

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ  
АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ  
НАУК УКРАЇНИ»

**КУШНІРЕНКО СТЕЛЛА ВІКТОРІВНА**

УДК 616.61-002.2-053.2-036.22-07-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РАННЬОЇ  
РЕНОПРОТЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м.Київ)

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор

**Іванов Дмитро Дмитрович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Омельченко Людмила Іванівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м.Київ), завідувач відділення хвороб сполучної тканини у дітей;

доктор медичних наук, професор **Багдасарова Інгретта Вартанівна**, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м.Київ), завідувач відділу дитячої нефрології;

доктор медичних наук, професор **Борисова Тамара Петрівна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії 2.

Захист відбудеться « 11 » листопада 2020 р. о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 09 » жовтня 2020 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На межі ХХ і ХХІ століть світове товариство зіткнулося з глобальною проблемою, що має медичне й величезне соціально-економічне значення – пандемією хронічних неінфекційних хвороб. Серед них патологія нирок, в тому числі хронічна хвороба нирок (ХХН), займає важливе місце через значну поширеність в популяції, високу смертність пацієнтів та значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування методів нирковозамісної терапії (НЗТ) (І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна, 2015; Д.Д. Іванов та ін., 2018).

В теперішній час ознаки ушкодження нирок або помірно/виражене зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) визначають у кожного сьомого-десятого в загальній популяції. Поширеність ХХН, визначена на підставі аналізу даних національної програми медичного страхування в США (Medicare), і представлена у звіті Американської системи ниркових даних (US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States), становила 14,5%. Слід враховувати, що інформація з епідеміології ХХН, особливо її ранніх стадій, в педіатричній популяції вкрай обмежена. Тим не менше, частота ХХН у педіатрії в Європі становить приблизно 11-12 на мільйон вікової популяції для 3-5 ст., в той же час, як поширеність становить  $\geq 55-60$  на мільйон вікової популяції відповідно (ESPN/ERA-EDTA Registry 2016; F. Veccherucci et al., 2018).

Предметом наукових досліджень залишається етіологічна структура причин розвитку ХХН в дитячому віці, модальність НЗТ та вплив різних факторів на виживаність пацієнтів (J. Harambat et al., 2012; N.C.Chesnaye et al., 2018), які обґрунтовують напрямок розробки стратегії профілактики і контролю перебігу ХХН, з визначенням груп ризику, з'ясування потенційних цілей втручання і створення персоналізованої програми ранньої ренопротекції для гальмування прогресування нефросклерозу і відтермінування необхідності проведення НЗТ.

Актуальним виявляється вивчення нових діагностично значимих маркерів фільтраційної функції нирок - рівня цистатину С (ЦсС) і розрахункової ШКФ на підставі ЦсС (рШКФц) для оцінки фільтраційної функції нирок з метою своєчасного виявлення, розмежування стадій і підстадій ХХН у дітей, її моніторингу для контролю перебігу патології, визначення прогностично несприятливих форм ниркової патології, контролю ефективності і безпеки ренопротекторної терапії (L. Wei et al., 2015; T. Brady et al., 2017; C. Salvador et al., 2019).

ХХН – це стадійний процес, який ініціюється впливом різноманітних екзогенних та ендогенних факторів, які приймають участь в прогресуванні ренального пошкодження з формуванням нефросклерозу (А.В. Fogo et al., 2007; D. Noone, C. Licht, 2014; U. Lundin, K.M. Weinberger, 2018).

Потребують вивчення патогенетичні механізми формування нефросклерозу, зокрема визначення ролі метаболомічного амінокислотного профілю, карнітинового статусу і вітаміну Д в його розвитку, з метою виявлення кандидатів-маркерів, які відображають прогресивний перебіг нефросклерозу, що

дозволить обґрунтувати показання для індивідуалізованого призначення метаболічної та дієто-нутриційної терапії (ДНТ) у складі комплексної терапії ХХН у дітей.

Дослідження, спрямовані на вивчення ефективності блокади ренін-аніготензин-альдостеронової системи (РААС) з метою гальмування прогресування ХХН у дітей (G. Ardissino et al., 2007; E. Wühl et al., 2009; N. Webb et al., 2010; Y. Zhang et al., 2016; P. Ruggenti et al., 2017) залишають дискусійними питання про критерії призначення превентивної терапії і впливу блокади РААС на ниркові наслідки, що диктує необхідність продовження вивчення багатогранних аспектів ренопротекторної терапії при ХХН у дітей.

Оптимізація системи діагностики, лікування і призначення ранньої ренопротекції у дітей з ХХН має велике медико-соціальне значення, що визначило вибір напрямку, мети й завдань даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідних робіт: «Вивчити фактори ризику, ренопротекції та ренопрофілактики у пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (№ державної реєстрації 0110U000009) та «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок» (№ державної реєстрації 0114U002216).

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з хронічною хворобою нирок на підставі адаптації оновленої концепції хронічної хвороби нирок у дітей до національних умов, розкриття нових метаболомічних предикторів прогресування нефросклерозу, розробки методів діагностики, диференційованих схем ранньої ренопротекції та впровадження їх в практику охорони здоров'я.

Для реалізації поставленої мети було запропоновано наступні **завдання**:

1. Оцінити динаміку етіологічної структури хронічної хвороби нирок у дітей.
2. Оцінити модальність нирковозамісної терапії і вплив різних факторів на виживаність в популяції пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.
3. Обґрунтувати застосування цистатину С в сироватці крові і розрахункових формул швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С в рутинній практиці педіатра для розмежування стадій і підстадій хронічної хвороби нирок 1-3 стадії (3a і 3b) у дітей та визначення категорій пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології.
4. Визначити показники амінокислотного спектру крові і встановити потенційні кандидати-маркери прогресування хронічної хвороби нирок у дітей.
5. Визначити показники карнітинового статусу крові і встановити потенційні кандидати-маркери прогресування хронічної хвороби нирок у дітей.

6. Оцінити ефективність метаболічної терапії на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і функціональний стан серцево-судинної системи у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок.
7. Визначити вплив дієтонутриційної терапії на корекцію відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок у дітей.
8. Оцінити вплив ренопротекторної терапії на перебіг хронічної хвороби нирок у дітей та розробити диференційовані підходи до ранньої ренопротекції з урахуванням стадії хронічної хвороби нирок і впливу блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на ниркові наслідки.
9. Визначити статус вітаміну Д у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок.
10. Оцінити частоту гіперкаліємії та її вплив на стан серцево-судинної системи у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок, і впровадити поетапний менеджмент гіперкаліємії з застосуванням калієвого біндеру.

*Об'єкт дослідження* – хронічна хвороба нирок у дітей.

*Предмет дослідження* – клініко-лабораторні, інструментальні показники, показники функціонального стану нирок, метаболомічні предиктори прогресування хронічної хвороби нирок у дітей, ефективність та безпека ренопротекції з застосуванням дієто- та фармакотерапії.

*Методи дослідження* – клінічні (анамнестичні, фізикальні), лабораторні загально-клінічні та біохімічні, рівень екскреції альбуміну (РЕА) і співвідношення альбумін/креатинін (САК) у добовій сечі, імунотурбідиметричні (ЦсС), ШКФ, рШКФц, метаболомічні (метод рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії з дериватизацією для визначення амінокислотного профілю і статусу карнітину в крові), імуноферментні, кислотно-основний стан (КОС), інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини і нирок, електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕХО-КГ)), статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше удосконалено і адаптовано оновлену концепцію ХХН у дітей до національних умов на підставі отриманої доказової бази для визначення стадій і підстадій ХХН у дітей, і обґрунтування тактики по збереженню функції нирок – ранньої ренопротекції.

Вперше проведено аналіз динаміки етіологічної структури у дітей з ХХН, модальності НЗТ, і впливу різних факторів на виживаність в популяції пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН). Встановлено, що вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів (ВВРНС) посідають перше місце в структурі ХХН у дітей. Частка інших етіологічних чинників (хронічний гломерулонефрит (ХГН), полікістозна хвороба нирок (ПХН), спадкові нефропатії, хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (ХТІН), системний червоний вочак (СЧВ), гемолітико-уремічний синдром (ГУС), гостре ураження нирок (ГУН)) в структурі ХХН у дітей збільшилась від 20,5% до 38,5%.

Вперше встановлено, що модальність на старті НЗТ у дітей представлена – у 80% гемодіалізом (ГД), у 12,5% додіалізною трансплантацією нирки (Тн), у 7,5% перитонеальним діалізом (ПД). Виживаність пацієнтів з ТСНН є

багатофакторною, залежить від етіології захворювання, віку, статі, антропометричних показників, ШКФ і модальності на старті НЗТ, та наявності супутніх захворювань. 5-річна виживаність пацієнтів на НЗТ становила 93,1%, 10-річна виживаність - 83,3% відповідно.

Вперше вивчено інформативність застосування, діагностичну цінність ЦсС (чутливість 73%, специфічність 91%) і рШКФц за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – НКФ, F.J.Hoek в практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначено діагностично значимі величини для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3b). Визначені категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології, такими як двобічний уретерогідронефроз, ПХН, ХТІН як наслідок перенесеного ГУН.

Вперше вивчено метаболомічні основи прогресування ХХН на підставі аналізу амінокислотного спектру крові та карнітинового статусу у дітей, хворих на ХХН, з визначенням потенційних кандидатів-маркерів прогресування нефросклерозу: амінокислоти - аргінін, цитрулін, 5-оксопролін; та ацилкарнітини - C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Вперше патогенетично обґрунтовано і вивчено вплив метаболічної терапії на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і функціональний стан серцево-судинної системи (ССС) у дітей, хворих на ХХН, та доведено її ефективність.

Вивчено і доведено ефективність ДНТ для корекції відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і уповільнення прогресування ХХН у дітей.

Вперше науково обґрунтовано і вивчено превентивні можливості застосування ранньої ренопротекторної терапії на різних стадіях ХХН у дітей, розроблені диференційовані підходи до ренопротекції з урахуванням РЕА, САК, добової протеїнурії (ДП), ШКФ та впливу блокади РААС на ниркові наслідки та доведено їх високу ефективність.

**Практичне значення отриманих результатів.** Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності педіатрів, дитячих нефрологів та урологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних та лікувальних заходів у дітей, хворих на ХХН.

Отримана доказова база для визначення стадій і підстадій ХХН у дітей, обґрунтувала доцільність застосування сучасної оновленої класифікації ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) і тактики по збереженню функції нирок (ренопротекції) в практиці педіатра, дитячого нефролога і уролога.

Запропоновано і впроваджено в практику удосконалений спосіб контролю функції нирок на підставі визначення сироваткової концентрації ЦсС, визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3 ст.(3а і 3b) і рШКФц (інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №397-2017).

Виявлені значимі метаболомічні предиктори прогресування ХХН у дітей - амінокислоти: аргінін, цитрулін, 5-оксопролін; та ацилкарнітини - C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин) дають можливість

рекомендувати їх в якості допоміжних маркерів оцінки тяжкості порушень функціонального стану нирок і дозволяють більш ефективно та патогенетично використовувати сучасні можливості метаболічної та ДНТ для корекції відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і уповільнення прогресування нефросклерозу.

Обґрунтовано важливість індивідуалізованого підходу і запропоновано алгоритм призначення ранньої ренопротективної терапії на різних стадіях ХХН у дітей в залежності від ШКФ, РЕА, САК, ДП та з урахуванням впливу блокади РААС на ниркові наслідки.

Запропоновано до використання поетапний практичний підхід в менеджменті гіперкаліємії у дітей, хворих на ХХН, з застосуванням калієвого біндеру – полістирен сульфонату натрію (ПСН).

Впроваджені в педіатричну практику заходи ранньої ренопротекції дозволять покращити якість надання медичної допомоги дітям з ХХН, знизити темпи прогресування хвороби, збільшити виживаність пацієнтів і зменшити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я України.

**Впровадження результатів роботи у практику.** Результати досліджень впроваджені в клінічну практику лікувально-профілактичних установ – Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», КЛПЗ «Чернігівської обласної дитячої лікарні», Хмельницької обласної дитячої лікарні, КУ «Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні», Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, про що свідчать акти впровадження. Основні наукові та практичні здобутки дисертаційної роботи включено до навчального процесу на кафедрах нефрології та нирковозамісної терапії, педіатрії №1, педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; кафедрах педіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету і впроваджено автором при підготовці розділів національного підручника «Педіатрія» у 2 т. Т.2 (Київ, 2013. – 1024 с.) та навчально-методичного посібника «Дитяча нефрологія» (Дніпропетровськ, 2014. – 324 с.). Видано інформаційні листи: "Корекція метаболічних порушень при тубулопатіях у дітей" (№27; 2008 р.); "Корекція гіперазотемії у дітей з хронічною нирковою недостатністю (№226; 2011 р.); "Цистатин С – маркер контролю функції нирок у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок" (№397; 2017 р.); "Корекція гіперкаліємії у хворих на хронічну хворобу нирок" (№28; 2019 р.).

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота виконана безпосередньо автором. Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, аналіз та огляд присвяченої проблемі наукової літератури. Особисто здійснено визначення мети та завдань дослідження, розроблено дизайн дослідження, сформовані групи спостереження, обрані методи досліджень. Дисертантом особисто проводилось клінічне обстеження, спостереження і лікування хворих, розшифровка та інтерпретування

даних лабораторних та інструментальних досліджень, клініко-статистичний аналіз документації. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну обробку та оцінку отриманих результатів, проведене їх узагальнення, написано всі розділи роботи.

Усі розділи дисертаційної роботи написані самостійно; разом з науковим консультантом сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автору належить головна роль у підготовці наукових публікацій, інформаційних листів, забезпечено впровадження матеріалів дисертації у практичну діяльність лікувальних закладів та в навчальний процес.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи оприлюднені на: науково-практичному симпозиумі «Проблемні питання лікування дітей та підлітків» (Київ, 2012); науково-практичній конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок» (Луцьк, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої Всесвітньому Дню Нирки 2014 (Київ, 2014); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – 2014» (Харків, 2014); 51<sup>ST</sup> ERA-EDTA Congress (Амстердам, Королівство Нідерландів, 2014); I Національному Республіканському Конгресі з міжнародною участю «Народ и здоровье – Узбекистан» (Ташкент, Республіка Узбекистан, 2014); науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню Нирки 2015, «Здорові нирки – для всіх» (Київ, 2015); науково-практичній конференції «Клінічний випадок в нефрології», щорічній міжнародній нефрологічній академії 8<sup>th</sup> REENA<sup>TM</sup> CME Course (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Невизначеність та доказовість у клінічній практиці та управлінні первинною медичною допомогою» (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини» (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (Київ, 2017); XVIII Національному Конгресі кардіологів України (Київ, 2017); Всеукраїнському Конгресі «Мистецтво лікування – від профілактики до якості життя» (Київ, 2017); V З'їзді нефрологів України (Вінниця, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми спадкової та мультифакторної патології. Орфанні метаболічні захворювання» (Київ, 2018); IV З'їзді Євразійської асоціації терапевтів сумісно з Республіканською науково-практичною конференцією терапевтів Узбекистану (Ташкент, Республіка Узбекистан, 2018); 55<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress (Копенгаген, Королівство Данія, 2018); 51<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology (Туреччина, Анталія, 2018); науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога» (Київ, 2019); науково-практичній конференції «Актуальні питання нефрології у періоді реформи медицини. Всесвітній День Нирки 2019 в Україні» (Львів, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія –



досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2019); XX Національному Конгресі кардіологів України (Київ, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових праць, з яких 23 статті – у фахових наукових виданнях України, які внесено до міжнародних наукометричних баз, 1 – в журналі, що входить до наукометричної бази Scopus, 12 – в матеріалах конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій, в тому числі 5 – у виданнях Scopus. 13 статей опубліковано автором одноосібно. Видано 4 інформаційних листи.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 305 сторінках тексту і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літературних посилань включає 442 джерела, які займають 44 сторінки. Дисертаційна робота ілюстрована 15 рисунками, 52 таблицями, що займають 6 сторінок. Дисертація містить 2 додатки, які займають 8 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дисертаційної роботи включено 326 дітей (168 хлопчиків і 158 дівчат) віком від 2 до 17 років, хворих на ХХН 1-5 ст., які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у відділенні нефрології і відділенні гемодіалізу Київського міського дитячого нефрологічного центру (КМДНЦ) на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Згідно визначеної ШКФ всі пацієнти були розподілені на п'ять стадій ХХН: ХХН 1 ст. - 101 пацієнт (30,9%); ХХН 2 ст. – 85 пацієнтів (26,1%); ХХН 3 ст. – 62 пацієнта (19,0%), ХХН 3а ст. – 27 пацієнтів (8,3%), ХХН 3б ст. – 35 пацієнтів (10,7%); ХХН 4 ст. - 38 пацієнтів (11,7%); ХХН 5 ст. – 40 пацієнтів (12,3%). В залежності від віку хворі були розподілені на 4 вікові групи, згідно модифікованої класифікації Гундобіна, а саме: 1-3 роки (59 пацієнтів), 4-7 років (59 пацієнтів), 7-12 років (86 пацієнтів) та 13-17 років (122 пацієнта). Кожна зі стадій ХХН і вікових груп представлена репрезентативною вибіркою хворих.

Відбір пацієнтів проводився згідно розроблених критеріїв включення та виключення. Критерії включення: діти віком від 2 до 17 років; наявність підписаної інформованої згоди дитини та/або батьків; наявність ХХН 1-5 ст. Критерії виключення: відмова дитини або її батьків від участі в клінічному дослідженні та відсутність інформованої згоди; вік молодше 2 років.

*Дизайн дослідження* включав 6 етапів:

На I етапі (аналітичному) проводився аналіз літературних джерел і патентний пошук. Визначені проблемні пункти, що стосуються питань сучасної оновленої концепції ХХН у дітей, патогенетичних предикторів і метаболомічних основ прогресування нефросклерозу, сучасних принципів ренопротекторної терапії, впливу блокади РААС на ниркові наслідки, сучасних підходів до оцінки ШКФ.

На II етапі дослідження був проведений клінічний аналіз 326 дітей з ХХН 1-5 ст., які проходили лікування у відділенні нефрології і відділенні гемодіалізу КМДНЦ на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1.

На III етапі проведено поглиблений аналіз динаміки первинних ниркових захворювань, як причини ХХН 1-5 ст. з 2006 по 2018 рр., динаміки прогресування ХХН, аналіз модальності НЗТ і впливу різних факторів на виживаність в популяції дітей з ТСНН.

Четвертий етап передбачав визначення інформативності та діагностичної цінності ЦсС, як раннього маркера зниження фільтраційної функції нирок у дітей, і розрахункових формул для визначення ШКФ на підставі ЦсС з метою розмежування стадій і підстадій ХХН 1-3 ст. (3а і 3b) у 132 дітей і визначення категорій пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології.

На V етапі проводилося вивчення метаболомічних основ прогресування нефросклерозу у 38 дітей з ХХН 2-5 ст. на підставі вивчення метаболомічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу крові; вивчення впливу метаболічної терапії на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і стан ССС у 20 дітей, хворих на ХХН 4-5 ст.; вивчення впливу ДНТ на перебіг і наслідки ниркової недостатності у 20 дітей з ХХН 4 ст.

Шостий етап передбачав призначення диференційованої ранньої ренопротекторної терапії в залежності від стадії ХХН, РЕА, САК, ДП і з урахуванням впливу блокади РААС на ниркові наслідки у 134 дітей, і вивчення її впливу на перебіг захворювання; визначення статусу вітаміну Д; визначення частоти гіперкаліємії та її впливу на стан ССС у дітей, хворих на ХХН, і використання поетапного практичного підходу в менеджменті гіперкаліємії.

Клініко-лабораторні та інструментальні обстеження проводились у клініко-діагностичній лабораторії, кабінеті функціональної діагностики та відділенні ультразвукової діагностики Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Комплексна оцінка стану пацієнта передбачала повне фізикальне обстеження, комплекс лабораторно-інструментального дослідження для верифікації діагнозу згідно з Наказом МОЗ України № 365 від 20.07 2005 р. «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія» «Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю» і клінічними рекомендаціями для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease).

Згідно з Наказом МОЗ України № 365 від 20.07 2005 р. всі хворі при надходженні до стаціонару проходили обов'язковий перелік клініко-лабораторних досліджень, що включає крім антропометричних досліджень (маса тіла, ріст), вимірювання артеріального тиску (АТ), загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ДП, біохімічне дослідження крові (загальний білок, білкові фракції, креатинін, сечовина, глюкоза, білірубін, АЛТ, АСТ, калій, натрій, кальцій, фосфор), КОС, ШКФ, коагулограму, бактеріологічне дослідження сечі, УЗД органів черевної порожнини і нирок, ЕКГ, ЕХО-КГ, консультації профільних фахівців. Наявність або відсутність порушень нутриційного статусу визначали за

наступними параметрами оцінки недостатності харчування: індекс маси тіла (ІМТ); рівень загального білка, альбуміну і трансферину в сироватці крові.

З метою оцінки функціонального стану нирок і для розподілу пацієнтів за стадіями у відповідності з класифікацією ХХН всім хворим визначали ШКФ за формулою Шварца (GFR Calculator for children and adolescents 1 to 17 years). Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease). Паралельно у пацієнтів оцінювали РЕА і САК у добовій сечі, керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease).

Рівень концентрації ЦсС досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 в лабораторії Діла імунотурбідиметричним методом (PETIA) з застосуванням латексу для кількісного визначення ЦсС в сироватці і плазмі крові. З метою інформативного застосування ЦсС в практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3b) здійснювався рШКФц за наступними рівняннями:

$\text{ШКФ(мл/хв./1.73м}^2) = -4.32 + 80.35 / \text{Цис С мг/л}$  (F.J.Ноек і співавт., 2003);  
 $\text{ШКФ(мл/хв./1.73м}^2) = 75.94 / [\text{Цис С мг/л}^{1.17}] (\times 1.2, \text{ якщо трансплантація})$  (M.Zappitelli і співавт., 2006);  
 $\text{ШКФ(мл/хв./1.73м}^2) = 70.69 \times \text{Цис С}^{-0.931} \text{ мг/л}$  (Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF).

Визначення метаболомічного амінокислотного профілю і статусу карнітину крові здійснювалось на базі ДУ «Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Визначення концентрації амінокислот, ацилкарнітинів та сукцинілацетону проводилось в сухих плямах крові методом тандемної мас-спектрометрії. Коцентрація амінокислот та ацилкарнітинів визначалась в сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії з дериватизацією на рідинному хроматографі Dionex (США) мас-спектрометрі API SCIEX 2000 (США) з використанням набору реагентів Chromsystems MassChrom® Amino Acids and Acylcarnitines from Dried Blood – LC-MS/MS (Німеччина).

Методом тандемної мас-спектрометрії визначали концентрацію наступних амінокислот: 5-оксопроліну (5-Охо Pro), аланіну (Ala), аргініну (Arg), аспартату (Asp), цитруліну (Cit), глутаміну (Glu), гліцину (Gly), гістидину (His), лейцину (Leu), метіоніну (Met), орнітину (Orn), фенілаланіну (Phe), проліну (Pro), серину (Ser), триптофану (Trp), тирозину (Tyr), валіну (Val); ацилкарнітинів: карнітину (C0), ацетилкарнітину (C2), пропіонілкарнітину (C3), малонілкарнітину (C3DC), ізобутирилкарнітину (C4), метилмалонілкарнітину (C4DC), ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину (C5), глутарилкарнітину (C5DC), 3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідрокси-бутирилкарнітину (C5OH), ізовалерилкарнітину (C5:1), гексаноїлкарнітину (C6), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC), октаноїлкарнітину (C8), октаноїлкарнітину (C8:1), деканоїлкарнітину (C10), деканоїлкарнітину (C10:1), декадієноїлкарнітину (C10:2), додеканоїлкарнітину (C12),

додеканоїлкарнітину (C12:1), тетрадеканоїлкарнітину (C14), 3-гідрокситетрадеканоїлкарнітину (C14OH), тетрадеканоїлкарнітину (C14:1), тетрадекадієноїлкарнітину (C14:2), гексадеканоїлкарнітину (C16), 3-гідроксигексадеканоїлкарнітину (C16OH), гексадеканоїлкарнітину (C16:1), 3-гідроксигексадеканоїлкарнітину (C16:1OH), стеароїлкарнітину (C18), олеїлкарнітину (C18:1), 3-гідрокси-олеїлкарнітину (C18:1OH), лінолеїлкарнітину (C18:2). Також визначали співвідношення амінокислот: Arg/Ala, Arg/Phe, Cit/Arg, Cit/Phe, Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Phe/Tyr, Val/Phe.

Діагностика мінерально-кісткових порушень здійснювалась на підставі рекомендацій KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) 2009 року з урахуванням оновлень 2017 року. У пацієнтів визначали рівень сироваткового кальцію, фосфору, паратгормону (ПТГ), 25(OH)Д3. Визначення вмісту 25(OH) Д3 в сироватці крові відбувалось імуноферментним методом з кількісним визначенням показника за допомогою набору ELISA (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі Victor-2 (Фінляндія, Perkin Elmer). Інтерпретація результатів здійснювалась відповідно до клінічних рекомендацій Товариства ендокринологів (Holick M. F. і співавт., 2011).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакету MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), який використовували для проведення ROC-аналізу (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Перевірка гіпотези нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка або Колмогорова-Смірнова. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні і непараметричні методи опису показників та оцінки достовірності результатів дослідження.

Оцінка достовірності відмінностей середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася для незв'язаних вибірок з урахуванням гомо- або гетероскедастичності дисперсій за критерієм Ст'юдента (t) для незв'язаних вибірок, Т-критерієм Ст'юдента для зв'язаних вибірок за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; оцінка достовірності різниці середніх для кількісних ознак з ненормальним розподілом за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса при множинних порівняннях, за критерієм Манна-Уїтні (U) при попарних порівняннях; вірогідність різниці відносних показників з використанням критерію Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона та Мак-Немара для повторних вимірів, у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100. Множинні порівняння проводилися з поправкою Шеффе. При проведенні ретроспективного аналізу швидкість прогресування ХХН і виживаність пацієнтів оцінювали з застосуванням методу Каплана-Мейера.

Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ), лінійної кореляції Пірсона (r); регресійний аналіз з

розрахунком множинних (R) і парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції (r), коефіцієнтів детермінації (R<sup>2</sup>); ROC-аналіз з розрахунком стандартних операційних характеристик.

Результати вважалися статистично значущими  $p < 0,05$  для всіх видів аналізу.

### Результати власних досліджень та їх обговорення.

Аналіз етіологічної структури ХХН у дітей позиції лідера відвів ВВРНС, які займали 52,8% (табл.1). ХГН в етіологічній структурі обстежуваних пацієнтів займав 2-е місце після ВВРНС – 19,6%. До його складу увійшли пацієнти зі змішаною формою (ЗФ), ізольованим сечовим синдромом (ІСС), нефротичною формою (НФ) та гематуричною формою (ГФ). Третє місце за кількістю хворих, як в абсолютних числах, так і у відсотковому відношенні, належало ПХН – 8,6%.

Таблиця 1

### Етіологічна структура ХХН у дітей

Нозологія	Абс.	%
ВВРНС	172	52,8
ХГН:	64	19,6
ХГН ЗФ	23	
ХГН ІСС	21	
ХГН НФ	9	
ХГН ГФ	11	
ПХН	28	8,6
ХТІН	18	5,6
ХНП	14	4,3
СЧВ	7	2,2
СКХ	5	1,5
Нирковий нецукровий діабет	5	1,5
Нефрокальциноз	4	1,2
Нефронофтіз Фанконі	4	1,2
Синдром Деніса-Драша	2	0,6
НТА І тип	2	0,6
Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля	1	0,3
Загальна кількість	326	100

ХТІН, як наслідок перенесеного ГУН, в етіологічній структурі ХХН займав 4-у позицію, випереджаючи за кількістю пацієнтів хронічний неускладнений пієлонефрит (ХНП), СЧВ, сечокам'яну хворобу (СКХ), нирковий нецукровий діабет, нефрокальциноз, нефронофтіз Фанконі, синдром Деніса-Драша, нирково-тубулярний ацидоз (НТА) І типу, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля.

Вивчено результати щорічного моніторингу дітей м.Києва з ХХН 1-5 ст. за період з 2006 по 2018 рр. Кількість пацієнтів з 2006 по 2018 роки збільшилась на 47,7%.

Встановлено, що в структурі ХХН в КМДНЦ з 2006 по 2018 роки домінував САКУТ-синдром (ВВРНС) – від 61,5% до 80,9%, в середньому за 13 років -  $69,7 \pm 1,7\%$ . На початку 2006 року в структурі ХХН САКУТ-синдром становив 79,5%, в 2018 році - 61,5%. Максимальна кількість пацієнтів у відсотковому співвідношенні з САКУТ-синдромом (80,9%) зареєстрована у 2008 році. Зменшення кількості пацієнтів з ВВРНС з 2011 року у відсотковому еквіваленті і збереження в абсолютних числах відбулось за рахунок збільшення інших етіологічних чинників, таких як ПХН, ХТІН, ГУС та ГУН. Частка інших етіологічних чинників (ХГН, ПХН, спадкові нефропатії, ХТІН, СЧВ, ГУС, ГУН) в структурі ХХН у дітей за 13 років збільшилась від 20,5% (2006 рік) до 38,5% (2018 рік), в середньому становила -  $30,3 \pm 1,7\%$ .

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що провідною причиною формування ХХН у дітей є ВВРНС (САКУТ-синдром), що підтверджується щорічними даними реєстру Європейського товариства дитячих нефрологів/Європейської ниркової асоціації-Європейської асоціації з діалізу і трансплантації (ESPN/ERA-EDTA), звітами реєстрів NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) і ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), реєстрів Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії, Японії.

Також з часом змінювалась кількість дітей з різними стадіями ХХН. Так найбільша кількість дітей з ХХН 1 ст. зареєстрована в 2006 році – 38,6%; з ХХН 2 ст. в 2008 році – 51,1%; з ХХН 3 ст. на початку 2015 року – 24,6%; з ХХН 4 ст. на початку 2016 року – 13,6%. З ХХН 5 ст. в 2014 році 11 дітей (18,6%) отримували лікування програмним ГД. В 2017 і на початку 2018 року під ретельним моніторингом перебувала найбільша кількість дітей після проведення Тн (11,3% і 13,8% відповідно).

Вивчено модальність НЗТ і виживаність в популяції дітей з ТСНН, ґрунтуючись на базі даних дітей м.Києва, які отримували НЗТ за період з 2006 по 2018 рр., на прикладі КМДНЦ, аналізуючи модальність методів НЗТ, первинні ниркові захворювання, гендерні і вікові особливості, антропометричні дані, ШКФ на старті НЗТ, коморбідність та їх вплив на виживаність пацієнтів.

Встановлено, що у 40 пацієнтів з ТСНН, які розпочали НЗТ за період з 2006 по 2018 рр. в КМДНЦ, модальність на старті представлена – у 80% - ГД, у 12,5% - додіалізною Тн, у 7,5% - ПД.

Встановлено, що переважна кількість пацієнтів розпочала лікування ГД у віковій категорії 10-14 років (42,9%) і 15-17 років (37,1%). Найменша кількість

(8,6% пацієнтів) НЗТ розпочала у віці від 0 до 4 років. Проведення Тн у дітей, хворих на ХХН, переважно відбувалось у віковому діапазоні 15-17 років (33,3%). Проте 25% дітей серед загальної кількості були представниками вікової групи 0-4 роки з вродженим нефротичним синдромом, синдромом Деніса-Драша, дисплазією нирок.

Кількість осіб жіночої статі на НЗТ (ГД і ПД) становила 57,1%, а чоловічої - 42,9% відповідно. Серед пацієнтів з Тн 66,7% пацієнтів жіночої статі і 33,3% - чоловічої статі. Серед 35 пацієнтів на НЗТ (ГД і ПД) 57,1% з ВВРНС. У 50% пацієнтів з Тн первинні ниркові захворювання представлені ВВРНС.

Отримані результати продемонстрували, що серед усіх дітей на НЗТ 10% мали множинні вроджені вади розвитку (головного мозку, серця, легенів), синдромний діагноз реєструвався у 7,5% пацієнтів (синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля у 1 дитини, синдром Деніса Драша – у 2). Затримка психомоторного розвитку реєструвалась у 12,5% пацієнтів.

Особливості антропометричних даних, отриманих у пацієнтів на НЗТ у КМДНЦ, виглядали наступним чином: ожиріння зареєстровано тільки у 3 пацієнтів (8,6%), які отримували ГД і ПД, а дефіцит маси тіла у 7 пацієнтів (20%). Жоден пацієнт з Тн не мав надлишкової ваги, 2 – з дефіцитом маси тіла (16,7%). Аналіз отриманих даних показав, що 48,6% дітей, які отримували ГД і ПД, відставали у зрості, 51,4% - мали артеріальну гіпертензію (АГ). Перед проведенням Тн відставання у зрості і АГ реєструвались у 33,0% пацієнтів відповідно.

Встановлено, що переважна більшість пацієнтів (55%) розпочала лікування НЗТ зі ШКФ в діапазоні 8-15 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>. 32,5% хворих на початку НЗТ мали ШКФ <8 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>. 12,5% пацієнтів, яким була проведена додіалізна Тн, на старті НЗТ мали ШКФ >15 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>.

В структурі причин смерті дітей на НЗТ в КМДНЦ домінували серцева недостатність (33,3%) та інфекція (33,3%).

Час перебування пацієнтів на НЗТ в КМДНЦ коливався від 28 до 199 місяців. 5-річна виживаність пацієнтів на НЗТ за 2006-2018 рр. становила 93,1%, 10-річна виживаність - 83,3% відповідно (рис.1).

В Європі за даними реєстру ESPN/ERA-EDTA виживаність коливається від 82 до 96% за 10 років і від 76 до 89% за 20 років.

Оскільки тільки частина дітей, які потребують проведення НЗТ у всьому світі, дійсно отримує лікування, та універсальне забезпечення дороговартісної НЗТ у короткостроковій перспективі нереально, найбільший приріст у виживаності, ймовірно, буде досягнуто шляхом затримки прогресування ХХН і запобігання ТСНН.

Вивчено інформативність застосування, діагностичну цінність ЦсС і рШКФц в практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначено діагностично значимі величини для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3b), і категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології (табл.2).

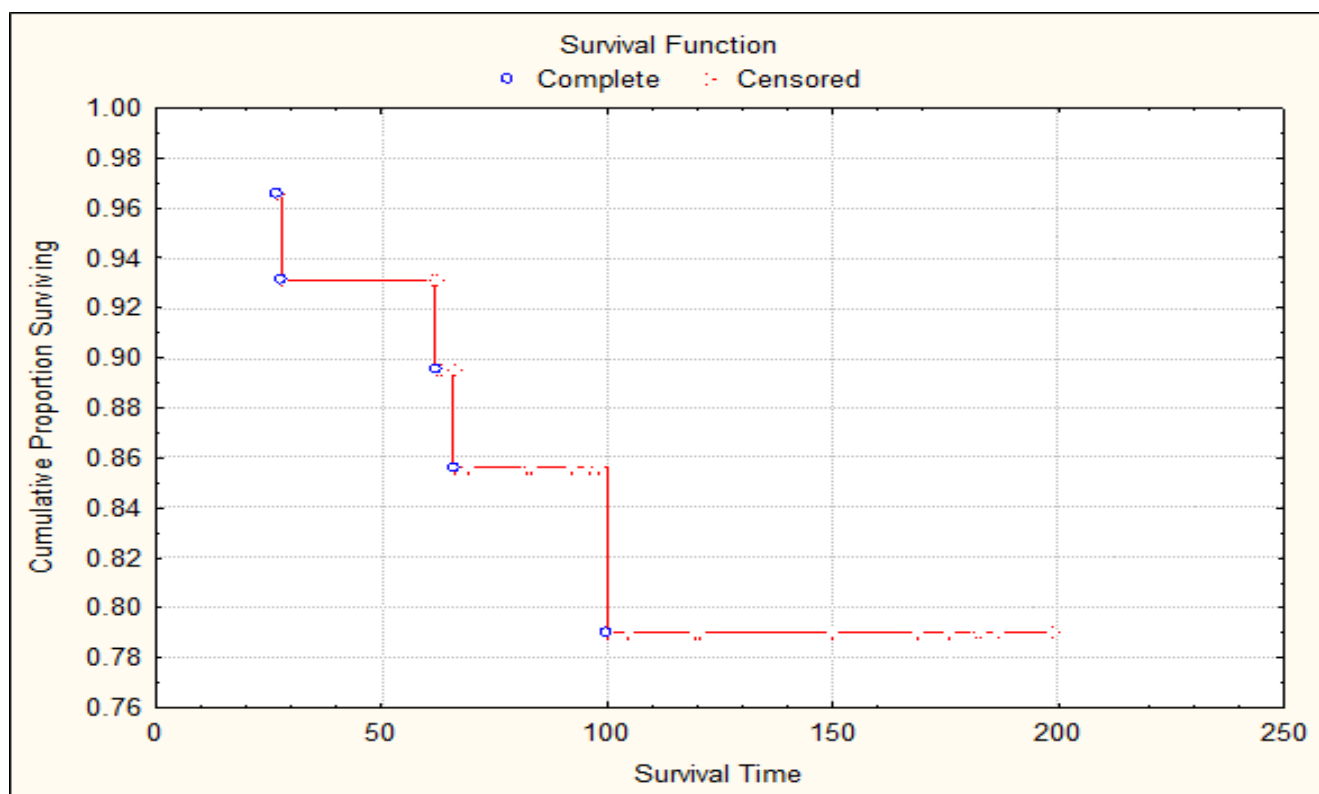


Рисунок 1. Вживаність пацієнтів на НЗТ за період 2006-2018 рр.

Таблиця 2

## ЦсС у дітей з ХХН 1-3 ст. (3а і 3б)

Популяція	ЦсС, мг/л	P
ХХН 1 ст.(n=59)	0,77±0,01 [0,54-0,85]	-
ХХН 2 ст.(n=53)	1,0±0,01 [0,87-1,22]	*<0,001
ХХН 3 ст.(n=20)	1,58±0,06 [1,26-2,23]	*<0,001; ^<0,001
ХХН 3а ст.(n=13)	1,41±0,03 [1,26-1,57]	*<0,001; ^<0,001; °<0,05
ХХН 3б ст.(n=7)	1,97±0,1 [1,59-2,23]	*<0,001; ^<0,001; °<0,01; <sup>1</sup> <0,001
Примітка: р*– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 1 ст.; р^– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 2 ст.; р°– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 3 ст.; р <sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 3а ст.		

Отримані результати продемонстрували, що у дітей з ХХН 1 ст. сироваткова концентрація ЦсС в середньому становила 0,77±0,01 мг/л, що достовірно нижче відповідних показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. (1,0±0,01 мг/л; p<0,001), ХХН 3 ст. (1,58±0,06 мг/л; p<0,001) і ХХН 3а і 3б ст. (p<0,001).



Вміст ЦсС в сироватці крові у пацієнтів з ХХН 2 ст., також достовірно був нижче відповідних показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б ст.) ( $p < 0,001$ ).

Рекомендації останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) підтвердили своє право на існування в дитячій популяції, про що свідчать отримані результати рівня ЦсС у дітей при розмежуванні ХХН 3 ст. на 3а і 3б.

Рівень ЦсС у пацієнтів з ХХН 3а ст. дорівнював  $1,41 \pm 0,03$  мг/л, що достовірно було нижче значень відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 3б ( $1,97 \pm 0,1$  мг/л) ( $p < 0,001$ ) і ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ) і достовірно було вище, ніж значення, отримані у пацієнтів з ХХН 1-2 ст. ( $p < 0,001$ ).

Проведено більш детальне вивчення вмісту сироваткового ЦсС при різних формах нефропатій, нівелюючи стадії ХХН. Визначені категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології.

Встановлено, що найвищий рівень ЦсС  $1,59 \pm 0,2$  мг/л реєструвався у пацієнтів з двобічним уретерогідронефрозом, що достовірно його відрізняло від значень, отриманих у пацієнтів з однобічним уретерогідронефрозом ( $p < 0,05$ ), однобічним або двобічним міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР) III ступеня, дистопією нирки, ХГН НФ, ГФ та ІСС ( $p < 0,01$ ).

Високий ризик прогресування ХХН виявлено у пацієнтів з ПХН, у яких рівень сироваткового ЦсС дорівнював  $1,2 \pm 0,093$  мг/л і у 16 пацієнтів з ХТІН, які перенесли в анамнезі ГУН –  $1,2 \pm 0,1$  мг/л, що достовірно відрізнялось від значень аналогічного показника, отриманого у пацієнтів з ХНП і ХГН ГФ ( $p < 0,001$ ), дистопією нирки і однобічним МСР III ступеня ( $p < 0,01$ ), двобічним МСР III ступеня і ХГН НФ та ХГН ІСС ( $p < 0,05$ ).

З метою інформативного застосування ЦсС в практиці дитячого нефролога і педіатра, визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б) здійснювався розрахунок ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС, користуючись рівняннями F.J.Hoek, M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – НКФ (табл.3).

Встановлено, що середнє значення концентрації ЦсС в сироватці крові  $0,77 \pm 0,01$  мг/л у пацієнтів з ХХН 1 ст. відповідало рШКФц  $100,0 \pm 1,5$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ , визначеної за рівнянням F.J.Hoek,  $103,1 \pm 1,8$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$  – за рівнянням M.Zappitelli і  $90,2 \pm 1,2$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$  – за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – НКФ. Не дивлячись на те, що отримані середні значення рШКФц за трьома наведеними рівняннями відповідали ХХН 1 ст., індивідуальний аналіз продемонстрував, що рШКФц за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – НКФ зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ  $< 90$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ , але  $> 82$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ , потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Крім того, середні значення рШКФц за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – НКФ достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь ( $p < 0,001$ ).

Середнє значення концентрації ЦсС в сироватці крові  $1,0 \pm 0,01$  мг/л у пацієнтів з ХХН 2 ст. відповідало рШКФц  $76,0 \pm 0,8$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ , визначеної за

рівнянням F.J.Ноек,  $75,9 \pm 0,9$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$  – за рівнянням M.Zappitelli і  $70,7 \pm 0,6$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$  – за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF. рШКФц за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – NKF тільки у 1 пацієнта із 53 опустила значення до  $59$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ , рШКФц 52 пацієнтів перевищувала  $60$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ . Значення рШКФц за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, отримані у хворих з ХХН 2 ст. достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь в середньому на  $6$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$  ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3

## ЦсС і рШКФц у дітей з ХХН

Показник	ХХН 1 ст.(n=59)	ХХН 2 ст.(n=53)	ХХН 3 ст.(n=20)	ХХН 3а ст.(n=13)	ХХН 3б ст.(n=7)
ЦсС, мг/л	$0,77 \pm 0,01$ [0,54-0,85]	$1,0 \pm 0,01$ [0,87-1,22]	$1,58 \pm 0,06$ [1,26-2,23]	$1,41 \pm 0,03$ [1,26-1,57]	$1,97 \pm 0,1$ [1,59-2,23]
рШКФц, мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ (F.J.Ноек)	$100,0 \pm 1,5$ * <sup>^</sup> <sup>o</sup> [90-144]	$76,0 \pm 0,8$ * <sup>^</sup> <sup>o</sup> [62-88]	$46,5 \pm 1,7$ <sup>1</sup> <sup>o</sup> [32-59]	$52,7 \pm 1,0$ <sup>^</sup> [47-59]	$36,5 \pm 1,8$ <sup>^</sup> [32-44]
рШКФц, мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ (M.Zappitelli)	$103,1 \pm 1,8$ * <sup>^</sup> <sup>o</sup> [92-156]	$75,9 \pm 0,9$ * <sup>^</sup> <sup>o</sup> [60-89]	$44,5 \pm 1,7$ <sup>1</sup> <sup>o</sup> [30-58]	$50,8 \pm 1,12$ <sup>^</sup> [45-58]	$34,3 \pm 2,1$ <sup>^</sup> [30-44]
рШКФц, мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ Cystatin C- based equation (2012) Pediatric GFR Calculator -NKF	$90,2 \pm 1,2$ <sup>^</sup> <sup>o</sup> [82-125]	$70,7 \pm 0,6$ <sup>^</sup> <sup>o</sup> [59-80]	$46,2 \pm 1,5$ <sup>12</sup> [33-57]	$51,3 \pm 0,9$ <sup>^</sup> [46-57]	$37,6 \pm 1,8$ <sup>^</sup> [33-45]

Примітки: \*– достовірність розбіжностей  $p < 0,001$  у порівнянні з результатами рівняння Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, отриманими в межах однієї стадії або підстадії ХХН;  
<sup>^</sup>– достовірність розбіжностей  $p < 0,001$  у порівнянні з ХХН 3а ст. в межах однієї формули рШКФц;  
<sup>1</sup>– достовірність розбіжностей  $p < 0,01$  у порівнянні з ХХН 3а ст. в межах однієї формули рШКФц;  
<sup>o</sup>– достовірність розбіжностей  $p < 0,001$  у порівнянні з ХХН 3б ст. в межах однієї формули рШКФц;  
<sup>2</sup>– достовірність розбіжностей  $p < 0,01$  у порівнянні з ХХН 3б ст. в межах однієї формули рШКФц.

Значення концентрації ЦсС в сироватці крові  $1,58 \pm 0,06$  мг/л, отримані у пацієнтів з ХХН 3ст., відповідали майже однаковій рШКФц, отриманій за трьома різними рівняннями. Також значення концентрації ЦсС в сироватці крові пацієнтів з ХХН 3а ст. ( $1,41 \pm 0,03$  мг/л) і ХХН 3б ст. ( $1,97 \pm 0,1$  мг/л), відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній з підстадій за рівняннями M.Zappitelli, F.J.Hoek, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF. Крім того, проведений порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ( $p < 0,001$ ) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ), і ХХН 1-2 ст. ( $p < 0,001$ ), що ще раз доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б.

Таким чином, для розрахунку ШКФ на підставі ЦсС у дітей з ХХН 1-2 ст. краще застосовувати рівняння M.Zappitelli або F.J.Hoek, а для ХХН 3 ст. і розмежування підстадій на 3а і 3б – рівняння Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, M.Zappitelli, F.J.Hoek.

Доведена діагностична цінність ЦсС, визначена за аналізом чутливості і специфічності методу і оцінена за допомогою побудування характеристичної кривої (ROC-аналіз). Підтверджена висока інформативність показника ЦсС, так як величина площі під кривою (AUC) достовірно вище 0,5 і дорівнює 0,72 (0,59-0,86;  $p < 0,01$ ). Визначено також прогностично значимі порогові значення вмісту ЦсС в сироватці крові (чутливість 73%, специфічність 91%).

Проведений регресійний аналіз для всієї виборки пацієнтів, включених в дослідження, дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за рівняннями F.J.Hoek, M.Zappitelli або Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF ( $r = -0,93$ ;  $r = -0,92$ ;  $r = -0,94$  відповідно).

Отримані результати підтверджують позицію багатьох дослідників, що ЦсС є більш раннім маркером зниження фільтраційної функції нирок у дітей, ніж сироватковий креатинін, і дають підстави застосовувати цей показник і рШКФц за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, F.J.Hoek в рутинному дослідженні функцій нирок для адекватної оцінки, виявлення і розмежування стадій і підстадій ХХН і можливого ризику прогресування патології нирок в дитячому віці.

Визначено показники амінокислотного спектру крові та карнітинового статусу, і встановлені потенційні кандидати-маркери прогресування ХХН у дітей (табл.4).

Отримані результати продемонстрували, що зміни амінокислотного спектру крові відмічаються вже на ранніх стадіях ХХН, посилюючись за мірою зниження ШКФ і набуваючи більш виражених змін у ТСНН. Ці дані доповнюють розуміння метаболічних модифікацій, пов'язаних з ХХН і мають значення для клінічної оцінки пацієнтів, особливо у відношенні метаболічних і нутриційних аспектів.

Вміст 5-оксопроліну залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-4 ст., на відміну від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 5ст., які перевищували попередні показники вдвічі ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Динаміка вмісту аланіну

мала хвилеподібний характер, зменшуючись в 1,5 рази у пацієнтів з ХХН 3ст. у порівнянні з ХХН 2ст. ( $p<0,05$ ), збільшуючись в 1,8 рази у пацієнтів з ХХН 4 ст. у порівнянні з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p<0,01$ ) і досягаючи максимуму значень у пацієнтів з ХХН 5ст. -  $237,67\pm 20,51 \mu\text{M}$ , достовірно відрізняючись від значень, отриманих на додіалізованому етапі ( $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ). Динаміка вмісту амінокислоти аргініну продемонструвала зовсім іншу тенденцію. У пацієнтів з ХХН 5ст. вміст аргініну дорівнював  $17,77\pm 2,12 \mu\text{M}$ , що в 2,0 рази нижче відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 4ст. ( $p<0,01$ ).

Таблиця 4

## Метаболомічне профілювання амінокислот у дітей з ХХН 2-5 ст.

Аміно-кислоти	ХХН 2 ст. (N=7)	ХХН 3 ст. (N=11)	ХХН 4 ст. (N=11)	ХХН 5 ст. (ГД) (N=9)	Після лікування (N=20)	P
5-Охо Pro	21,35±3,32	18,28±2,26	25,65±3,50	40,46±3,72	28,69±4,06	* $<0,01$ ° $<0,001$ <sup>1</sup> $<0,01$ <sup>5</sup> $<0,05$ <sup>7</sup> $<0,05$
Ala	143,44±19,14	95,10±7,90	168,89±19,60	237,67±20,51	207,45±26,19	* $<0,01$ ° $<0,001$ <sup>1</sup> $<0,05$ <sup>2</sup> $<0,05$ <sup>^</sup> $<0,01$ <sup>5</sup> $<0,001$
Arg	30,13±6,39	26,1±3,62	38,40±5,67	17,77±2,12	47,21±7,50	<sup>1</sup> $<0,01$ <sup>5</sup> $<0,05$ <sup>7</sup> $<0,001$
Asp	74,24±10,05	87,55±12,9	100,37±11,40	126,26±14,67	114,95±12,23	* $<0,05$ <sup>4</sup> $<0,05$
Cit	29,89±5,82	49,00±3,07	54,32±7,35	80,29±4,46	52,20±8,04	* $<0,001$ ° $<0,001$ <sup>1</sup> $<0,01$ <sup>2</sup> $<0,05$ <sup>3</sup> $<0,05$ <sup>4</sup> $<0,05$ <sup>7</sup> $<0,01$
Glu	271,83±13,94	308,3±26,3	291,60±25,65	449,51±32,87	349,26±19,04	* $<0,001$ ° $<0,01$ <sup>1</sup> $<0,01$ <sup>4</sup> $<0,01$ <sup>7</sup> $<0,05$
Gly	190,76±17,41	195,5±28,3	230,01±22,01	366,89±18,76	285,15±18,36	* $<0,001$ ° $<0,001$ <sup>1</sup> $<0,001$ <sup>4</sup> $<0,001$ <sup>5</sup> $<0,05$ <sup>7</sup> $<0,01$

His	10,67±3,24	12,74±2,07	15,52±4,74	37,06±2,19	12,63±4,15	*<0,001 °<0,001 <sup>1</sup> <0,001 <sup>7</sup> <0,001
Leu	79,40±7,54	82,82±9,47	88,73±10,28	161,96±20,53	100,67±13,61	*<0,01 °<0,01 <sup>1</sup> <0,01 <sup>7</sup> <0,05
Met	15,88±1,76	13,66±1,54	17,10±1,53	18,41±1,72	17,11±1,96	
Orn	67,29±6,73	74,52±10,8	88,75±11,05	162,64±7,63	109,13±12,69	*<0,001 °<0,001 <sup>1</sup> <0,01 <sup>4</sup> <0,01 <sup>5</sup> <0,05 <sup>7</sup> <0,01
Phe	46,31±5,08	45,61±3,53	47,62±5,91	63,93±3,76	58,75±6,66	*<0,05 °<0,01 <sup>1</sup> <0,05
Pro	53,02±8,32	48,75±3,16	73,77±13,05	108,28±8,57	82,04±11,3	*<0,001 °<0,001 <sup>1</sup> <0,05 <sup>4</sup> <0,05 <sup>5</sup> <0,01
Ser	57,18±10,01	53,33±13,3	53,87±4,82	87,99±19,76	69,94±11,09	
Trp	8,60±0,49	11,00±1,18	9,02±0,73	17,74±1,39	11,65±0,95	*<0,001 °<0,01 <sup>1</sup> <0,001 <sup>4</sup> <0,01 <sup>6</sup> <0,05 <sup>7</sup> <0,01
Tyr	55,27±6,92	41,52±3,22	46,40±4,89	60,20±3,60	59,15±7,83	°<0,01 <sup>1</sup> <0,05 <sup>5</sup> <0,05
Val	101,56±14,15	93,23±2,48	104,33±8,29	110,50±10,78	108,84±8,77	
<p>Примітки: р* – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.;  р° – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.;  р<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.;  р<sup>2</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.;  р<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 4 ст.;  р<sup>3</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 4 ст.;  р<sup>4</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з після лікування левокарнітином;  р<sup>5</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з після лікування левокарнітином;  р<sup>6</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з після лікування левокарнітином;  р<sup>7</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 5 ст. з після лікування левокарнітином.</p>						

Вміст амінокислоти аспартату мав тенденцію до збільшення за мірою зниження ШКФ. У хворих, які знаходились на ГД, її вміст дорівнював  $126,26 \pm 14,67 \mu\text{M}$ , що достовірно відрізняло отриманий результат від відповідного показника у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ).

Динаміка цитруліну виявилась найяскравішою. Якщо у пацієнтів з ХХН 2 ст. вміст цитруліну дорівнював  $29,89 \pm 5,82 \mu\text{M}$ , то у пацієнтів з ХХН 3 ст. його рівень збільшився в 1,6 рази ( $49,00 \pm 3,07 \mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ХХН 4 ст. – в 1,8 рази у порівнянні з ХХН 2 ст. ( $54,32 \pm 7,35 \mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), і піднявшись до значень  $80,29 \pm 4,46 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5 ст., достовірно відрізнявся від результатів попередніх стадій ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

Вміст амінокислоти глутаміну залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-4 ст., на відміну від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 5 ст. –  $449,51 \pm 32,87 \mu\text{M}$ , і які достовірно відрізнялись від результатів, отриманих на додіалізованому етапі ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Вміст гліцину у пацієнтів з ХХН 2 ст. дорівнював  $190,76 \pm 17,41 \mu\text{M}$ , що достовірно не відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3-4 ст., і майже вдвічі був нижчим, ніж відповідний показник у групі пацієнтів із ТСНН ( $366,89 \pm 18,76 \mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ).

Вміст амінокислоти гістидину залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-3 ст., набувши тенденцію до збільшення при ХХН 4 ст. (в 1,5 рази) і сягнувши максимальних значень  $37,06 \pm 2,19 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,001$ ). Вміст лейцину у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. знаходився в межах  $79,40 \pm 7,54$ – $88,73 \pm 10,28 \mu\text{M}$ , на відміну від ТСНН, де даний показник збільшився вдвічі у порівнянні з результатами попередніх стадій і дорівнював  $161,96 \pm 20,53 \mu\text{M}$  ( $p < 0,01$ ). Вміст амінокислот метіоніну та валіну залишались стабільними, без змін у пацієнтів з ХХН від 2 ст. до 5 ст. Вміст орнітину залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-3 ст., набувши тенденцію до збільшення при ХХН 4 ст. і сягнувши максимальних значень  $162,64 \pm 7,63 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,001$ ).

Вміст амінокислоти фенілаланіну дорівнював  $63,93 \pm 3,76 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5 ст., і достовірно відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Вміст проліну, як і більшості попередніх амінокислот залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-3 ст., набувши тенденцію до збільшення в 1,4 рази у пацієнтів з ХХН 4 ст. і збільшившись у двічі у пацієнтів з ХХН 5 ст. до рівня  $108,28 \pm 8,57 \mu\text{M}$ , який достовірно відрізнявся від результатів попередніх стадій ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ).

Вміст серину у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. характеризувався стабільним діапазоном значень, збільшившись у 1,5 рази у пацієнтів з ХХН 5 ст. до рівня  $87,99 \pm 19,76 \mu\text{M}$ . Але достовірної різниці між різними стадіями ХХН у вмісті серину отримано не було. Вміст триптофану у пацієнтів з ХХН 5 ст. дорівнював  $17,74 \pm 1,39 \mu\text{M}$ , що достовірно перевищувало значення, отримані у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Вміст тирозину залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. і збільшувався у пацієнтів з ХХН 5 ст. до  $60,20 \pm 3,60 \mu\text{M}$ , достовірно відрізняючись від показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 3-4 ст. ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Зміни амінокислотного профілю у пацієнтів з різними стадіями ХХН відобразились також на їх співвідношенні. Так значення співвідношення амінокислот аргінін/аланін достовірно було вищим у пацієнтів додіалізних стадій, ніж у хворих з ТСНН, які отримували НЗТ ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Співвідношення амінокислот аргінін/фенілаланін у пацієнтів з ХХН 5 ст. дорівнювало  $0,3 \pm 0,05$  і достовірно відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Навпаки, значення співвідношень амінокислот цитрулін/аргінін і цитрулін/фенілаланін збільшувались за мірою зниження ШКФ від  $1,15 \pm 0,22$  при ХХН 2 ст. і до  $5,14 \pm 0,74$  при ХХН 5 ст. (Cit/Arg,  $p < 0,001$ ) і від  $0,77 \pm 0,11$  і до  $1,3 \pm 0,13$  відповідно (Cit/Phe,  $p < 0,01$ ). Значення співвідношень амінокислот метіонін/фенілаланін і метіонін/тирозин залишались стабільними у пацієнтів з ХХН 2-5 ст., а співвідношення амінокислот метіонін/цитрулін було достовірно найвищим у пацієнтів з ХХН 2 ст. у порівнянні зі значеннями, отриманими у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,01$ ) і ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ).

Співвідношення амінокислот фенілаланін/тирозин, отримане у пацієнтів з ХХН 2 ст., дорівнювало  $0,8 \pm 0,11$ , і достовірно було нижче відповідного показника у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Найвищі значення співвідношення амінокислот валін/фенілаланін реєструвались у пацієнтів додіалізних стадій, але достовірна різниця ( $p < 0,01$ ) зареєстрована між результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 4 ст. і ХХН 5 ст.

Певні метаболомічні зміни діагностовано у дітей, хворих на ХХН 2-5 ст., в класі сполук ацилкарнітинів (табл.5). Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) починає простежуватися на 4 ст. ХХН у порівнянні зі значеннями, отриманими у пацієнтів з ХХН 2-3 ст. ( $p < 0,05$ ), досягаючи мінімуму у пацієнтів з ХХН 5 ст., які отримують ГД ( $12,97 \pm 1,68 \mu\text{M}$ ) у порівнянні з додіалізними стадіями ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Вміст C3 поступово зменшувався у дітей, починаючи від рівня  $1,25 \pm 0,10 \mu\text{M}$  при ХХН 2 ст. і досягаючи мінімального рівня при ХХН 5 ст. на ГД -  $0,46 \pm 0,06 \mu\text{M}$  ( $p < 0,001$ ). Рівні C3DC, C4, C5, C5OH і C5:1 залишались стабільними у пацієнтів з ХХН 2-5 ст.

C5DC продемонстрував достовірну різницю у значеннях, збільшуючись від  $0,14 \pm 0,02 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 2 ст. до  $0,27 \pm 0,04 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ) і до  $0,69 \pm 0,14 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ). Значення C6DC, як і C5DC, достовірно відрізнялись у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $0,10 \pm 0,01 \mu\text{M}$ ) від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3-5 ст. ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ), що дає підстави для розгляду C6DC як і C5DC в якості потенційного маркеру-кандидату прогресування ХХН.

Рівень C8 достовірно був нижчим у пацієнтів з ХХН 2 ст. у порівнянні з показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,001$ ) і ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). Динаміка C10 мала хвилеподібний характер, збільшившись з  $0,19 \pm 0,03 \mu\text{M}$  при ХХН 2 ст. до  $0,35 \pm 0,04 \mu\text{M}$  при ХХН 3 ст. ( $p < 0,01$ ), і знизившись до значення  $0,21 \pm 0,02 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ). Рівень C10:1 у пацієнтів з ХХН 2 ст. вдвічі був нижчим ніж у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,001$ ), і в 1,4 рази у порівнянні зі значеннями, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ). У вмісті C10:2, C12:1, C14, C14:2, C16, C16:1, C18 і C18:2 між групами пацієнтів з ХХН 2-

5 ст. достовірної різниці не отримано. Рівень С12 у пацієнтів з ХХН 2 ст. достовірно був нижчим відповідних значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ). А рівень С14ОН і С14:1, отримані у пацієнтів з ХХН 2 ст., достовірно відрізнялись від аналогічних показників у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно).

Таблиця 5

## Вміст карнітину та ацилкарнітинів у дітей з ХХН 2-5 ст.

Показник	ХХН 2 ст. (N=7)	ХХН 3 ст. (N=11)	ХХН 4 ст. (N=11)	ХХН 5 ст. (N=9)	Після лікування (N=20)	P
C0	28,62±1,46	27,17±1,30	20,50±2,42	12,97±1,68	46,11±2,9	*<0,001 °<0,001 <sup>1</sup> <0,05 <sup>3</sup> <0,05 ^<0,05 <sup>4</sup> <0,001 <sup>5</sup> <0,001 <sup>6</sup> <0,001 <sup>7</sup> <0,001
C2	13,61±1,10	22,63±4,59	16,16±2,23	13,56±1,93	20,18±2,01	<sup>4</sup> <0,01 <sup>7</sup> <0,05
C3	1,25±0,10	1,10±0,16	0,99±0,19	0,46±0,06	1,69±0,20	*<0,001 °<0,01 <sup>1</sup> <0,05 <sup>5</sup> <0,05 <sup>6</sup> <0,05 <sup>7</sup> <0,001
C3DC	0,46±0,24	0,24±0,04	0,28±0,04	0,33±0,06	0,24±0,03	
C4	0,38±0,04	0,41±0,05	0,47±0,08	0,54±0,09	0,67±0,18	
C4DC	0,87±0,12	0,70±0,12	0,61±0,09	0,55±0,03	0,72±0,10	*<0,05
C5	0,35±0,02	0,28±0,03	0,42±0,08	0,30±0,06	0,35±0,06	
C5DC	0,14±0,02	0,25±0,05	0,27±0,04	0,69±0,14	0,29±0,05	*<0,01 °<0,01 <sup>1</sup> <0,01 <sup>3</sup> <0,05 <sup>4</sup> <0,01 <sup>7</sup> <0,05
C5OH	0,44±0,07	0,36±0,08	0,32±0,03	0,38±0,05	0,39±0,04	
C5:1	0,10±0,01	0,09±0,00	0,14±0,02	0,14±0,02	0,11±0,02	
C6	0,11±0,01	0,16±0,01	0,14±0,02	0,13±0,02	0,15±0,02	<sup>2</sup> <0,01;
C6DC	0,10±0,01	0,18±0,03	0,20±0,03	0,44±0,07	0,18±0,03	*<0,001 °<0,01 <sup>1</sup> <0,01 <sup>2</sup> <0,05 <sup>3</sup> <0,01 <sup>4</sup> <0,05 <sup>7</sup> <0,01
C8	0,14±0,02	0,3±0,02	0,21±0,06	0,22±0,03	0,22±0,05	*<0,05 <sup>2</sup> <0,001



C8:1	0,13±0,03	0,12±0,02	0,16±0,02	0,17±0,02	0,14±0,02	
C10	0,19±0,03	0,35±0,04	0,21±0,05	0,21±0,02	0,21±0,05	<sup>o</sup> <0,01 <sup>2</sup> <0,01 <sup>^</sup> <0,05 <sup>5</sup> <0,05
C10:1	0,15±0,02	0,31±0,02	0,21±0,06	0,27±0,03	0,19±0,04	*<0,01 <sup>2</sup> <0,001 <sup>5</sup> <0,05
C10:2	0,07±0,01	0,10±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01	
C12	0,11±0,01	0,16±0,02	0,13±0,02	0,14±0,02	0,15±0,02	<sup>2</sup> <0,05
C12:1	0,09±0,02	0,13±0,03	0,12±0,03	0,11±0,01	0,11±0,02	
C14	0,12±0,02	0,15±0,02	0,13±0,02	0,14±0,03	0,16±0,02	
C14OH	0,04±0,00	0,06±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,05±0,00	*<0,01
C14:1	0,09±0,01	0,17±0,04	0,11±0,02	0,14±0,02	0,14±0,02	*<0,05 <sup>4</sup> <0,05
C14:2	0,07±0,01	0,1±0,02	0,10±0,02	0,08±0,01	0,07±0,01	
C16	0,85±0,16	1,15±0,23	0,83±0,08	0,75±0,16	1,07±0,09	
C16OH	0,05±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,04±0,00	0,08±0,01	<sup>o</sup> <0,01 <sup>4</sup> <0,05 <sup>6</sup> <0,05 <sup>7</sup> <0,001
C16:1	0,1±0,02	0,06±0,01	0,09±0,02	0,06±0,01	0,12±0,02	<sup>5</sup> <0,05 <sup>7</sup> <0,05
C16:1OH	0,09±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01	0,08±0,01	0,09±0,02	<sup>3</sup> <0,05 <sup>^</sup> <0,05
C18	0,48±0,07	0,92±0,26	0,57±0,04	0,66±0,2	0,72±0,04	<sup>4</sup> <0,01 <sup>6</sup> <0,05
C18:1	0,76±0,07	1,04±0,20	1,05±0,08	0,69±0,17	1,03±0,11	<sup>3</sup> <0,05 <sup>4</sup> <0,05
C18:1OH	0,03±0,00	0,07±0,01	0,05±0,01	0,03±0,00	0,05±0,01	<sup>o</sup> <0,01 <sup>2</sup> <0,01
C18:2	0,37±0,06	0,32±0,05	0,34±0,05	0,29±0,08	0,43±0,07	
Примітки: р* – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.; р <sup>o</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.; р <sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.; р <sup>2</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.; р <sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 4 ст.; р <sup>3</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 4 ст.; р <sup>4</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з після лікування левокарнітином; р <sup>5</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з після лікування левокарнітином; р <sup>6</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з після лікування левокарнітином; р <sup>7</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 5 ст. з після лікування левокарнітином.						

Значення С16OH, отримані у пацієнтів з ХХН 3 ст., достовірно були вищими, ніж у пацієнтів з ХХН 5 ст. (р<0,01). Найнижчий рівень С16:1OH зареєстровано у пацієнтів з ХХН 4ст. (0,06±0,01 μМ), який достовірно відрізнявся

від показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-3 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст С18:1 у пацієнтів з ХХН 2 ст. дорівнював  $0,76 \pm 0,07 \mu\text{M}$  і достовірно відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ). Рівень С18:1ОН у пацієнтів з ХХН 3 ст. достовірно був вище у порівнянні з показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,01$ ) і ХХН 5 ст. відповідно ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, метаболомічне профілювання амінокислотного спектру крові та карнітинового статусу дозволило виявити значний зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем амінокислот та ацилкарнітинів у дітей, хворих на ХХН. Визначені потенційні кандидати-маркери прогресування ХХН: амінокислоти – аргінін, цитрулін, 5-оксопролін; ацилкарнітини - С5DC (глутарилкарнітин) і С6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Встановлено, що корекція карнітинового статусу у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. з застосуванням левокарнітину в дозі 50 мг/кг на добу протягом 2-х місяців супроводжувалась достовірним збільшенням вільного карнітину (С0) до рівня  $46,11 \pm 2,9 \mu\text{M}$  у порівнянні з показниками, отриманими до лікування у пацієнтів з ХХН 2-5 ст. ( $p < 0,001$ ) (табл.5). Паралельно збільшився вміст С2 до значень  $20,18 \pm 2,01 \mu\text{M}$ , що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ) і не виходило за межі референтних значень тандемної мас-спектрометрії (6-48  $\mu\text{M}$ ). Підтвердженням безпеки збільшення рівня С2 стало співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину, яке знизилось після лікування левокарнітином і дорівнювало 0,44, що відрізнялось від значень співвідношень, отриманих у пацієнтів до призначення левокарнітину, де за мірою зниження ШКФ простежувалась наочна тенденція до збільшення показника від 0,47 при ХХН 2 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст.

Вміст С3 через 2 місяці лікування левокарнітином збільшився до рівня  $1,69 \pm 0,20 \mu\text{M}$ , що достовірно відрізняло його від показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 3-4 ст. ( $p < 0,05$ ) і ХХН-5 ст. ( $p < 0,001$ ) до лікування і не виходило за межі референтних значень (0,2-5,25  $\mu\text{M}$ ). Вміст С3DC, С4, С4DC, С5, С5ОН, С5:1 і С6 під впливом метаболічної терапії не зазнав змін у пацієнтів з ХХН 4-5 ст.

Вміст С5DC і С6DC через 2 місяці лікування левокарнітином зменшився у двічі у порівнянні з відповідними показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно), достовірно не відрізняючись від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3-4 ст., але достовірно і прогнозовано перебільшуючи значення, отримані у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно).

Вміст С10 та С10:1 залишався стабільним у пацієнтів після лікування левокарнітином у порівнянні з показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. до лікування, достовірно перевищуючи результати, отримані у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст С8, С8:1, С10:2, С12, С12:1, С14, С14ОН, С14:2, С16, С16:1ОН, С18:1ОН і С18:2 не зазнав змін під впливом лікування левокарнітином.

Вміст С14:1 і С18:1 при застосуванні метаболічної терапії також не зазнав змін у порівнянні з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. до лікування, але достовірно відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2

ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст С16ОН на фоні лікування левокарнітином збільшився до рівня  $0,08 \pm 0,01 \mu\text{M}$ , що достовірно відрізняло даний показник від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. до лікування ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) і з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ), але не виходило за межі референтних значень, пропонуємих тандемною мас-спектрометрією ( $0-0,2 \mu\text{M}$ ). Вміст С16:1 через 2 місяці лікування левокарнітином дорівнював  $0,12 \pm 0,02 \mu\text{M}$  і достовірно перевищував відповідний показник, отриманий у пацієнтів з ХХН 3 ст. і ХХН 5 ст. до лікування ( $p < 0,05$ ), і не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. і ХХН 4 ст. до лікування, не виходячи за межі референтних значень ( $0-0,32 \mu\text{M}$ ). І ще один з показників ацилкарнітинів зазнав відповідних змін на фоні лікування левокарнітином – С18, вміст якого через 2 місяці лікування збільшився тільки у порівнянні з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,01$ ) і ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування, не виходячи за межі референтних значень ( $0-1,8 \mu\text{M}$ ).

Вивчали також вплив левокарнітину на показники метаболомічного спектру амінокислот у дітей, хворих на ХХН (табл.4). Вміст 5-оксопроліну через 2 місяці лікування левокарнітином дорівнював  $28,69 \pm 4,06 \mu\text{M}$  і достовірно був нижче відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ) і вище, ніж у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ) до лікування. Вміст аланіну у пацієнтів, які отримували левокарнітин, дорівнював  $207,45 \pm 26,19 \mu\text{M}$  і не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. до лікування. Вміст аргініну у пацієнтів після лікування левокарнітином збільшився у 2,6 рази у порівнянні з відповідним показником, отриманим у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ( $p < 0,001$ ). Вміст амінокислоти аспартату під впливом метаболічної терапії не зазнав змін, але достовірно відрізнявся від результатів, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст проміжного метаболіту в утилізації аміаку цитруліну через 2 місяці лікування левокарнітином знизився у 1,5 рази у порівнянні з відповідним показником, отриманим у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ( $p < 0,01$ ), і прогнозовано перевищував значення, отримане у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст глутаміну у пацієнтів, які отримували левокарнітин, дорівнював  $349,26 \pm 19,04 \mu\text{M}$ , не відрізнявся від аналогічного показника у пацієнтів з ХХН 3-4 ст. і достовірно перевищував значення, отримане у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,01$ ) і в 1,3 рази був нижчим ніж у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ( $p < 0,05$ ). Вміст амінокислоти гліцину на фоні метаболічної терапії дорівнював  $285,15 \pm 18,36 \mu\text{M}$  і достовірно перевищував значення, отримані у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,001$ ) і ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ), але в 1,3 рази був нижчим відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ( $p < 0,01$ ).

Вміст незамінної амінокислоти для дітей гістидину після лікування левокарнітином становив  $12,63 \pm 4,15 \mu\text{M}$ , що достовірно відрізнялось від відповідного показника, отриманого у пацієнтів на НЗТ до призначення препарату ( $p < 0,001$ ). Вміст амінокислоти лейцину на фоні метаболічної терапії достовірно знизився до  $100,67 \pm 13,61 \mu\text{M}$  у порівнянні з відповідним показником, отриманим у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. Вміст амінокислот метіоніну, фенілаланіну, серину і

валіну залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. після лікування левокарнітином і достовірно не відрізнявся від аналогічних показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-5 ст.

Вміст амінокислоти орнітину у пацієнтів, які отримували левокарнітин, дорівнював  $109,13 \pm 12,69 \mu\text{M}$  і достовірно відрізнявся від значень, зареєстрованих при ХХН 2 ст. ( $p < 0,01$ ), ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ) і ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ). Вміст амінокислоти проліну на фоні метаболічної терапії не зазнав змін і прогнозовано відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ) і ХХН 3 ст. ( $p < 0,01$ ). Вміст триптофану у пацієнтів, які отримували левокарнітин дорівнював  $11,65 \pm 0,95 \mu\text{M}$  і достовірно відрізнявся від відповідного показника у пацієнтів з ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ) і ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ) до лікування і ХХН 2 ст. ( $p < 0,01$ ). Застосування левокарнітину не змінювало вміст тирозину, але достовірно відрізняло отримане значення ( $59,15 \pm 7,83 \mu\text{M}$ ) від результату пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ).

В цілому прийом левокарнітину не чинив негативного впливу на метаболомічний амінокислотний спектр крові, а навпаки позитивно впливав на вміст таких амінокислот, як 5-оксопролін, аргінін, цитрулін, що додатково підкреслює його безпеку застосування у дітей з ХХН 4-5 ст. з метою поповнення вмісту вільного карнітину і здійснення ряду позитивних метаболічних ефектів.

Достовірні відмінності визначені у значенні співвідношень амінокислот аргінін/аланін ( $p < 0,01$ ), аргінін/фенілаланін ( $p < 0,001$ ), цитрулін/аргінін ( $p < 0,001$ ), цитрулін/фенілаланін ( $p < 0,05$ ) і метіонін/цитрулін ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХХН 5 ст. до і після призначення левокарнітину. У пацієнтів через 2 місяці прийому левокарнітину співвідношення амінокислот метіонін/фенілаланін достовірно відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4 ст. ( $p < 0,05$ ) до призначення терапії та ХХН 2 ст. ( $p < 0,05$ ). Призначення левокарнітину не вплинуло на співвідношення значень амінокислот метіонін/тирозин, фенілаланін/тирозин і валін/фенілаланін.

Проведено кореляційний аналіз, який продемонстрував відсутність залежності між рівнем вільного карнітину і вмістом гемоглобіну. Лікування левокарнітином позитивно відобразилось на загальному стані пацієнтів: у 15 дітей (75%) збільшилася фізична витривалість, діти стали більш активними, рухомими. Щодо показників функціонального стану ССС, то за 2 місяці терапії з застосуванням левокарнітину вдалось досягнути покращення результатів. Якщо до початку терапії надшлуночкові екстрасистоли реєструвались у 30% пацієнтів, то через 2 місяці лікування левокарнітином у складі комплексної терапії пацієнтів з ХХН 4-5 ст. кількість пацієнтів з надшлуночковими екстрасистолами зменшилась до 5% ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Фракція викиду (ФВ) також зазнала позитивних змін, і через 2 місяці тільки у 1 із 20 пацієнтів реєструвалось зниження ФВ. Кількість пацієнтів з дихальною аритмією достовірно зменшилась у порівнянні з групою до лікування ( $p\chi^2 < 0,05$ ). І зміни зубця Т, як результат комплексного лікування з застосуванням левокарнітину, реєструвались рідше ніж в групі до лікування ( $p\chi^2 < 0,05$ ). За період спостереження не відмічено небажаних ефектів від застосування левокарнітину серед дітей з ХХН 4-5 ст.

Таким чином, пероральне призначення левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4-5 ст., є патогенетично обґрунтованим. Застосування левокарнітину у дітей з ХХН 4-5 ст. дозволяє покращити показники карнітинового статусу і амінокислотного профілю крові, відновити пул вільного карнітину, у поєднанні з комплексною терапією досягнути стабілізації функціонального стану ССС.

Патогенетично обґрунтована і доведена ефективність, безпека ДНТ на корекцію відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків та уповільнення прогресування ХХН у 20 дітей (І група) з ХХН 4 ст. (ШКФ 15-29 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>) віком від 5 до 17 років, яким призначалась дієта з розрахунковим вмістом білка 0,8 г/кг маси тіла на добу і енергозабезпеченістю 35-90 ккал/кг маси тіла, що контролювалося за допомогою харчових щоденників, і розрахункового показника – денної потреби білка. Вживання білка в розрахунковій дозі 0,8 г/кг/добу компенсувалось призначенням незамінних кетоаналогів амінокислот (КА) з розрахунку 1 таблетка на 5 кг маси тіла на добу протягом 12 місяців. КА пацієнти отримували відповідно до Наказу МОЗ України №365 від 20.07.2005 р. Групу контролю (ІІ група) склали 17 пацієнтів, які протягом всього періоду спостереження (12 місяців) отримували білок з розрахунку 0,95-1,15 г/кг маси тіла на добу у віковій категорії 4-13 років і 0,85-1,05 г/кг маси тіла на добу – у віковій категорії 14-17 років з енергозабезпеченістю аналогічній І групі, відповідно рекомендаціям KDOQI 2008. Тривалість ХХН на момент дослідження складала від 12 місяців до 8 років.

Отримані результати продемонстрували, що в групі пацієнтів, які отримували білок з розрахунку 0,8 г/кг/добу у поєднанні з КА підвищення ІМТ відмічено в середньому на 7,2% за рік у порівнянні з аналогічним показником в групі контролю – до 2,3%. Наприкінці 12-місячного періоду спостереження зберігались стабільними показники білкового обміну (загальний білок, альбумін, трансферин), що свідчить про відсутність розвитку білково-енергетичної недостатності (БЕН) у дітей з ХХН 4 ст.

У пацієнтів контрольної групи з ХХН 4 ст. рівень фосфору в сироватці крові дорівнював  $2,0 \pm 0,1$  ммоль/л і достовірно перевищував відповідний показник, отриманий у пацієнтів І групи, які протягом 12-місячного періоду отримували КА -  $1,76 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Визначена цікава динаміка концентрації основних компонентів залишкового азоту в сироватці крові до і через 12 місяців тривалого додаткового застосування КА. Достовірно був нижче рівень сечовини в сироватці крові пацієнтів з ХХН 4 ст. І групи -  $19,6 \pm 0,7$  ммоль/л у порівнянні з аналогічним показником пацієнтів групи контролю -  $23,3 \pm 1,4$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Динаміка ШКФ в двох групах свідчила про зниження даного показника в середньому на 2 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> за рік у пацієнтів, які отримували КА і на 5 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> в групі контролю. В ІІ групі пацієнтів через рік спостереження ШКФ дорівнювала  $20,7 \pm 0,9$  мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> і достовірно була нижчою ніж вихідні дані ШКФ ( $25,3 \pm 0,83$  мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) і результати, отримані у пацієнтів І групи до призначення КА ( $24,1 \pm 0,61$  мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ). Дієта з розрахунковим вмістом протеїну 0,8 г/кг/добу у поєднанні з КА дозволила тривало зберігати рівень азотемії у 18 хворих (90%) І групи. У 2 хворих (10%) розпочато

програмний ГД. В групі контролю наприкінці періоду дослідження необхідність в НЗТ виникла у 4 пацієнтів (23,5%).

Моніторинг показників КОС показав, що змінилось абсолютне і відсоткове співвідношення хворих з різними ступенями метаболічного ацидозу наприкінці 12-місячного періоду спостереження. В І групі через 12 місяців лікування КА більшість пацієнтів (55%) мала легкий ступінь ацидозу у порівнянні з групою контролю ( $p\chi^2 < 0,001$ ), в якій у 64,7% пацієнтів зберігався рівень рН в межах 7,29-7,21, що відповідало середньому ступеню метаболічного ацидозу. Також в ІІ групі вдвічі збільшилась кількість пацієнтів з декомпенсованим метаболічним ацидозом (рН 7,2 і нижче), що у відсотковому відношенні відповідало 35,3% і достовірно перевищувало значення, отримані у пацієнтів І групи ( $p\chi^2 < 0,05$ ), і стало підставою для переходу від перорального до парентерального застосування натрію бікарбонату.

Наступним етапом нашого дослідження стала оцінка впливу 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б ст.) у 134 дітей, серед яких 69 пацієнтів з ВВРНС і 65 з іншими етіологічними чинниками (ХТІН, ХГН ГФ, ХГН ІСС, ПХН, СКХ, нефрокальцинозом і синдромом Фанконі).

Ренопротекторна терапія призначалась з урахуванням ШКФ, РЕА, САК, ДП, АТ, рівня сироваткового калію (СК) і відповідно запропонованому алгоритму застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН (рис. 2).

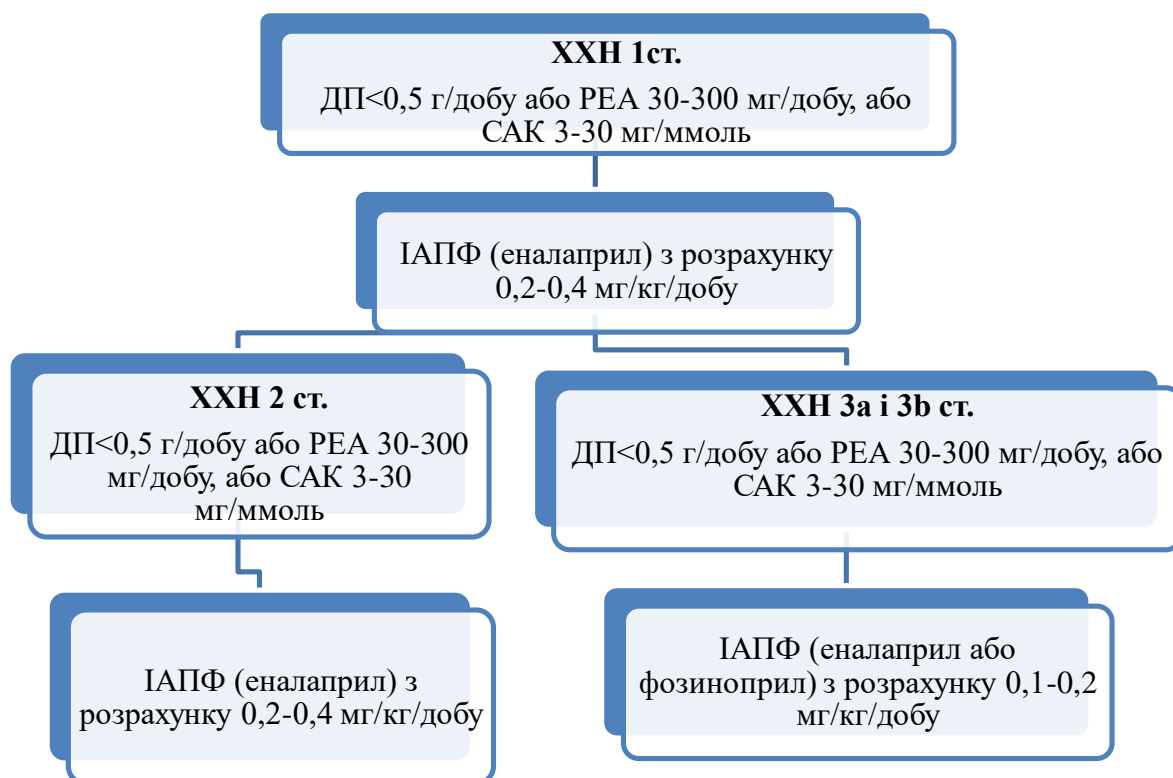


Рисунок 2. Алгоритм застосування антагоністів РААС у дітей, хворих на ХХН

Пацієнтам з ХХН 1-2 ст. призначали монотерапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – еналаприлом з розрахунку 0,2-0,4 мг/кг на добу. Пацієнтам з ХХН 3а і 3б ст. призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом або фозиноприлом з розрахунку 0,1-0,2 мг/кг на добу. В кожному конкретному випадку підбір добової дози здійснювався індивідуально, починаючи з 0,1 мг/кг на добу, із поступовим її збільшенням, протягом 7-10 діб під ретельним контролем АТ.

5-річний досвід застосування ранньої ренопротекції у дітей дозволив сповільнити прогресування ХХН у 91,5% хворих з ХХН 1 ст., у 78,2% хворих з ХХН 2 ст. і у 35% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

Досліджено статус вітаміну Д у 45 дітей, хворих на ХХН 1-5 ст. 24 пацієнти (53,3%) на момент дослідження отримували альфакальцидол 0,25–0,75 мкг на добу. Достатній рівень 25(ОН)Д3 в сироватці крові (>75 нмоль/л) визначався у 6,7% пацієнтів з ХХН. Недостатність вітаміну Д (50-75 нмоль/л) реєструвалась у 13 пацієнтів (28,9%). Дефіцит вітаміну Д (<50 нмоль/л) мав місце у 29 пацієнтів (64,4%). Серед них 13 (44,8%) пацієнтів мали рівень 25(ОН)Д3 <25 нмоль/л. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував наступні результати. Між рівнем 25(ОН)Д3 в сироватці крові і екскрецією білка існує тенденція до зворотної кореляційної залежності ( $r=-0,46$ ) – чим нижче добова екскреція білка з сечею, тим вище вміст 25(ОН)Д3 в сироватці крові. Висока пряма кореляційна залежність ( $r=0,76$ ) визначена між рівнем 25(ОН)Д3 і рівнем загального білка сироватки крові. Середній зворотній ступінь зв'язку ( $r=-0,35$ ) визначено між рівнем паратгормону (ПТГ) і вмістом 25(ОН)Д3 в сироватці крові – чим вищий рівень ПТГ, тим нижчий вміст 25(ОН)Д3. Виключенням при індивідуальному аналізі стали 3 пацієнти з ХХН 2 ст. ХГН 3Ф з рівнем ПТГ, який не перевищував 70 пг/мл, які мали наднизькі значення 25(ОН)Д3.

Хронічна гіперкаліємія є одним із ускладнень ХХН, яке часто зустрічається, віщує поганий прогноз і потребує ретельного лікування. У 300 зразках крові дітей, хворих на ХХН 1-5 ст., після виключення псевдодетермінант гіперкаліємії визначали рівень СК (рис.3). Отримані результати продемонстрували, що рівень СК <5,0 ммоль/л, але вище ніж 3,5 ммоль/л реєструвався у 160 пацієнтів з ХХН 1-5 ст. (53,3%). Діапазон значень СК 5,0-5,4 ммоль/л визначено у 60 пацієнтів (20,0%) з ХХН 1-5 ст. Отже, нормакаліємія (3,5-5,4 ммоль/л) мала місце у 73,3% досліджуваних пацієнтів з ХХН 1-5 ст. Легкий ступінь гіперкаліємії (5,5-5,9 ммоль/л) визначено у 41 дитини (13,7%) з ХХН 1-5 ст. Середній ступінь гіперкаліємії (6,0-6,4 ммоль/л) зареєстровано у 21 пацієнта (7%) з ХХН 1-5 ст. і тяжкий ступінь гіперкаліємії ( $\geq 6,5$  ммоль/л) – у 18 пацієнтів (6%) відповідно.

Оцінюючи динаміку рівня СК, можна відмітити, що навіть при значеннях СК <5,0 ммоль/л кількість пацієнтів зменшується зі зниженням рівня ШКФ майже в 5 разів – з 76,5% при ХХН 1 ст. до 14,9% при ХХН 5 ст. В той же час динаміка кількості пацієнтів з рівнем СК 5,0-5,4 ммоль/л, який референтними значеннями інтерпретується як нормакаліємія, продемонструвала зовсім іншу тенденцію, починаючи збільшуватися з 14,1% пацієнтів з ХХН 1 ст. і до 23,1% пацієнтів з ХХН 4 ст. Кількість пацієнтів з легким ступенем гіперкаліємії збільшувалась

втричі при зниженні ШКФ з рівнем  $>90$  мл/хв./ $1.73$  м<sup>2</sup> і до  $<15$  мл/хв./ $1.73$  м<sup>2</sup>. Аналізуючи приріст пацієнтів із середнім ступенем гіперкаліємії можна зробити висновок, що найбільша різниця в показниках існує між 1, 3 і 5-ю стадією ХХН. Кількість пацієнтів збільшується в 5 разів. А у випадку порівняння ХХН 1 ст. і ХХН 5 ст – в 25 разів. Поступове збільшення пацієнтів з тяжким ступенем гіперкаліємії від ХХН 2ст. до ХХН 4 ст. в 10 разів, і зменшення до 14,9% при ХХН 5 ст. пояснювалось тим, що пацієнти з ХХН 5 ст. отримували НЗТ (ГД).

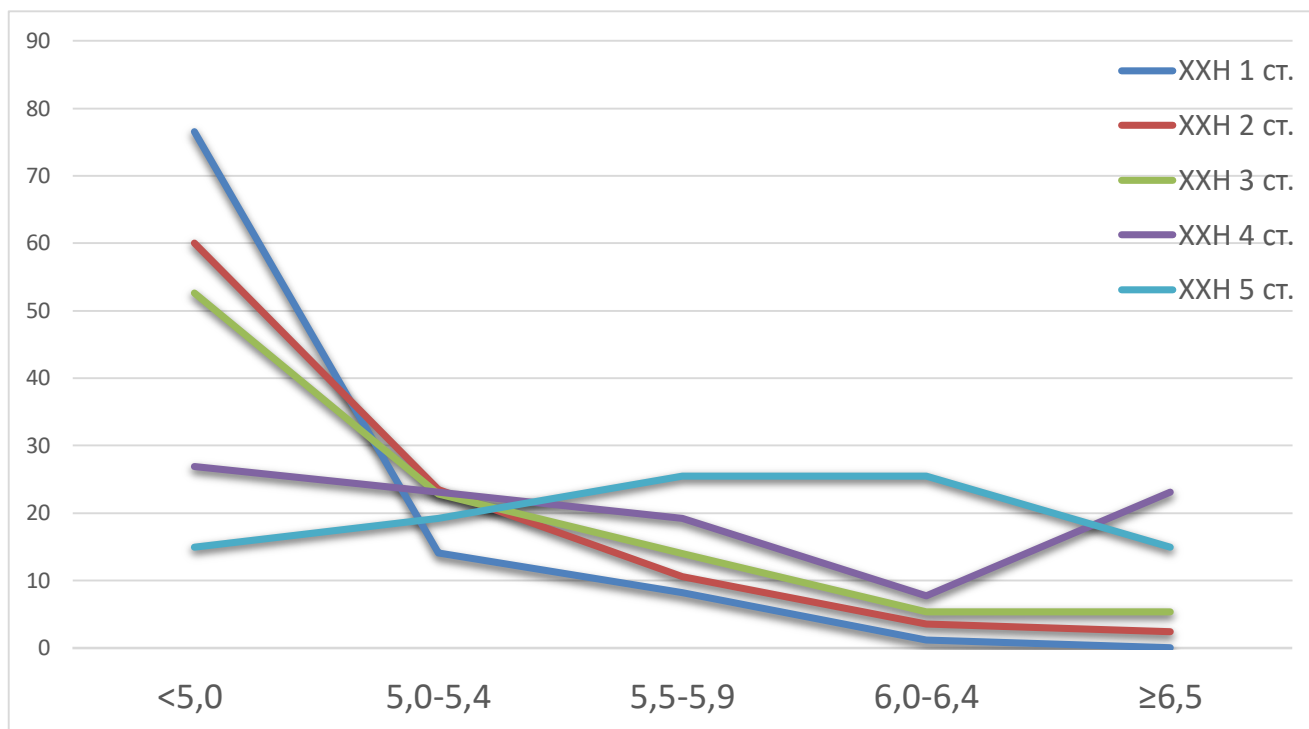


Рисунок 3. Рівень СК у пацієнтів з ХХН 1-5 ст.

Гіперкаліємія у переважної більшості пацієнтів протікала безсимптомно (71,2%), але 23 пацієнта (28,8%) скаржились на такі симптоми, як серцебиття, нудота, біль у м'язах, слабкість або парестезія. Брадикардія під час спостереження за хворими з гіперкаліємією спостерігалась у 5 пацієнтів (6,2%) з ХХН 5 ст., ініціюючи проведення позапланового сеансу ГД. Дійсно, хоча ЕКГ вважається основним інструментом для діагностики гіперкаліємії, у нашому дослідженні тільки у 18 пацієнтів (22,5%) із 80 відповідали критеріям зміни ЕКГ, які відображають гіперкаліємію.

Запропоновано поетапний підхід при гіперкаліємії у дітей, хворих на ХХН з досвідом застосування калієвого біндеру ПСН. У 23 пацієнтів з ХХН 1-5 ст. вивчали ефективність і переносимість ПСН для корекції гіперкаліємії. ПСН призначали перорально з розрахунку 1 г/кг маси тіла на добу. Курс лікування тривав протягом 4-х тижнів з наступним переходом на підтримуючу терапію в дозі 0,5 г/кг маси тіла. Терапія припинялась, при досягненні рівня СК нижче 5 ммоль/л. Оцінювали наявність побічних ефектів, потенційно пов'язаних з застосуванням ПСН, аналізували зміни в електролітному складі сироватки крові до і після призначення ПСН-терапії.



Отримані результати продемонстрували, що через 4 тижні лікування ПСН рівень СК знизився з  $5,9 \pm 0,4$  до  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Застосування ПСН було пов'язано з невеликим підвищенням у сироватці крові рівня натрію (з  $138,3 \pm 2,4$  ммоль/л до  $140,7 \pm 2,2$  ммоль/л), який не виходив за межі нормального діапазону. Найпоширеніші побічні явища реєструвалися у вигляді діареї або закрепку (13,0% пацієнтів), що є прийнятним для даної категорії пацієнтів. Отже, ПСН - калієвий біндер - ефективний лікарський засіб, який можна застосовувати для послідовного і безпечного зниження рівня СК у дітей з ХХН і гіперкаліємією в складі комплексної терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Неухильне зростання поширеності (55-60 на мільйон вікової популяції відповідно) хронічної хвороби нирок, широкий спектр ускладнень, високі показники летальності та необхідність застосування дороговартісних методів нирковозамісної терапії, визначають важливість проблеми хронічної хвороби нирок у дітей та актуальність оптимізації системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, що має загально-медичне та соціальне значення.

2. Вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів (САКУТ-синдром) посідають перше місце в структурі хронічної хвороби нирок у дітей м.Києва ( $69,7 \pm 1,7\%$ ) за період з 2006 ( $79,5\%$ ) по 2018 ( $61,5\%$ ) роки. Частка інших етіологічних чинників (хронічний гломерулонефрит, полікістозна хвороба нирок, спадкові нефропатії, хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит, системний червоний вочак, гемолітико-уремічний синдром, гостре ураження нирок) в структурі хронічної хвороби нирок у дітей збільшилась від  $20,5\%$  (2006 рік) до  $38,5\%$  (2018 рік), в середньому становила  $30,3 \pm 1,7\%$ .

3. Встановлено, що у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які розпочали нирковозамісну терапію за період з 2006 по 2018 роки в Київському міському дитячому нефрологічному центрі, модальність на старті представлена – у  $80\%$  гемодіалізом, у  $12,5\%$  додіалізною трансплантацією нирки, у  $7,5\%$  перитонеальним діалізом. Виживаність пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності є багатофакторною, залежить від етіології захворювання, віку, статі, антропометричних показників, швидкості клубочкової фільтрації і модальності на старті нирковозамісної терапії, та наявності супутніх захворювань. 5-річна виживаність пацієнтів на нирковозамісній терапії за 2006-2018 роки становила  $93,1\%$ , 10-річна виживаність -  $83,3\%$  відповідно.

4. Обґрунтовано і доведено доцільність застосування цистатину С в сироватці крові (чутливість  $73\%$ , специфічність  $91\%$ ) і розрахункових формул швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, F.J.Ноек, як об'єднаного інструменту для адекватної оцінки функціонального стану нирок, виявлення і розмежування стадій і підстадій хронічної хвороби нирок 1-3 стадії (3a і 3b) у дітей, та визначення категорій пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології, такими як двобічний уретерогідронефроз, полікістозна хвороба нирок, хронічний тубуло-

інтерстиціальний нефрит як наслідок перенесеного гострого ураження нирок. Визначені діагностично значимі величини для розмежування стадій і підстадій хронічної хвороби нирок у дітей. Сироваткова концентрація цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1 стадії становила  $0,77 \pm 0,01$  мг/л, 2 стадії -  $1,0 \pm 0,01$  мг/л ( $p < 0,001$ ), 3 стадії -  $1,58 \pm 0,06$  мг/л ( $p < 0,001$ ), 3а стадії -  $1,41 \pm 0,03$  мг/л ( $p < 0,001$ ) та 3б стадії -  $1,97 \pm 0,1$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Встановлено наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності розрахункових формул швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С від рівня цистатину С за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, F.J.Noek ( $r = -0,92$ ;  $r = -0,94$ ;  $r = -0,93$  відповідно).

5. Метаболомічне профілювання амінокислотного спектру крові дозволило виявити значний зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. Визначено, що термінальна стадія ниркової недостатності у дітей супроводжується статистично достовірними змінами рівня амінокислот та значень співвідношень амінокислот у порівнянні з додіалізними стадіями хронічної хвороби нирок: збільшенням 5-оксопроліну, аланіну, аспартату, цитруліну, глутаміну, гліцину, гістидину, лейцину, орнітину, фенілаланіну, проліну, триптофану, тирозину, цитрулін/аргінін, цитрулін/фенілаланін, фенілаланін/тирозин; зменшенням аргініну, аргінін/аланін, аргінін/фенілаланін, метіонін/цитрулін. Виявлені значимі метаболомічні предиктори прогресування хронічної хвороби нирок у дітей - амінокислоти: аргінін, цитрулін, 5-оксопролін.

6. Визначено показники карнітинового статусу крові у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. Виявлено, що термінальна стадія ниркової недостатності у дітей супроводжується статистично достовірними змінами рівня ацилкарнітинів у порівнянні з додіалізними стадіями хронічної хвороби нирок: зменшенням вільного карнітину (C0 до  $12,97 \pm 1,68$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ), пропіонілкарнітину (C3 до  $0,46 \pm 0,06$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), метилмалонілкарнітину (C4DC до  $0,55 \pm 0,03$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), збільшенням глутарилкарнітину (C5DC до  $0,69 \pm 0,14$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,01$ ), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC до  $0,44 \pm 0,07$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), октаноїлкарнітину (C8 до  $0,22 \pm 0,03$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), декеноїлкарнітину (C10:1 до  $0,27 \pm 0,03$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,01$ ), 3-гідрокси-тетрадеканоїлкарнітину (C14OH до  $0,07 \pm 0,01$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,01$ ) і тетрадекеноїлкарнітину (C14:1 до  $0,14 \pm 0,02$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлені значимі метаболомічні предиктори прогресування хронічної хвороби нирок у дітей – ацилкарнітини: C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

7. Встановлено, що метаболічна терапія з застосуванням левокарнітину у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок 4-5 стадії, призводить до статистично достовірного збільшення рівня вільного карнітину (C0 до  $46,11 \pm 2,9$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ), ацетилкарнітину (C2 до  $20,18 \pm 2,01$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), пропіонілкарнітину (C3 до  $1,69 \pm 0,20$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), 3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину (C16OH до  $0,08 \pm 0,01$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), достовірного зниження рівня глутарилкарнітину (C5DC до  $0,29 \pm 0,05$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC до  $0,18 \pm 0,03$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,01$ ); статистично достовірних змін рівня амінокислот і значень

співвідношень амінокислот: зниження 5-оксопроліну ( $p < 0,05$ ), цитруліну ( $p < 0,01$ ), глутаміну ( $p < 0,05$ ), гліцину ( $p < 0,01$ ), гістидину ( $p < 0,001$ ), лейцину ( $p < 0,05$ ), орнітину ( $p < 0,01$ ), триптофану ( $p < 0,01$ ), цитрулін/аргінін ( $p < 0,001$ ), цитрулін/фенілаланін ( $p < 0,05$ ), метіонін/фенілаланін ( $p < 0,05$ ); збільшення аргініну ( $p < 0,001$ ), аргінін/аланін ( $p < 0,01$ ), аргінін/фенілаланін ( $p < 0,001$ ); досягнення стабілізації функціонального стану серцево-судинної системи (достовірного зменшення кількості пацієнтів з надшлуночковими екстрасистолами, дихальною аритмією, змінами зубця Т,  $p\chi^2 < 0,05$ ).

8. Дієто-нутриційна терапія у вигляді збалансованої за якісним та кількісним складом дієти з розрахунковим вмістом протеїну 0,8 г/кг/добу в інтеграції з фармакологічною терапією у поєднанні з кетоаналогами амінокислот сприяла підтриманню білкового балансу, регуляції показників фосфорно-кальцієвого обміну, кислотно-основного стану, зберігала рівень азотемії без негативної динаміки у 90% пацієнтів протягом року, сповільнювала темпи зростання ниркової недостатності (зниження швидкості клубочкової фільтрації за 12 місяців в середньому на 2 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>) і не сприяла розвитку білково-енергетичної недостатності у дітей з хронічною хворобою нирок 4 стадії.

9. Запропоновані диференційовані підходи до ранньої ренопротекції з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, рівня екскреції альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін у добовій сечі, добової протеїнурії, рівня сироваткового калію, і з застосуванням інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу або фозиноприлу) протягом п'ятирічного періоду дозволили сповільнити прогресування хронічної хвороби нирок 1 стадії у 91,5% хворих, 2 стадії – у 78,2% хворих, 3 стадії (3a і 3b) - у 35% хворих.

10. Встановлено, що достатній рівень 25(ОН)Д3 в сироватці крові ( $>75$  нмоль/л) реєструвався у 6,7% пацієнтів з хронічною хворобою нирок 1-5 стадії. Недостатність вітаміну Д (50-75 нмоль/л) визначалась у 28,9% пацієнтів. Дефіцит вітаміну Д ( $<50$  нмоль/л) мав місце у 64,4% пацієнтів. Висока пряма кореляційна залежність ( $r=0,76$ ) визначена між рівнем 25(ОН)Д3 і рівнем загального білка сироватки крові. Середній зворотній ступінь зв'язку ( $r=-0,35$ ) визначено між рівнем паратгормону і вмістом 25(ОН)Д3 в сироватці крові, і рівнем екскреції білка з сечею і 25(ОН)Д3 ( $r=-0,46$ ). Призначення активаторів вітамін-Д-рецепторів при хронічній хворобі нирок у дітей підтримує статус вітаміну Д, а також сприяє уповільненню прогресування нефросклерозу.

11. Встановлено, що у 73,3% дітей, хворих на хронічну хворобу нирок 1-5 стадії, має місце нормокаліємія, у 13,7% - легкий ступінь гіперкаліємії, у 7% - середній ступінь гіперкаліємії, у 6% - тяжкий ступінь гіперкаліємії відповідно. У 71,2% пацієнтів гіперкаліємія протікала безсимптомно. Брадикардія спостерігалась у 6,2% пацієнтів. Зміни електрокардіограми, які відображають гіперкаліємію, встановлено у 22,5% пацієнтів. Поетапний менеджмент гіперкаліємії з застосуванням калієвого біндеру полістирен сульфонату натрію призводить до статистично достовірного зменшення рівня сироваткового калію (з  $5,9 \pm 0,4$  до  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), мінімізації виникнення небажаних наслідків і створення плацдарму для продовження ефективної ренопротекції.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практиці педіатра для адекватної оцінки функціонального стану, перебігу і прогнозу хронічної патології нирок слід застосовувати сучасну оновлену класифікацію хронічної хвороби нирок у відповідності з міжнародними рекомендаціями KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

2. Для адекватної оцінки фільтраційної функції нирок, виявлення, розмежування стадій і підстадій, прогнозування ризику прогресування хронічної хвороби нирок слід досліджувати сироватковий вміст цистатину С, і користуватися розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації на підставі цистатину С за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (Pediatric GFR Calculator –NKF), F.J.Ноек в практиці педіатра, дитячого нефролога та уролога.

3. В якості допоміжних метаболомічних маркерів прогресування хронічної хвороби нирок у дітей доцільним є визначення вмісту: амінокислот - аргініну, цитруліну, 5-оксопроліну; вільного карнітину і ацилкарнітинів - C5DC (глутарилкарнітину), C6DC (3-метилглутаконілкарнітину).

4. Для корекції метаболічних порушень, своєчасного поповнення пулу вільного карнітину і покращення функціонування серцево-судинної системи пропонується введення в комплексне лікування дітей з хронічною хворобою нирок 4-5 стадії (швидкість клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв./ $1.73\text{ м}^2$ ) левокарнітину перорально з розрахунку  $50$  мг/кг маси тіла на добу.

5. Для уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок і профілактики розвитку білково-енергетичної недостатності дітям з хронічною хворобою нирок 4 стадії (швидкість клубочкової фільтрації  $15\text{-}29$  мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$ ) віком від 5 до 17 років рекомендується призначати дієту з розрахунковим вмістом білка  $0,8$  г/кг маси тіла на добу у поєднанні з кетоаналогами амінокислот з розрахунку 1 таблетка на  $5$  кг маси тіла на добу і енергозабезпеченістю  $35\text{-}90$  ккал/кг маси тіла на добу, що повинно контролюватися за допомогою харчових щоденників, і розрахункового показника – денної потреби білка.

6. Для уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок 1-2 стадії у дітей з протеїнурією  $< 0,5$  г/добу або рівнем екскреції альбуміну  $30\text{-}300$  мг/добу, або співвідношенням альбумін/креатинін  $3\text{-}30$  мг/ммоль рекомендується призначати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл) з розрахунку  $0,2\text{-}0,4$  мг/кг маси тіла на добу довготривало з обов'язковим контролем артеріального тиску, швидкості клубочкової фільтрації, рівня сироваткового калію.

7. Для уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок 3а і 3б стадії у дітей з протеїнурією  $< 0,5$  г/добу або рівнем екскреції альбуміну  $30\text{-}300$  мг/добу, або співвідношенням альбумін/креатинін  $3\text{-}30$  мг/ммоль рекомендується призначати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл або фозиноприл) з розрахунку  $0,1\text{-}0,2$  мг/кг маси тіла на добу з обов'язковим контролем артеріального тиску, швидкості клубочкової фільтрації, рівня сироваткового калію.

8. Комплексне ведення пацієнтів з хронічною захворюванням нирок потребує моніторингу рівня сироваткового калію. Дисбаланс рівня сироваткового калію у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 1-5 стадії починається з порогових значень 5,0-5,4 ммоль/л, що потребує ретельного контролю і своєчасного поетапного підходу з метою усунення прогресування гіперкаліємії і мінімізації виникнення небажаних наслідків.

9. Для послідовного і безпечного зниження рівня сироваткового калію у дітей з хронічною хворобою нирок з гіперкаліємією (>5,5 ммоль/л), крім дієтичного консультування і ретельного перегляду ліків пропонується в складі комплексної терапії пероральне застосування калієвого біндеру полістирен сульфонату натрію з розрахунку 1г/кг маси тіла на добу з наступним переходом на підтримуючу терапію в дозі 0,5 г/кг маси тіла на добу за необхідності.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Иванов ДД, Кушниренко СВ. Проблема лечения прогрессирующих заболеваний почек у детей. Современная педиатрия.2004;2:102-5. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, аналіз і інтерпретація даних, написання статті).*

2. Иванов ДД, Кушниренко СВ. Задержка роста у детей с хронической почечной недостаточностью. Пути решения проблемы. Современная педиатрия. 2005;2:191-4. *(Особистий внесок – набір матеріалу, аналіз, статистична обробка матеріалу, написання статті, підготовка до друку).*

3. Кушниренко СВ. Особенности лечения ренальной остеодистрофии у детей с хронической почечной недостаточностью. Український журнал нефрології та діалізу.2006;1:14-7.

4. Кушниренко СВ, Иванов ДД. Опыт применения мегаферина при хронической почечной недостаточности у детей. Современная педиатрия.2007;1:75-9. *(Особистий внесок – відбір пацієнтів для дослідження, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті).*

5. Кушниренко СВ. Ренопротекція у дітей з хронічною хворобою нирок. Український журнал нефрології та діалізу.2008;3:20-6.

6. Кушниренко СВ, Иванов ДД. Применение стимула в детской нефрологии: коррекция метаболических нарушений при тубулопатиях, хронической почечной недостаточности, гломерулонефрите, пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей. Современная педиатрия.2011;5:195-9. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, збір даних, аналіз і інтерпретація даних, написання статті).*

7. Кушниренко СВ, Горбатова ЛП, Боголий ОМ. Витамин Д и хроническая болезнь почек. Почки. Нирки. Kidney.2012; 2:37-43. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, наукова інтерпретація, написання статті).*

8. Кушниренко СВ, Иванов ДД. Опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоаналогов у детей с хронической болезнью почек. Почки.

Нирки. *Kidney*.2013;1:35-8. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, наукова інтерпретація, написання статті)*.

9. Кушніренко СВ. Сосудистые препараты в нефрологии. Фармакологический практикум. Почки. Нирки. *Kidney*. 2013;2:47-50.

10. Кушніренко СВ. Чи необхідна дієтотерапія для хворих на хронічну хворобу нирок в додіалізованому періоді?. Почки. Нирки. *Kidney*. 2014;3:15-20.

11. Кушніренко СВ. САКУТ-синдром і хронічна хвороба нирок: концепція нефрологічного підходу. Почки. Нирки. *Kidney*. 2015;3:37-41.

12. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, Caskey FJ, Heaf JG, Kushnirenko S [et al.]. Disparities in treatment rates of paediatric end-stage renal disease across Europe: insights from the ESPN/ERA-EDTA registry. *NDT*. 2015;30(8):1377-85. *(Особистий внесок – відбір пацієнтів для дослідження, аналіз і інтерпретація даних)*.

13. Кушніренко СВ, Мордовець ЄМ, Тихоненко НО, Маркотенко ОО. Цистатин С і хронічна хвороба нирок у дітей. Почки. Нирки. *Kidney*. 2017;2:27-31. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, набір матеріалу, статистична обробка даних, написання статті)*.

14. Кушніренко СВ. Гіперкаліємія і хронічна хвороба нирок. Почки. Нирки. *Kidney*.2019;1:15-30.

15. Кушніренко СВ. Цистатин С: оцінка і прогноз ниркової функції у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. Урологія. 2019;3:257-63.

16. Кушніренко СВ. Модальність нирково-замісної терапії і виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності. Почки. Нирки. *Kidney*.2019;2:50-9.

17. Кушніренко СВ. Менеджмент гіперкаліємії в дітей із хронічною хворобою нирок. Почки. Нирки. *Kidney*.2019;4:18-23.

18. Кушніренко СВ, Ольхович НВ. Карнітиновий статус у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2019;3:20-5. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз матеріалу, статистичний аналіз даних, написання статті, підготовка до друку)*.

19. Кушніренко СВ, Ольхович НВ. Вплив метаболічної терапії на карнітиновий статус і метаболомічний профіль амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. Сучасна педіатрія. Україна.2019;5:31-7. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз матеріалу, статистичний аналіз даних, написання статті, підготовка до друку)*.

20. Кушніренко СВ. Оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1-3 ст. (3a і 3b). Сучасна педіатрія. Україна.2019;6:12-7.

21. Кушніренко СВ. Етіологія хронічної хвороби нирок у дітей. Урологія. 2019;4:420-3.

22. Кушніренко СВ, Іванов ДД. Ренопротекція у дітей із вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів. Сучасна педіатрія. Україна.2019;8:41-7. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз матеріалу, статистичний аналіз даних, написання статті, підготовка до друку)*.

23. Кушніренко СВ. Гіперфосфатемія: ускладнення зниження функції нирок і ліміт для ренопротекції. Почка. Нирки. Kidney.2020;1:57-64.

24. Кушніренко СВ. Вплив ранньої ренопротекції на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;2:12-6.

25. Иванов ДД, Кушніренко СВ. ХБП и ХПН у детей. Здоров'я України. 2006;19/1: 14-6. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз і інтерпретація даних, написання статті).*

26. Кушніренко СВ. Современные подходы к диагностике и лечению анемии у детей с хронической болезнью почек. Здоров'я України.2014;7:34-5.

27. Кушніренко СВ. Эритропоэтин-стимулирующие агенты в лечении анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Здоров'я України. 2015;1(2):30-1.

28. Кушніренко СВ. Лікування анемії у дітей з хронічною нирковою недостатністю. Матеріали II Національного з'їзду нефрологів в Україні; 2005 вер 22-24; Харків; 2005, с.13.

29. Кушніренко СВ. Діагностика та лікування ренальної остеодистрофії у дітей з хронічною нирковою недостатністю. Матеріали II Національного з'їзду нефрологів в Україні; 2005 вер 22-24; Харків; 2005, с.15.

30. Ivanov DD, Kushnirenko SV. Chronic kidney disease - reverse development, is it possible?. NDT.2006;21(4):iv387. *(Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка матеріалу).*

31. Kushnirenko SV, Ivanov DD. Recombinant human growth hormone therapy combined with calcitriol in children with ESRD. NDT. 2006; 21(4): iv397. *(Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка матеріалу, написання тез).*

32. Кушніренко СВ. Современные аспекты диагностики и лечения наследственных заболеваний почек у детей. Матеріали Пленуму Української асоціації нефрологів; 2007 жовт 1-2; Одеса; 2007, с.21-3.

33. Кушніренко СВ. Коррекция ацидоза при тубулопатиях у детей. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання метаболічних розладів у дітей та підлітків»; 2007 вер 20-21; Київ; 2007, с.25-6.

34. Иванов ДД, Кушніренко СВ. Хронічна ниркова недостатність у дітей – сучасні аспекти діагностики та лікування. Матеріали конференції «Актуальні питання дитячої нефрології»; 2008 бер 27-28; Львів; 2008, с.93-5. *(Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, статистична обробка матеріалу, написання тез).*

35. Кушніренко СВ. Хроническая почечная недостаточность у детей. Тези Української науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією»; 2008 бер 13-14; Харків; 2008, с.59-60.

36. Кушніренко СВ. Возможности ренопротекторной терапии у детей. Матеріали III з'їзду нефрологів в Україні; 2009 жов 15-16; Луганськ; 2009, с.139-40.

37. Chesnaye NC, Jager KJ, Schaefer F, Groothoff JW, Heaf JG, Topaloglu R, Merenmies J, Lewis M, Shtiza D, Maurer E, Zaicova N, Kushnirenko S, Zampetoglou A, Van Stralen KJ. Explaining the geographic variation in paediatric RRT incidence in Europe. *NDT*. 2014;29(3):iii568. *(Особистий внесок – відбір пацієнтів для дослідження, аналіз і інтерпретація даних)*.

38. Ivanov D, Kushnirenko S. Cystatin C in CKD 1-3 stages in children. *NDT*. 2018; 33 (1):i.305. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, набір матеріалу, аналіз, статистична обробка матеріалу, написання тез)*.

39. Ivanov D, Kushnirenko S. Individualization of renal protection in children with CKD. *Ped. Neph.* 2018; 33(10):1828. *(Особистий внесок – набір матеріалу, аналіз, статистична обробка матеріалу)*.

## АНОТАЦІЯ

**Кушніренко С. В. Оптимізація системи діагностики, лікування та ранньої ренопротекції у дітей з хронічною хворобою нирок.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2020.

У дисертаційній роботі з позицій системного підходу наведено нове вирішення науково-практичної проблеми - удосконалення діагностичної тактики та персоніфікованих заходів корекції метаболічних порушень, і ранньої ренопротекції у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок.

Проведено теоретичне узагальнення дослідження особливостей прогресування хронічної хвороби нирок, створено концепцію розвитку патологічного процесу, виявлено клініко-патогенетичні закономірності виникнення, перебігу та прогресування нефросклерозу.

Розроблено стратегію профілактики і контролю перебігу хронічної хвороби нирок у дітей з визначенням груп ризику, з'ясування потенційних цілей втручання і створення персоналізованої програми ранньої ренопротекції для гальмування прогресування нефросклерозу і відтермінування необхідності проведення нирковозамісної терапії.

Адаптовано оновлену класифікацію хронічної хвороби нирок у дітей до національних умов на підставі отриманої доказової бази для визначення стадій і підстадій хронічної хвороби нирок у дітей, визначення діагностично значимих величин сироваткової концентрації цистатину С і розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С.

Розроблена концепція розвитку метаболомічних порушень, як провідної патогенетичної ланки, ступінь вираженості якої визначає рівень функціонального стану нирок та ймовірності прогресування нефросклерозу.

Розширені уявлення про патогенетичні механізми формування нефросклерозу, визначення ролі метаболомічного амінокислотного профілю, карнітинового статусу, виявлення кандидатів-маркерів, які відображають



прогресивний перебіг нефросклерозу, для індивідуалізованого призначення метаболічної та дієто-нутриційної терапії дітям, хворим на хронічну хворобу нирок.

Показана ефективність індивідуалізованого підходу корекції метаболічних порушень з застосуванням левокарнітину та дієто-нутриційної терапії у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок.

Запропоновані диференційовані підходи до ренопротекції дозволили сповільнити прогресування хронічної хвороби нирок у 91,5% дітей з 1 стадією, у 78,2% з 2 стадією і у 35% з 3 стадією (3a і 3b).

**Ключові слова:** діти, хронічна хвороба нирок, цистатин С, нирковозамісна терапія, метаболомічний профіль амінокислот, карнітиновий статус, ренопротекція.

## АННОТАЦІЯ

**Кушниренко С. В. Оптимизация системы диагностики, лечения и ранней ренопротекции у детей с хронической болезнью почек. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, 2020.

В диссертационной работе с позиций системного подхода представлено новое решение научно-практической проблемы - усовершенствование диагностической тактики и персонализированных мероприятий по коррекции метаболических нарушений, и ранней ренопротекции у детей с хронической болезнью почек.

Проведено теоретическое обобщение исследования особенностей прогрессирования хронической болезни почек, создана концепция развития патологического процесса, выявлены клиничко-патогенетические закономерности возникновения, течения и прогрессирования нефросклероза.

Разработана стратегия профилактики и контроля за течением хронической болезни почек у детей с определением групп риска, выяснением потенциальных целей вмешательства и создания персонализированной программы ранней ренопротекции для торможения прогрессирования нефросклероза и отсрочки необходимости проведения почечнозаместительной терапии.

Адаптирована обновленная классификация хронической болезни почек у детей к национальным условиям на основании полученной доказательной базы для определения стадий и подстадий хронической болезни почек у детей, определения диагностически значимых величин сывороточной концентрации цистатина С и расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С.

Разработана концепция развития метаболических нарушений, как ведущего патогенетического звена, степень выраженности которого определяет

уровень функционального состояния почек и вероятности прогрессирования нефросклероза.

Дополнены представления о патогенетических механизмах формирования нефросклероза, определения роли метаболомического аминокислотного профиля, карнитинового статуса, определения кандидатов-маркеров, отображающих прогрессивное течение нефросклероза, для индивидуализированного назначения метаболомической и дието-нутриционной терапии детям с хронической болезнью почек.

Показана эффективность индивидуализированного подхода к коррекции метаболомических нарушений с использованием левокарнитина и дието-нутриционной терапии у детей с хронической болезнью почек.

Предложенные дифференцированные подходы к ренопротекции позволили замедлить прогрессирование хронической болезни почек у 91,5% детей с 1-й стадией, у 78,2% со 2-й стадией и у 35% с 3-й стадией (3a і 3b).

**Ключевые слова:** дети, хроническая болезнь почек, цистатин С, почечнозаместительная терапия, метаболомический профиль аминокислот, карнитиновый статус, ренопротекция.

## ABSTRACT

**Kushnirenko S.V. Optimization of the diagnostics, treatment and early renoprotection system in children with chronic kidney disease. – Qualifying academic paper as a manuscript.**

Thesis for Doctor of Medical Sciences degree, specialty 14.01.10 – Pediatrics. – State-owned Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020.

In the Thesis, from the perspective of a systematic approach, the author represents a new solution to such a scientific and practical issue as improvement of the diagnostic tactics and personalized measures aimed at correction of metabolic disorders and early renoprotection in children with chronic kidney disease.

The author has made a theoretical generalization of the study into the peculiarities of chronic kidney disease progression, created the concept of pathological process development, and identified the clinical and pathogenetic patterns of occurrence, course and progression of nephrosclerosis.

A strategy has been developed for the prevention and control of the course of chronic kidney disease in children which involves identification of risk groups, clarification of the potential goals of intervention and creation of a personalized early renoprotection program to inhibit nephrosclerosis progression and delay the need for renal replacement therapy.

The author has also adapted the updated classification of chronic kidney disease in children to bring it in compliance with the national conditions resting upon the evidence base obtained, with a view to determining the stages and substages of chronic kidney disease in children and determining the diagnostically significant values of

serum cystatin C concentration and the estimated glomerular filtration rate based on cystatin C.

The author has substantiated and proved the expediency of using cystatin C in blood serum (sensitivity 73%, specificity 91%) and the estimated glomerular filtration rate formulas based on cystatin C using the equations by M. Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, FJHoek, as a combined tool designated for adequate assessment of the functional condition of kidneys, for determination and delineation of the stages and substages of chronic kidney disease stages 1-3 (3a and 3b) in children, and for identification of the categories of patients with prognostically unfavorable forms of renal pathology, such as bilateral ureterohydronephrosis, polycystic kidney disease, and chronic tubulointerstitial nephritis as a result of acute kidney injury.

The author has worked out the concept of development of metabolic disorders as a leading pathogenetic link which severity determines the level of kidney functional condition and the likelihood of nephrosclerosis progression.

The thesis elaborates on the ideas about pathogenetic mechanisms of nephrosclerosis formation, determination of the role of the metabolomic amino acid profile, carnitine status, determination of candidate markers reflecting the progressive course of nephrosclerosis, for the purpose of individualized prescription of metabolic and dietary nutritional therapy to children with chronic kidney disease.

Significant metabolic predictors of chronic kidney disease progression in children have been found: amino acids - arginine, citrulline, 5-oxoproline; acylcarnitines - C5DC (glutaryl carnitine), C6DC (3-methylglutaconyl carnitine).

The author demonstrates the efficiency of an individualized approach to the correction of metabolic disorders using levocarnitine and dietary nutritional therapy in children with chronic kidney disease.

Owing to the proposed differentiated approaches to renoprotection, chronic kidney disease progression was slowed down in 91,5% of children with stage 1, in 78,2% with stage 2 and 35% with stage 3 (3a and 3b).

**Key words:** children, chronic kidney disease, cystatin C, renal replacement therapy, metabolomic profile of amino acids, carnitine status, renoprotection.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

БЕН – білково-енергетична недостатність

ВВРНС – вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів

ГД – гемодіаліз

ГУН – гостре ураження нирок

ГУС – гемолітико-уремічний синдром

ДНТ – дієто-нутриційна терапія

ДП – добова протеїнурія

ЕКГ – електрокардіографія

ЕХО-КГ – ехокардіографія  
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту  
ІМТ – індекс маси тіла  
КА – кетоаналогі амінокислот  
КМДНЦ – Київський міський дитячий нефрологічний центр  
КОС – кислотно-основний стан  
МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс  
НЗТ – нирковозамісна терапія  
НТА – нирково-тубулярний ацидоз  
ПД – перитонеальний діаліз  
ПСН – полістирен сульфонат натрію  
ПТГ – паратгормон  
ПХН – полікістозна хвороба нирок  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
РЕА – рівень екскреції альбуміну  
рШКФц – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації на підставі цистатину С  
САК – співвідношення альбумін/креатинін  
СК – сироватковий калій  
СКХ – сечокам'яна хвороба  
ССС – серцево-судинна система  
СЧВ – системний червоний вовчак  
Тн – трансплантація нирки  
ТСНН – термінальна стадія ниркової недостатності  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ФВ – фракція викиду  
ХГН – хронічний гломерулонефрит  
ХГН ГФ – хронічний гломерулонефрит гематурична форма  
ХГН ЗФ – хронічний гломерулонефрит змішана форма  
ХГН ІСС – хронічний гломерулонефрит ізольований сечовий синдром  
ХГН НФ – хронічний гломерулонефрит нефротична форма  
ХНП – хронічний неускладнений пієлонефрит  
ХТІН – хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит  
ХХН – хронічна хвороба нирок  
ЦсС – цистатин С  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
САКУТ – congenital anomalies of kidney and urinary tract