

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КУШНІРЕНКО СТЕЛЛА ВІКТОРІВНА**

УДК: 616.61-002.2-053.2-036.22-07-08

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

14.01.10 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ С.В.Кушніренко

Науковий консультант – Іванов Дмитро Дмитрович  
д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії  
НМАПО імені П.Л. Шупика

Київ - 2020

## 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» (222 – Медицина) – 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 персоналізованих заходів корекції метаболічних порушень, і ранньої ренопротекції у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН).

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

Розроблено стратегію профілактики і контролю перебігу ХХН 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 (НЗТ).

Відповідно до завдань дослідження обстежено 326 дітей віком від 2 до 17 років, хворих на ХХН 1-5 ст. Згідно визначеної швидкості клубочкової фільтрації (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%).

Другий етап дослідження передбачав аналіз етіологічної структури ХХН у дітей, який позиції лідера відвів вродженим вадам розвитку нирок і сечових шляхів (ВВРНС), які займали 52,8%. Хронічний гломерулонефрит

(ХГН) в етіологічній структурі обстежуваних пацієнтів займав 2-е місце після ВВРНС – 19,6%. Третє місце належало полікістозній хворобі нирок (ПХН) – 8,6%. Хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (ХТІН), як наслідок перенесеного гострого ураження нирок (ГУН), в етіологічній структурі ХХН займав 4-у позицію, випереджаючи за кількістю пацієнтів хронічний неускладнений пієлонефрит (ХНП), системний червоний вовчак (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.

На третьому етапі проведено поглиблений аналіз динаміки первинних ниркових захворювань, як причини ХХН 1-5 ст. з 2006 по 2018 роки, модальності НЗТ і впливу різних факторів на виживаність в популяції дітей з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН).

Встановлено, що ВВРНС (САКУТ-синдром) посідають перше місце в структурі ХХН у дітей м.Києва ( $69,7 \pm 1,7\%$ ) за період з 2006 (79,5%) по 2018 (61,5%) роки. Частка інших етіологічних чинників (ХГН, ПХН, спадкові нефропатії, ХТІН, СЧВ, гемолітико-уремічний синдром (ГУС), ГУН) в структурі ХХН у дітей збільшилась від 20,5% (2006 рік) до 38,5% (2018 рік), в середньому становила  $30,3 \pm 1,7\%$ .

Встановлено, що у пацієнтів з ТСНН, які розпочали НЗТ 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 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 за 2006-2018 роки становила 93,1%, 10-річна виживаність – 83,3% відповідно.

Четвертий етап роботи передбачав адаптацію оновленої класифікації ХХН у дітей до національних умов на підставі отриманої доказової бази для

визначення стадій і підстадій ХХН у дітей, визначення діагностично значимих величин сироваткової концентрації цистатину С (ЦсС) і розрахункової ШКФ на підставі ЦсС (рШКФц).

Обґрунтовано і доведено доцільність застосування ЦсС в сироватці крові (чутливість 73%, специфічність 91%) і розрахункових формул ШКФ на підставі ЦсС за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, F.J.Hoek, як об'єднаного інструменту для адекватної оцінки функціонального стану нирок, виявлення і розмежування стадій і підстадій ХХН 1-3 стадії (3a і 3b) у дітей, та визначення категорій пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології, такими як двобічний уретерогідронефроз, ПХН, ХТІН, як наслідок перенесеного ГУН. Визначені діагностично значимі величини для розмежування стадій і підстадій ХХН у дітей. Сироваткова концентрація ЦсС С у дітей з ХХН 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 ( $p < 0,001$ ), 3a стадії -  $1,41 \pm 0,03$  мг/л ( $p < 0,001$ ) та 3b 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 ШКФ на підставі ЦсС від рівня ЦсС за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, F.J.Hoek ( $r = -0,92$ ;  $r = -0,94$ ;  $r = -0,93$  відповідно).

На п'ятому етапі дослідження 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 (ДНТ) дітям, хворим на ХХН.

Метаболомічне профілювання амінокислотного спектру крові дозволило виявити значний зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем амінокислот у дітей, хворих на ХХН. Визначено, що ТСНН у дітей супроводжується статистично достовірними змінами рівня амінокислот та

значень співвідношень амінокислот у порівнянні з додіалізними стадіями ХХН: 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 ХХН у дітей - амінокислоти: аргінін, цитрулін, 5-оксопролін.

Визначено показники карнітинового статусу крові у дітей, хворих на ХХН. Виявлено, що ТСНН у дітей супроводжується статистично достовірними змінами рівня ацилкарнітинів у порівнянні з додіалізними стадіями ХХН: зменшенням вільного карнітину (C0), пропіонілкарнітину (C3), метилмалонілкарнітину (C4DC), збільшенням глутарилкарнітину (C5DC), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC), октаноїлкарнітину (C8), декеноїлкарнітину (C10:1), 3-гідрокси-тетрадеканоїлкарнітину (C14OH) і тетрадекеноїлкарнітину (C14:1). Виявлені значимі метаболомічні предиктори прогресування ХХН у дітей – ацилкарнітини: C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Доведена ефективність індивідуалізованого підходу корекції метаболічних порушень з застосуванням левокарнітину та ДНТ у дітей, хворих на ХХН.

Встановлено, що метаболічна терапія з застосуванням левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4-5 стадії, призводить до статистично достовірного збільшення рівня вільного карнітину (C0), ацетилкарнітину (C2), пропіонілкарнітину (C3), 3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину (C16OH), достовірного зниження рівня глутарилкарнітину (C5DC), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC); статистично достовірних змін рівня амінокислот і значень співвідношень амінокислот: зниження 5-оксопроліну, цитруліну, глутаміну, гліцину, гістидину, лейцину, орнітину, триптофану, цитрулін/аргінін, цитрулін/фенілаланін, метіонін/фенілаланін; збільшення аргініну, аргінін/аланін, аргінін/фенілаланін; досягнення стабілізації

функціонального стану серцево-судинної системи (ССС).

Доведено, що ДНТ 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 ШКФ 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 ХХН 4 стадії.

Шостий етап передбачав призначення диференційованої ранньої ренопротекторної терапії в залежності від стадії ХХН, рівня екскреції альбуміну (РЕА), співвідношення альбумін/креатинін (САК), добової протеїнурії (ДП) і з урахуванням впливу блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (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.

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.

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).

Аналіз статусу вітаміну Д у дітей, хворих на ХХН 1-5 ст. продемонстрував, що достатній рівень 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові (>75 нмоль/л) реєструвався у 6,7% пацієнтів з ХХН 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 ХХН у дітей підтримує статус вітаміну Д, а також сприяє уповільненню прогресування нефросклерозу.

Встановлено, що у 73,3% дітей, хворих на ХХН 1-5 стадії, визначалась нормакаліємія, 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, мінімізації виникнення небажаних наслідків і створення плацдарму для продовження ефективної ренопротекції.

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

## 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 (CKD).

The author has made a theoretical generalization of the study into the peculiarities of CKD 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 CKD 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 (RRT).

In compliance with the study objectives, 326 children aged from 2 to 17 with CKD 1-5 st. were examined. According to the determined glomerular filtration rate (GFR), all patients were divided into five stages of CKD: CKD 1 st. - 101 patients (30.9%); CKD 2 st. - 85 patients (26.1%); CKD 3 st. - 62 patients (19.0%), CKD 3a st. - 27 patients (8.3%), CKD 3b st. - 35 patients (10.7%); CKD 4 st. - 38 patients (11.7%); CKD 5 st. - 40 patients (12.3%).

At the second stage of the study, the etiological structure of CKD in children was analyzed, with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) taking the leading position and accounting for 52.8%. Chronic glomerulonephritis (CGN) in the etiological structure of the examined patients ranked second behind CAKUT – 19.6%. Polycystic kidney disease (PKD) came in third – 8.6%. Chronic tubulo-interstitial nephritis (CTIN), as a consequence of acute kidney injury (AKI), in the etiological structure of CKD took the 4th place, by the number of patients being ahead of chronic uncomplicated pyelonephritis (CUP), systemic lupus erythematosus (SLE), urinary stone disease, diabetes insipidus renalis, nephrocalcinosis, Fanconi nephronophthisis, Denis-Drash syndrome, renal tubular acidosis (RTA) type I, and Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome.



The third stage included an in-depth analysis of the dynamics of primary kidney diseases as a cause of CKD 1-5 st. for the period from 2006 to 2018, the modality of RRT and the impact of various factors on survival in the population of children with end-stage renal disease (ESRD).

It was found that CAKUT-syndrome ranked first in the structure of CKD in children of Kyiv ( $69.7 \pm 1.7\%$ ) for the period from 2006 (79.5%) to 2018 (61.5%). The share of other etiological factors (CGN, PKD, hereditary nephropathy, CTIN, SLE, hemolytic-uremic syndrome (HUS), AKI) in the structure of CKD in children increased from 20.5% (2006) to 38.5% (2018) and averaged  $30.3 \pm 1.7\%$ .

It was found that in patients with ESRD who started RRT in the period from 2006 to 2018 at the Kyiv City Children's Nephrology Center, the modality at the start is represented as follows - in 80% by hemodialysis, in 12.5% by preemptive kidney transplantation, in 7.5% by peritoneal dialysis. The survival of patients with ESRD is multifactorial, depending on the etiology of the disease, age, sex, anthropometric parameters, GFR and modality at the start of RRT, and the presence of comorbidities. The 5-year survival of patients on RRT in 2006-2018 was 93.1%; the 10-year survival was 83.3%, respectively.

The fourth stage of work involved bringing the updated classification of CKD in children in compliance with the national conditions resting upon the evidence base obtained, with a view to determining the stages and substages of CKD in children and determining the diagnostically significant values of serum cystatin C (CysC) concentration and the estimated GFR based on cystatin C (eGFR<sub>cysC</sub>).

The author has substantiated and proved the expediency of using CysC in blood serum (sensitivity 73%, specificity 91%) and eGFR<sub>cysC</sub> 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 CKD 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, PKD, and CTIN as a result of AKI. The study determined diagnostically significant values for distinguishing the stages and substages of CKD in children. Serum CysC concentration in children with CKD stage 1 was  $0.77\pm 0.01$  mg/l, stage 2 –  $1.0\pm 0.01$  mg/l ( $p<0.001$ ), stage 3 –  $1.58\pm 0.06$  mg/l ( $p<0.001$ ), stage 3a –  $1.41\pm 0.03$  mg/l ( $p<0.001$ ) and stage 3b –  $1.97\pm 0.1$  mg/l ( $p<0.001$ ). It has been found that there is a high degree of relationship between the values and the inverse correlation of eGFR<sub>cysC</sub> and the CysC level according to the equations by M. Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator-NKF, FJHoek ( $r=-0.92$ ;  $r=-0.94$ ;  $r=-0.93$ , respectively).

The fifth stage of the study 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 (DNT) to children with chronic kidney disease.

By metabolomic profiling of the amino acid spectrum of the blood, considerable relationship was revealed between kidney damage severity and the amino acids level in children with CKD. The study established that ESRD in children is accompanied by statistically significant changes in amino acid levels and in the values of amino acid ratios as compared with predialysis stages of CKD: increase in 5-oxoproline, alanine, aspartate, citrulline, glutamine, glycine, histidine, leucine, ornithine, phenylalanine, proline, tryptophan, tyrosine, citrulline/arginine, citrulline/phenylalanine, phenylalanine/tyrosine; decrease in arginine, arginine/alanine, arginine/phenylalanine, methionine/citrulline. Significant metabolic predictors of CKD progression in children were identified - amino acids: arginine, citrulline, 5-oxoproline.

Indicators of carnitine status of blood in children with CKD were determined. It was found that ESRD in children is accompanied by statistically significant changes in acylcarnitine levels as compared with predialysis stages of

CKD: decrease in free carnitine (C0), propionylcarnitine (C3), methylmalonylcarnitine (C4DC), increase in glutarylcarnitine (C5DC), 3-methylglutaconylcarnitine (C6DC), octanoylcarnitine (C8), decenoalkarnitine (C10:1), 3-hydroxy-tetradecanoylcarnitine (C14OH) and tetradecoalkarnitine (C14: 1). Significant metabolic predictors of CKD progression in children were identified - acylcarnitine: C5DC (glutarylcarnitine), C6DC (3-methylglutaconylcarnitine)

The study proved the effectiveness of an individualized approach to correction of metabolic disorders with the use of levocarnitine and DNT in children with CKD.

It was found that metabolic therapy with levocarnitine in children with CKD 4-5 st. leads to a statistically significant increase in the level of free carnitine (C0), acetylcarnitine (C2), propionylcarnitine (C3), 3-hydroxy-hexadecanoylcarnitine (C16OH), to a significant decrease in glutarylcarnitine (C5DC), 3-methylglutaconylcarnitine (C6DC); to statistically significant changes in amino acid levels and amino acid ratios: a decrease in 5-oxoproline, citrulline, glutamine, glycine, histidine, leucine, ornithine, tryptophan, citrulline/arginine, citrulline/phenylalanine, methionine/phenylalanine; an increase in arginine, arginine/alanine, arginine/phenylalanine; and allows achieving the stabilization of the functional state of the cardiovascular system (CS).

The study established that DNT in the form of a diet having a balanced qualitative and quantitative composition and the estimated protein content of 0.8 g/kg/day integrated with pharmacological therapy in combination with keto analogues of amino acids helped maintain the protein balance, regulate the indices of phosphorus-calcium metabolism and acid-base metabolism; it also maintained the azotemia level without negative dynamics in 90% of patients during a year, slowed down the growth rate of renal failure (decrease in GFR for 12 months by an average of 2 ml/min./1.73 m<sup>2</sup>) and did not contribute to the development of protein-energy deficiency in children with CKD 4 st.

The sixth stage involved the prescription of differentiated early renoprotective therapy depending on CKD stage, albumin excretion rate (AER), albumin-to-creatinine ratio (ACR), daily proteinuria (DP) and taking into account the effect of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade on kidney consequences in 134 children, and the study of its impact on the course of the disease; determination of vitamin D status; determination of the incidence of hyperkalemia and its impact on the state of the CS in children with CKD, and also the use of a step-by-step practical approach to hyperkalemia management.

Patients with CKD 1-2 st. were prescribed monotherapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) - enalapril at the rate of 0.2-0.4 mg/kg daily. Patients with CKD 3a and 3b st. were prescribed ACEI monotherapy - enalapril or fosinopril at the rate of 0.1-0.2 mg/kg daily.

The 5-year experience of using early renoprotection in children allowed slowing down the progression of CKD in 91.5% of patients with CKD 1 st., in 78.2% of patients with CKD 2 st. and in 35% of patients with CKD 3 st. (3a and 3b).

The analysis of the vitamin D status in children with CKD 1-5 st. demonstrated that a sufficient level of 25(OH)D<sub>3</sub> in serum (>75 nmol/l) was registered in 6.7% of patients with CKD stage 1-5. Vitamin D deficiency (50-75 nmol/l) was detected in 28.9% of patients. Vitamin D deficiency (<50 nmol/l) occurred in 64.4% of patients. A high direct correlation ( $r=0.76$ ) was found between the level of 25(OH)D<sub>3</sub> and the level of total serum protein. The mean inverse relationship ( $r=0.35$ ) was found between the level of parathyroid hormone and the content of 25(OH)D<sub>3</sub> in serum, and the level of protein excretion in the urine and 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r=0.46$ ). Prescription of vitamin D-receptor activators in case of CKD in children maintains the vitamin D status and also helps slow down the progression of nephrosclerosis.

The study established that 73.3% of children with CKD stage 1-5 had normokalemia, 13.7% - mild hyperkalemia, 7% - moderate hyperkalemia, 6% - severe hyperkalemia, respectively. In 71.2% of patients, hyperkalemia was

asymptomatic. Bradycardia was observed in 6.2% of patients. Changes in electrocardiogram reflecting hyperkalemia were found in 22.5% of patients. Step-by-step management of hyperkalemia using potassium binder polystyrene sodium sulfonate leads to a statistically significant decrease in serum potassium, minimization of adverse effects and creation of a launching ground for continued effective renoprotection.

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

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Иванов ДД, Кушніренко 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, Кушніренко 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. Кушніренко СВ. Особливості лікування ренальної остеодистрофії у дітей з хронічною нирковою недостатністю. Український журнал нефрології та діалізу.2006;1:14-7.

4. Кушніренко 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. Кушніренко 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. Кушниренко 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. (3а і 3б). *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. Кушниренко 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. Іванов ДД, Кушниренко 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. Кушниренко 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. Кушниренко 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).*

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ .....	21
ВСТУП .....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДІТЕЙ .....	33
1.1. Хронічна хвороба нирок в педіатричній практиці .....	33
1.2. Патогенетичні предиктори прогресування хронічної хвороби нирок .....	40
1.3. Метаболомічні основи прогресування хронічної хвороби нирок .....	44
1.4. Ренопротекторна терапія при хронічній хворобі нирок .....	53
1.5. Вплив блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на ниркові наслідки та їх корекція .....	60
1.6. Сучасні підходи до оцінки швидкості клубочкової фільтрації.	73
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	84
2.1 Клінічні методи дослідження .....	87
2.2 Інструментальні та лабораторні методи дослідження .....	89
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЕТІОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДІТЕЙ .....	99
3.1 Клінічна характеристика пацієнтів з хронічною хворобою нирок .....	99
3.2 Аналіз динаміки етіологічної структури хронічної хвороби нирок у дітей .....	102
РОЗДІЛ 4 МОДАЛЬНІСТЬ НИРКОВОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ І ВИЖИВАНІСТЬ В ПОПУЛЯЦІЇ ДІТЕЙ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....	108

РОЗДІЛ 5 ЦИСТАТИН С І РОЗРАХУНКОВА ШВИДКІСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ НА ПІДСТАВІ ЦИСТАТИНУ С - МАРКЕРИ ФІЛЬТРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК .....	121
5.1 Сироватковий рівень цистатину С у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок .....	121
5.2 Інформативність розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок .....	127
5.3 Діагностична цінність цистатину С при хронічній хворобі нирок у дітей .....	132
РОЗДІЛ 6 МЕТАБОЛОМІЧНІ ОСНОВИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДІТЕЙ .....	137
6.1 Метаболомічне профілювання амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок .....	137
6.2 Карнітиновий статус у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок .....	147
6.3 Вплив метаболічної терапії на карнітиновий статус і метаболомічний профіль амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок .....	155
6.4 Дієто-нутриційна терапія у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок .....	167
РОЗДІЛ 7 РАННЯ РЕНОПРОТЕКЦІЯ І СТАТУС ВІТАМІНУ Д У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК .....	176
7.1 Рання ренопротекція у дітей з вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів .....	176
7.2 Рання ренопротекція у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок, з іншими етіологічними чинниками .....	189
7.3 Статус вітаміну Д у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок	203

РОЗДІЛ 8 МЕНЕДЖМЕНТ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК .....	214
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	221
ВИСНОВКИ .....	247
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	252
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	254
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....	298
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ .....	303

## **СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТ – артеріальний тиск
- БЕН – білково-енергетична недостатність
- БРА – блокатори рецепторів ангіотензину
- ВВРНС – вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів
- ВГПТ – вторинний гіперпаратиреоз
- 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 – кетоаналоги амінокислот
- КМДНЦ – Київський міський дитячий нефрологічний центр
- КОС – кислотно-основний стан
- МКП – мінерально-кісткові порушення
- 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

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

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

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХНП – хронічний неускладнений пієлонефрит

ХТІН – хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЦсС – цистатин С

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

САКУТ – congenital anomalies of kidney and urinary tract

ESPN/ERA-EDTA – Європейське товариство дитячих

нефрологів/Європейської ниркової асоціації-Європейської асоціації з діалізу і трансплантації

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На межі XX і XXI 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 ХХН, займає важливе місце через значну поширеність в популяції, високу смертність пацієнтів та значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування методів НЗТ [2, 3, 43, 53, 76, 102].

В теперішній час ознаки ушкодження нирок або помірно/виражене зниження ШКФ визначають у кожного сьомого-десятого в загальній популяції [43, 184].

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 [139, 140, 141, 184, 262, 303, 334].

Предметом наукових досліджень залишається етіологічна структура причин розвитку ХХН в дитячому віці, модальність НЗТ та вплив різних факторів на виживаність пацієнтів, 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 [4, 6, 12, 18, 39, 40].

Актуальним виявляється вивчення нових діагностично значимих маркерів фільтраційної функції нирок - рівня ЦсС і 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 [5, 324, 347, 431].

ХХН – це стадійний процес, який ініціюється впливом різноманітних екзогенних та ендогенних факторів, які приймають участь в прогресуванні ренального пошкодження з формуванням нефросклерозу [4, 9, 18, 20, 40, 44, 153].

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 ДНТ у складі комплексної терапії ХХН у дітей.

Дослідження, спрямовані на вивчення ефективності блокади РААС з метою гальмування прогресування ХХН у дітей, 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 [62, 346, 414, 415, 434, 441].

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.

**Завдання дослідження:**

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, РЕА і 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 ТСНН. Встановлено, що ВВРНС посідають перше місце в структурі ХХН у дітей. Частка інших етіологічних чинників (ХГН, ПХН, спадкові нефропатії, ХТІН, СЧВ, ГУС, 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 –NKF, F.J.Ноек в практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначено діагностично значимі величини для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б). 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 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, 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 1-3ст.(3a 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 біндери – 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, проведено 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.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДІТЕЙ

#### 1.1 Хронічна хвороба нирок в педіатричній практиці

Сучасна нефрологія в останні роки зіткнулася з трьома дуже важливими проблемами: спостерігається збільшення кількості хворих із хронічною нирковою патологією; результати етіотропного і патогенетичного лікування більшості ХХН залишаються незадовільними; обидва перерахованих вище фактори призвели до збільшення числа пацієнтів, які вимагають застосування НЗТ [3, 43, 76, 102]. Проте, слід визнати, щодо збільшення числа пацієнтів на НЗТ призвело хибний протягом тривалого часу підхід до вторинної профілактики ТСНН у хворих з хронічною нирковою патологією. Вважалося, що оскільки рано чи пізно застосування НЗТ все одно стане необхідним, то з досягненням певного ступеня зниження функції нирок удаватися до яких-небудь спеціальних заходів сповільнення прогресування патологічного процесу в нирковій тканині немає сенсу. Крім того, протягом останніх десятиріч безупинно покращувалась якість технологій НЗТ, що викликало різке збільшення тривалості життя хворих, які отримували такі методи лікування, і привело до того, що вимагалось все більше й більше діалітичних місць або органів для трансплантації, катастрофічно росли витрати. Організаційні і фінансові проблеми, пов'язані з цим, почали перевищувати можливості навіть високорозвинутих країн [101, 102, 184, 277, 399].

Виходу з ситуації, що склалася, сприяли успіхи у виявленні патогенетичних механізмів прогресування ХХН. Особлива увага приділяється так званим «неімунним» факторам (функціонально-адаптивним, метаболічним та ін.). Такі механізми, в тій чи іншій мірі, діють при хронічних ураженнях нирок будь-якої етіології, значення їх зростає за мірою зменшення кількості діючих нефронів, і саме ці фактори багато в чому

визначають швидкість прогресування та кінцеві наслідки захворювання [4, 18, 40, 44, 153].

Уточнення механізмів патогенезу і факторів ризику дало можливість розробити цілком обґрунтовані схеми консервативної терапії та заходи профілактики, які дозволяють якоюсь мірою попереджувати і досить ефективно контролювати перебіг захворювання, реально віддаляти потребу НЗТ, зменшувати кількість ускладнень [9, 10, 11, 20, 21, 27, 35]. Крім створення цілого комплексу заходів, превентивний підхід вимагав від нефрологів визначення нових орієнтирів, які б дозволяли правильно вибирати ті чи інші втручання відповідно етапу розвитку захворювання. Все це вимагало створення елементів «енциклопедичного словника медичних термінів», в якому б давались прийнятні всім нефрологічним товариством єдині трактування основоположних понять клінічної нефрології. Залишалося актуальним питання про виділення критеріїв, які дозволяють за єдиними принципами оцінювати тяжкість захворювання нирок, його прогноз, необхідність і доцільність застосування тих чи інших терапевтичних дій на певних етапах розвитку хвороби.

Вирішення цих проблем запропонував Національний Нирковий Фонд США (NKF, 2002). Для їх розробки була створена група експертів, до складу якої увійшли спеціалісти у галузі нефрології, дитячої нефрології, епідеміології, клінічної лабораторної діагностики, дієтології, соціальної сфери, геронтології, а також сімейної медицини. В результаті аналізу багатьох публікацій з питань діагностики і лікування, оцінки значення ряду показників детермінації швидкості прогресування захворювань нирок, термінологічних понять і узгоджень з представниками адміністрації було запропоновано поняття ХХН (ХХН, СКД – chronic kidney disease) [306].

У 2005 році авторитетна організація KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) підтвердила ініціативу 2002 року K/DOQI широкого використання терміну ХХН [306]. В МКХ-Х ХХН не класифікується. Разом з тим, в міжнародній класифікації ICD-9-СМ

починаючи з 1 жовтня 2005 року всім п'яти стадіям ХХН вже надані свої коди.

З 2003 року в дитячій нефрології також застосовується поняття ХХН. Цей термін запозичено з терапевтичної нефрології і вперше було представлено в журналі *Pediatrics* Hogg R.J. зі співавт. в 2003 році.

Поняття ХХН, не пов'язане з нозологічним діагнозом, не тільки не відмінняє нозологічного підходу до діагностики конкретного захворювання, але у ряді випадків підкреслює його значущість.

Критеріями ХХН є структурні або функціональні ушкодження нирок з/або без зниження ШКФ протягом 3-х і більше місяців, або зниження ШКФ менше 60 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> також тривалістю понад 3 місяці. Дані наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1.

**Критерії ХХН (один із наступних, за їх наявності понад 3 місяці)**

Маркери ушкодження нирок (один або більше)	Альбумінурія (PEA $\geq$ 30 мг/добу; САК $\geq$ 30 мг/г [ $\geq$ 3 мг/ммоль]) Зміни осаду сечі Електролітні та інші порушення, обумовлені тубулярними розладами Гістологічно підтверджені вади Структурні вади, визначені методами візуалізації Наявність трансплантованої нирки
Знижена ШКФ	ШКФ $<$ 60 мл/хв./1.73 м <sup>2</sup>

Також з 2012 року серед маркерів ушкодження нирок фігурує альбумінурія (PEA $\geq$  30 мг/добу; САК $\geq$ 30 мг/г або  $\geq$ 3 мг/ммоль) [227].

В залежності від ШКФ виділяють 5 стадій ХХН. З 2012 року Настанови KDIGO рекомендують 3 стадію ХХН поділяти на дві підстадії: 3a і 3b, і користуватися категоріями альбумінурії. Дані наведені в таблиці 1.2. і 1.3.

Слід підкреслити, що діагноз ХХН у дорослих і дітей не відмінє нозологічної верифікації захворювань. Встановити нозологічний діагноз і якомога раніше призначити відповідну етіотропну і патогенетичну терапію, а за показами провести хірургічне втручання – основне завдання лікаря-уролога та нефролога. В той же час концепція ХХН при різних нозологічних формах є універсальним інструментом для визначення ступеня порушення функції нирок, розрахунку ризику розвитку ТСНН, оцінки ефективності і безпеки заходів ренопротекції, підготовки визначення термінів початку НЗТ [4, 10, 20, 41, 42, 227].

Таблиця 1.2

### Стадії хронічної хвороби нирок

Категорія ШКФ	Термін	ШКФ (мл/хв./1.73 м <sup>2</sup> )
G1	Нормальна або висока	≥90
G2	Незначно знижена	60-89
G3a	Незначно або помірно знижена	45-59
G3b	Помірно або значно знижена	30-44
G4	Значно знижена	15-29
G5	Ниркова недостатність	<15

Таблиця 1.3

### Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	PEA (мг/24 год)	САК(приблизний еквівалент)		Терміни
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30-300	3-30	30-300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300	Виразно підвищена

ХХН, яка передбачає неминуче подальше прогресування процесу, повинна привернути увагу педіатра, дитячого уролога і нефролога, починаючи з 1 ст., навіть за відсутності зниження ШКФ. Потенційна можливість втрати функції нирок є найважливішим моментом в розумінні терміну ХХН і призначенні заходів ранньої ренопротекції і ренопрофілактики з метою гальмування прогресування нефросклерозу [9, 35, 42, 73].

В теперішній час ознаки ушкодження нирок або помірно/виражене зниження ШКФ визначають у кожного сьомого-десятого в загальній популяції. Так 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 [76, 141, 184].

Оскільки ТСНН у дітей є рідкісним захворюванням, статистична потужність, необхідна для точної оцінки виживання, була обмеженою. За останні роки інтернаціональні реєстри надали достатню кількість даних для просунення епідеміологічних досліджень і розширення фактичних даних відносно результатів і керівних принципів лікування для цієї групи населення. Реєстр Європейського товариства дитячих нефрологів/Європейської ниркової асоціації-Європейської асоціації з діалізу і трансплантації (ESPN/ERA-EDTA) перший офіційний звіт опублікував в 2006 році, ґрунтуючись на інформації, наданої 22 країнами (Іспанія надала окремо інформацію за 5 регіонами – Андалузія, Арагон, Країна Басків, Каталонія, Валенсія) [139]. Перший звіт реєстру містив інформацію про

кількість дітей віком від 0 до 15 років, які розпочали НЗТ в 2006 році (449), загальну кількість дітей, які отримували методи НЗТ (2375), поширеність НЗТ у педіатричних пацієнтів (23,2 на 1 млн. дитячого населення) з урахуванням віку і гендерних особливостей. З 2008 року до реєстру ESPN/ERA-EDTA долучилась Україна, повідомивши про 11 нових педіатричних пацієнтів, які розпочали НЗТ у 2008 році. Звіт 2008 року містив додатково також інформацію про модальність НЗТ, первинні ниркові захворювання на старті НЗТ, ШКФ на старті НЗТ, кількість пацієнтів на епо-терапії, причини смерті, результати 2-річної виживаності на НЗТ [140]. В останньому звіті, опублікованому в 2018 році з інформацією за 2016 рік, кількість дітей, які розпочали НЗТ дорівнювала 492, поширеність НЗТ серед нових педіатричних пацієнтів дорівнювала 5,6 на 1 млн. дитячого населення, загальна кількість дітей на НЗТ віком від 0 до 14 років становила 3047, поширеність НЗТ – 34,9 на 1 млн. дитячого населення. Висвітлені статистичні дані щодо наявності АГ і відхилень у зрості у даній категорії пацієнтів, наведені дані 5-річної виживаності пацієнтів на НЗТ. Україна повідомила про 26 нових педіатричних пацієнтів, які розпочали НЗТ в 2016 році, загальну кількість дітей, які отримували НЗТ – 86, віком від 0 до 14 років, поширеність НЗТ серед педіатричних пацієнтів, що дорівнювала 13,2 на 1 млн. дитячого населення на відміну від Фінляндії, Ірландії та Швеції, де відповідний показник становив 80,4, 75,5 і 57,5 на 1 млн. дитячого населення відповідно. Поширеність трансплантації в Україні станом на 31 грудня 2016 року серед дітей віком 0-14 років дорівнювала – 6,6 на 1 млн. дитячого населення, випереджаючи за даним показником Румунію (1,3), Грузію (3,9), Албанію (3,9), Словачію (4,8), Болгарію (5,0), Боснію та Герцеговину (5,5) і значно поступаючись таким країнам як Фінляндія (74,9), Ірландія (56,6), Норвегія (54,5), Швеція (47,2) [141].

Етіологічна структура причин розвитку ХХН в дитячому віці також залишається предметом наукових досліджень. Провідною причиною формування ХХН у дітей є ВВРНС, які в англійській літературі

інтерпретуються як САКУТ-синдром (САКУТ - congenital anomalies of kidney and urinary tract) - від 34 до 59%, що підтверджується щорічними даними реєстру 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 [141, 184, 301].

Крім того, первинні ниркові захворювання у дітей з ХХН у вищеперелічених реєстрах, включно з Італійським і Бельгійським, представлені гломерулонефритом (5-29%), ГУС (2-6%), спадковими нефропатіями (10-22%), кістозними хворобами нирок (5-12%). Менш поширені причини ХХН у дітей включають: вроджений нефротичний синдром, метаболічні захворювання, цистиноз та інші [140, 184, 188].

Актуальними залишаються і проблема скринінгу ранньої стадії ниркового ушкодження, своєчасна діагностика ХХН в дитячому віці, вивчення темпів її прогресування, а також визначення найбільш значимих факторів ризику несприятливого перебігу патології [201, 294].

Ретроспективне когортне дослідження 4166 педіатричних пацієнтів з ХХН 2-4 ст. із американського реєстру виявило безліч факторів ризику, пов'язаних з прогресуванням нефросклерозу, таких як: анемія, гіперфосфатемія, гіпокальціємія, артеріальна гіпертензія (АГ) і низький зріст. Крім того результати даного дослідження продемонстрували, що через рік досягнення ТСНН констатується в 17,3% випадків, а через 3 роки – в 39,4% [380].

При спостереженні за 143 пацієнтами молодше 20 років із ШКФ < 60 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> М.Нієр зі співавт. встановили, що через 3, 4 і 5 років моніторингу 27, 31 і 38% пацієнтів, які отримували консервативне лікування відповідно, досягли ТСНН. Частота прогресування до ТСНН була у 8 разів вищою у пацієнтів з ХХН 4 ст., ніж у пацієнтів з ХХН 3 ст. [194].

За даними Ishikura К. і співавт., які вивчали прогресування ХХН до ТСНН у 447 японських дітей в рамках загальнонаціонального

проспективного когортного дослідження, однорічна виживаність нирок становила 98,3, 80,0 і 40,9% для стадій 3,4 і 5 ХХН відповідно. Фактори ризику для прогресування до ТСНН включали стадію ХХН, тяжку протеїнурію і вік молодше 2 років. В цій когорті 12,5% дітей з ХХН зпрогресували до ТСНН з середнім періодом спостереження 1,49 років. [211].

Таким чином, не дивлячись на великий спектр питань, які потребують подальшого вивчення, все вищевикладене дозволяє вважати доцільним адаптацію оновленої класифікації ХХН до національних умов, застосування єдиних підходів до діагностики, оцінки тяжкості ушкодження нирок в педіатричній практиці з метою оптимізації системи діагностики, лікування і призначення ранньої ренопротекції у дітей з ХХН, а також для вирішення медико-соціальних і медико-економічних проблем.

## **1.2 Патогенетичні предиктори прогресування хронічної хвороби нирок**

ХХН – це стадійний процес, який ініціюється впливом різноманітних екзогенних та ендогенних факторів, які приймають участь в прогресуванні ренального пошкодження з формуванням нефросклерозу [4, 18, 40, 44, 153].

Згідно сучасним уявленням, патогенетичними предикторами прогресування ХХН є: системна АГ; гемодинамічні порушення в нирці з проявами підвищеної перфузії в ниркових клубочках з розвитком гломерулярної гіпертензії і гіперфільтрації; ендотеліальна дисфункція і порушення мікроциркуляції; альбумінурія та протеїнурія. Поєднаний вплив вищеперерахованих факторів приводить до розвитку і прогресуванню нефросклерозу, який може розглядатися як патологічна відповідь організму на альтерацію імунної або неімунної природи [18, 40, 44, 153, 312].

Відкриттю і вивченню цих механізмів передували дослідження, в яких було доведено значення зменшення маси діючих нефронів в ініціації нефросклерозу. Згідно гіпотези В.М. Brenner і співавторів, зменшення маси



ниркової паренхіми веде до адаптивних, структурних і функціональних змін залишившихся функціонуючих нефронів з фіналом в прогресуючий гломеруло- і нефросклероз [91, 46].

Адаптаційні гемодинамічні зсуви тягнуть за собою ланцюг взаємопов'язаних змін, таких як напруження і натяг стінки капілярів клубочка, порушення її цілісності та проникності, формування мікротромбів і мікроаневризм, і супроводжуються дисфункцією ендотелію, ушкодженням гломерулярного епітелію та оголенням базальної мембрани. Як наслідок, виникає трансудація макромолекул, вихід яких в мезангій і порожнину капсули Боумена-Шумлянського приводить до перевантаження і дисфункції мезангіальних клітин, і каналцевого епітелію з підвищеною продукцією цитокінів і факторів росту, що в кінцевому рахунку завершується формуванням гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу [46].

Подальші дослідження А.Фого зі співавт. продемонстрували зв'язок між гіпертрофією клубочка та його склерозуванням, зокрема при фокально-сегментарному гломерулосклерозі, цукровому діабеті (ЦД) або гіпоксії. Сукупність отриманих даних дозволила висловити думку, що збільшення розміру клубочка служить ознакою дії факторів росту, які стимулюють його гіпертрофію і підвищене накопичення в ньому позаклітинного матриксу, який є субстратом гломерулосклерозу [153, 154, 46].

В якості ще одного механізму стимуляції фіброгенезу в сучасній літературі розглядається хронічна гіпоксія, обумовлена втратою навколочанальцевих капілярів. Хронічна гіпоксія ниркової тканини – один з основних факторів тубулоінтерстиціального пошкодження і загальний кінцевий патогенетичний шлях, який, прискорюючи процеси каналцевої атрофії та інтерстиціального фіброзу, веде до переходу ХХН в ТСНН [18, 147]. Хронічна гіпоксія нирок приймає участь не тільки в процесах прогресування ниркового фіброзу, але і в його ініціації, включно з формуванням і наступним розвитком склеротичного пошкодження клубочків. Останнім часом отримані дані про те, що гіпоксія

тубулоінтерстиціальної тканини може виникати вже на ранніх стадіях ХХН і за часом передує профібротичному переродженню епітеліальних клітин проксимальних каналців в інтерстиціальні міофібробласти, які безпосередньо приймають участь у фібротичному пошкодженні ниркової тканини [18, 153].

Порушення функції ендотелію є одним з універсальних механізмів патогенезу багатьох захворювань, в тому числі і таких, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, ЦД, гломерулонефрит, ХХН [40, 49]. В багаточисельних експериментальних і клінічних працях доведено, що саме активований судинний ендотелій є тією структурно-функціональною одиницею, яка об'єднує процеси запалення з внутрішньосудинною коагуляцією, фібринолізом і реологічними порушеннями в нирці. Порушення ендотеліальної функції у хворих з нирковою патологією є одним із провідних ланцюгів в патогенезі і прогресуванні ХХН [17, 49, 200].

АГ – це і причина і наслідок пошкодження нирок. Розвиток ниркової недостатності при АГ обумовлений такими механізмами, як порушення ниркової ауторегуляції з переносом системного артеріального тиску (АТ) на петлі капілярів клубочків і гіпертонічний нефроангіосклероз [18, 150, 151, 153].

Крім системної АГ, гломерулярна гіпертензія є однією з головних причин розвитку і прогресування нефропатії у гіпертензивних хворих з ХХН діабетичного і недіабетичного походження. Цей внутрішньонирковий гемодинамічний феномен, тісно пов'язаний з гломерулярною гіперфільтрацією, може включатися в склеротичне пошкодження клубочків вже на ранніх стадіях первинної АГ, безпосередньо приймаючи участь в подальшому в формуванні вторинного фокально-сегментарного гломерулосклерозу при тяжкому перебізі цього захворювання. Важливу роль гломерулярна гіпертензія відіграє також і в механічному пошкодженні подоцитів і клубочків при формуванні вторинного фокально-сегментарного гломерулосклерозу, який розвивається у гіпертензивних хворих з ХГН та

іншими захворюваннями нирок, пов'язаними зі зниженням маси діючих нефронів. Механічна напруга активує в подоцитах локальну РААС і збільшує виділення ангіотензину II, який аутокринним і паракринним способом збуджує АТ1-рецептори і запускає сигнальні каскади, які в кінцевому наслідку приводять до епітеліально-мезенхімально трансформуючо-подібним фенотиповим змінам і апоптозу подоцитів, і профібротичному переродженню мезангіальних клітин [19].

В прогресуванні нефросклерозу особливу роль відіграє протеїнурія, яка відображає втрату селективної проникності гломерулярної базальної мембрани, ступінь вираженості склеротичних процесів в гломерулах та інтерстиції, і є найважливішим незалежним патогенетичним предиктором прогресування ХХН і розвитку ТСНН.

Протеїнурія пов'язана з порушенням функції нирок за рахунок токсичної дії на клітини проксимальних каналців і дистальний відділ нефрону, ушкоджуючи їх і стимулюючи вироблення прозапальних агентів, а також викликаючи морфологічні і молекулярні зміни в структурі подоцитів [18, 44, 73]. Велика кількість досліджень продемонструвала пряму кореляційну залежність між вираженістю втрати білка з сечею і темпами прогресування ниркової патології, а також ризиком виникнення і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [166]. У великій когорті сучасних досліджень також демонструється, що навіть незначна екскреція альбуміну з сечею визначає суттєвий ризик незворотнього порушення ниркових функцій [10, 18, 21, 39, 44].

Оригінальне відкриття, опубліковане в 2015 році колективом авторів на чолі з Sophie de Seigneux, яке має велике клінічне значення продемонструвало, що альбумінурія корелює з підвищенням концентрації фосфату в плазмі крові незалежно від рівня ШКФ, і що індукція клубочкової протеїнурії змінює обробку фосфату нирковими каналцями. Протеїнурія і гіперфосфатемія – фактори ризику ССЗ, незалежні від рівня ШКФ. Аналіз когорти із 1738 пацієнтів з ХХН показав, що альбумінурія  $\geq 300$  мг/добу

дозволяє прогнозувати більш високий рівень фосфатів та фактору росту фібробластів-23, незалежно від рівня ШКФ та інших факторів, потенційно сприяючи ССЗ [123].

Зв'язок рівня протеїнурії і темпів зниження ниркових функцій відмічено, як при гломерулярних хворобах, таких як фокальний сегментарний гломерулосклероз, мембранозна нефропатія, ІgА нефропатія, так і при негломерулярних, таких як ВВРНС [111, 211, 281].

Публікації останніх років піднімають питання впливу змін метаболомічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу на ендотеліальну дисфункцію і прогресування ХХН діабетичного і недіабетичного походження, висуваючи на роль кандидатів-маркерів прогресування ХХН аргінін і його похідні, цитрулін, 5-оксопролін, глутарилкарнітин [265].

Аналіз даних наукових праць дозволяє припустити наявність спільності патологічних процесів, які індукують ушкодження ендотелію (ішемія, оксидативний стрес, гемодинамічні порушення, нейромедіаторний вплив, вплив метаболомічного профілю), що приводить до порушення цілісності ендотелію, вазоконстрикції, вироблення медіаторів проліферації, адгезії і запалення, підвищення тромбоутворення і в кінцевому підсумку активно стимулює склеротичні процеси в нирковій тканині [9, 18, 40, 44, 265].

Таким чином, вплив таких факторів, як протеїнурія, АГ з порушенням загальної і локальної ниркової гемодинаміки, ішемія, порушення нормального функціонування ендотеліального бар'єру, зміни метаболомічного амінокислотного спектру і карнітинового статусу, ініціює і підтримує каскад молекулярних і клітинних процесів, які визначають формування нефросклерозу.

### **1.3 Метаболомічні основи прогресування хронічної хвороби нирок**

Публікації останніх років піднімають питання впливу змін метаболомічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу на

ендотеліальну дисфункцію і прогресування ХХН діабетичного і недіабетичного походження [265].

Нирки відіграють важливу роль в метаболізмі білків і амінокислот. Маленькі молекули, включно з амінокислотами і пептидами, постійно фільтруються і реабсорбуються. Тубулярна реабсорбція амінокислот в нормі становить 97-98%. Динаміка розщеплення пептидів нирками і синтезу білків, а також здатність нирок до взаємоперетворення амінокислот змінюють пул амінокислот, який визначається в клітинах нирок, а також впливають на концентрації в плазмі [134, 168, 402].

У пацієнтів з ХХН спостерігаються кількісні та якісні зміни профілю амінокислот в плазмі [134]. На ранній стадії ХХН концентрації в плазмі крові цитруліну, цистину і таурину збільшуються, тоді як рівні серину і орнітину знижуються. На більш пізніх стадіях ХХН і після початку діалізу зміни профілю плазми бувають більш вираженими [234, 265, 357]. Показано, що клінічні особливості, пов'язані з ХХН, такі як запалення або метаболічний ацидоз, впливають на амінокислоти і метаболізм білка. Проте їх специфічний вплив на окремі концентрації амінокислот не було ретельно вивчено, особливо в дитячій популяції. Крім того, за мірою прогресування ХХН фільтрація і реабсорбція можуть змінюватись і призводити до втрат амінокислот або протеїнурії.

Duranton F. зі співавторами оцінювали зв'язок між розрахунковою ШКФ і амінокислотними профілями в сечі та плазмі у 77 пацієнтів з різними стадіями ХХН. Метаболічне профілювання проводили методом рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією. Більшість плазмових концентрацій амінокислот були знижені у пацієнтів, які отримували ГД, тоді як рівні проліну, цитруліну, аспарагіну, асиметричного диметиларгініну і гідроксикінуреніну були підвищені. Як рівні в плазмі, так і екскреція цитруліну з сечею були вищими в групі пацієнтів з прогресуючою ХХН. Асиметричні рівні диметиларгініну в плазмі також були вищими при прогресуючій ХХН, тоді як екскреція з сечею була нижчою.

Багатофакторний аналіз з поправкою на розрахункову ШКФ, сироватковий альбумін, протеїнурію та інші коваріанти виявив зв'язок між ЦД і цитруліном в плазмі, а також між натрієм сироватки і асиметричним диметиларгініном в плазмі [134]. Таким чином, пацієнти з ХХН мають змінені амінокислотні профілі в плазмі та сечі, які не коректуються діалізом. В залежності від розчинених речовин, підвищені рівні в плазмі були пов'язані зі збільшенням або зменшенням екскреції з сечею, що свідчить про уремичну ретенцію (асиметричний диметиларгінін) або системну гіперпродукцію (цитрулін).

Sawy M.A.EI. зі співавторами вивчали статус амінокислот у плазмі крові педіатричних пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), які отримували лікування ГД, з або без тромбоемболічних проявів в анамнезі. Висновком даного дослідження стало наступне, що пацієнти на ГД без тромбоемболічних проявів в анамнезі мали значно більш низькі концентрації глютамінової кислоти і значно більш високі концентрації фенілаланіну, ніж пацієнти на НЗТ з анамнезом тромбоемболічних проявів [357].

Fadel F.I. зі співавторами вимірювали вміст 3-х амінокислот (глютамін, глютамат, гомоцистеїн) в плазмі крові 30 дітей, хворих на ХХН 4-5 ст. з метою отримання інформації для моніторингу терапевтичної стратегії, особливо у відношенні додаткової терапії амінокислотами або обмеження білка. Результати дослідження продемонстрували, що пізні стадії ХХН супроводжуються підвищеними концентраціями глютаміну і гомоцистеїну в плазмі. Глютамін затримується в плазмі дітей з ХХН, можливо, продукуючи більш високі рівні продуктів життєдіяльності (сечовини і NH<sub>3</sub>). Монотерапії діалізом недостатньо для повного усунення порушень метаболізму амінокислот у дітей з ХХН. Необхідним є ретельний перегляд процедури діалізу та дієтичних заходів [143].

Публікації останніх років піднімають питання впливу змін карнітинового статусу на прогресування ХХН діабетичного і недіабетичного походження, висуваючи на роль кандидата-маркера прогресування ХХН глутарилкарнітин [265].

Карнітин (3-гідрокси-4-N-триметиламінобутират) уявляє собою вітаміноподібну водорозчинну невелику молекулу, яка відіграє ключову роль в регуляції метаболізму жирних кислот і утворенні аденозинтрифосфату [80].

Найбільш важлива біологічна функція L-карнітину полягає у транспортуванні жирних кислот в мітохондрії для наступного  $\beta$ -окислення, процесу, який приводить до етерифікації L-карнітину з утворенням похідних ацилкарнітину [231]. Таким чином, ендогенний пул карнітину складається з L-карнітину і різних ацилкарнітинів з коротким, середнім і довгим ланцюгом. Чітко встановлено фізіологічне значення L-карнітину та його обов'язкова роль в мітохондріальному метаболізмі жирних кислот. Проте зовсім нещодавно описані додаткові функції карнітинової системи, включаючи видалення надлишкових ацильних груп з організму і модуляцію внутрішньоклітинного гомеостазу коферменту А. Тому, ацилкарнітини не можна розглядати просто як побічні продукти ферментативної системи переносу карнітину, вони можуть опосередковано свідчити про зміни метаболізму мітохондрій. Отже, вивчення внеску L-карнітину та ацилкарнітинів в ендогенний пул карнітину має вирішальне значення для адекватної характеристики метаболомічного статусу, в тому числі і при ХХН у дітей [341].

Концентрації L-карнітину та його складних ефірів підтримуються у відносно вузьких межах для нормального біологічного функціонування, яке відіграє ключову роль в окисленні жирних кислот і підтриманні доступності вільного коферменту А. Гомеостаз карнітину багатогранний: його концентрації досягаються і підтримуються за рахунок комбінації перорального всмоктування, біосинтезу *de novo*, опосередкованого переносниками розподілу в тканинах і великої, але насиченої реабсорбції ниркових каналців. Описані різні порушення карнітинової недостатності, але в кінцевому наслідку всі вони приводять до порушення надходження жирних кислот в мітохондрії і, як наслідок, порушенню окислення ліпідів.

Враховуючи чутливість концентрацій ацилкарнітину і відносного складу пулу карнітину у відображенні внутрішньомітохондріального відношення ацил-коферменту А до вільного коферменту А, відносний вклад L-карнітину та ацилкарнітинів в загальний пул карнітину вважається критично важливим для виявлення дисфункції мітохондрій [341]. Так, карнітин модулює співвідношення ацил-кофермент А/кофермент А, яке, в свою чергу, регулює багато мітохондріальних ферментів, які приймають участь в циклі трикарбонових кислот, глюконеогенезі, циклі сечовини та окисненні жирних кислот.

Епітеліальні клітини проксимальних каналців нирок дуже енергоємні. Їх потреба в енергії покривається в основному за рахунок окислення мітохондріальних жирних кислот. Kruger С. зі співавторами висловили припущення, що порушення метаболізму жирних кислот і дисфункція мітохондрій, є провісниками пошкодження каналців. Автори змоделювали перевантаження мітохондрій, позбавив мишей ферменту карнітинацетилтрансферази в проксимальних каналцях, тим самим обмежив первинний механізм експорту вуглецю в умовах надлишку субстрату. У тварин розвинулось захворювання каналців і вторинний гломерулосклероз. Це супроводжувалось підвищеними рівнями регулятора апоптозу і маркерів фіброзу, підвищеним окислювальним стресом та аномальними профілями ацилкарнітинів і органічних кислот, що свідчить про глибокі порушення всіх основних форм метаболізму поживних речовин. Отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що порушення мітохондріального енергетичного метаболізму може бути причиною ХХН. Припущення, що пошкодження каналців може бути первинною подією, за якою триває вторинний гломерулосклероз, підвищує ймовірність того, що зосередження уваги на нормалізації функції мітохондрій каналцевих клітин та енергетичного балансу може бути важливою профілактичною стратегією [242].



У здорових людей рівні карнітину в плазмі і тканинах підтримуються у відносно вузькому гомеостатичному діапазоні, який контролюється опосередкованим носієм шлунково-кишкової абсорбції з харчових джерел, ендогенним біосинтезом, великою реабсорбцією ниркових каналців і компартменталізацією за допомогою опосередкованого носієм транспорту між плазмою і тканинами. В процесі регуляції нирки відіграють важливу роль в першу чергу за рахунок великої і насиченої каналцевої реабсорбції L-карнітину клубочками і переважної екскреції ацилкарнітинів [341].

Вміст карнітину у всьому тілі знаходиться в досить динамічному стані. Міграція карнітину та ацилкарнітинів відбувається серед шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок і карнітин-залежних тканин, таких як серце або скелетні м'язи. Будь-яка зміна метаболізму супроджується перерозподілом між пулами карнітину та ацилкарнітину тканин-учасників [93]. Хоча 99% кількості карнітину має внутрішньоклітинну локалізацію, в основному виявляючись в скелетних і серцевих м'язах (98%), співвідношення між ацилкарнітином і вільним карнітином в сироватці дуже чутливо до внутрішньомітохондріальних змін, тому вимірювання ацилкарнітину і вільного карнітину можуть відображати метаболічні зміни в нормальних і аномальних ситуаціях, і аналіз профілю ацилкарнітину може бути багатообіцяючим інструментом для дослідження цих обставин. Такі нормальні ситуації включають голодування, вагітність і новонароджених, а патологічні стани зі зміненим профілем карнітинового статусу представлені декількома вродженими порушеннями метаболізму, мальабсорбцією, медичними втручаннями, такими як ГД і лікування вальпроатом, антибіотиками, і деякими хіміотерапевтичними агентами [80]. Нещодавно ацилкарнітини плазми були запропоновані в якості біомаркерів інсулінорезистентності і метаболічної непохитності у дорослих, а також аутизму [80, 288, 336].

Дефіцит карнітину уявляє собою різнорідну групу захворювань з дуже різними клінічними симптомами. Оскільки карнітин є необхідним не тільки

для окислення жирних кислот, але також відіграє вирішальну роль в клітинному гомеостазі вільного і ацил-коферменту А, не дивно, що дефіцит карнітину має широкий спектр клінічних проявів. Більш того, це ускладнює те, що на потребу в карнітині впливає декілька інших факторів, таких як вік, дієта, метаболічні умови і залежність тканин від окислення жирних кислот [80].

Дефіцит карнітину буває первинним чи вторинним [163]. Вроджений дефект карнітинового обміну від самого початку обумовлює недостатність карнітину в організмі. Вторинна карнітинова недостатність спостерігається у зв'язку з аліментарним дефіцитом карнітину, гіперкатаболічними станами, переважанням втрат карнітину над його поступленням. У пацієнтів з вторинною карнітиновою недостатністю також відмічається значне підвищення екскреції карнітину за рахунок зниження його реабсорбції в нирках. Крім того, у пацієнтів з уремією знижується активність мітохондріальної карнітин-пальмітоїл-трансферази в серцевій і скелетній мускулатурі, що додатково може приводити до ослаблення дії карнітину [425]. Ознаками недостатності карнітину є сонливість, м'язова слабкість, гіпотонія, серцева недостатність і аритмії, минущі судоми, і найчастіше важко відрізнити вищеперераховані симптоми від подібних ознак, пов'язаних з уремією і діалізом [26, 45, 70, 192]. Прояви недостатності карнітину посилюються при супутньому порушенні харчування, коли жирні кислоти, як необхідне джерело енергії, поступають в недостатній кількості.

Приблизно 75% необхідного карнітину поступає з їжею, в основному з м'ясними і молочними продуктами, і тільки 25% карнітину синтезується в організмі, головним чином в клітинах печінки і нирок [136]. Проте більшість пацієнтів із ХХН в преддіалізній стадії лікування дотримується малобілкової дієти, не дивлячись на відсутність подібних рекомендацій, особливо в дитячій популяції, і надходження карнітину з їжею зменшується, а з порушенням нормального функціонування цих органів відповідно порушується їх синтетична функція, зменшується утворення ендogenous

карнітину. Карнітин здійснює анаболічну, антигіпоксичну і антитиреоїдну дію, активує жировий обмін, стимулює регенерацію тканин та підвищує апетит [45]. Ця природна речовина виступає в якості кофактору метаболічних процесів, які забезпечують підтримання активності коферменту А, знижує основний обмін, уповільнює розпад білкових та вуглеводних молекул, сприяє проникненню через мембрани мітохондрій і розщепленню довголанцюгових жирних кислот з утворенням ацетил-коферменту А, конкурентно витісняючи глюкозу, включає жирнокислотний метаболічний шунт, активність якого не лімітована киснем [136].

В умовах тканинної гіпоксії, яка супроводжує уремію, головним джерелом енергії для клітин є жирні кислоти, так як на відміну від глюкози вони можуть окислюватися при низьких значеннях кисню в крові, але потребують великої кількості карнітину, запаси якого в організмі дорослої людини обмежені.

У пацієнтів з ТСНН, які не отримують діалізного лікування, може спостерігатися змінений гомеостаз карнітину, демонструючи більш високі концентрації L-карнітину та його ацильних похідних в плазмі, ніж у здорових людей. Ці зміни відображають хронічні метаболічні порушення, пов'язані з цим станом. Різкий перерозподіл пулу карнітину плазми в бік ацилкарнітинів характерним є для ТСНН [175], який відображає неповне окислення ендогенних субстратів та їх накопичення в пулах коферменту А та карнітину [90].

Декілька досліджень серед пацієнтів з ТСНН показали, що терапія ГД здійснює додатковий вплив на пул карнітину [219]. Завдяки невеликій молекулярній масі та дуже низькому зв'язуванню з білками плазми карнітин легко діалізується, крім того, діалізна мембрана демонструє диференціальну селективність у відношенні карнітину та ацилкарнітину, що приводить до зниження рівня вільного карнітину у цих пацієнтів, і в кінцевому наслідку приводить до аномального стану в плазмі співвідношення ацилкарнітину до вільного карнітину. Хоча сеанс ГД може викликати зниження рівня вільного

карнітину в плазмі на 75%, але через 8 годин після процедури його концентрації можуть повертатися до вихідних значень [203]. Аналіз динаміки виснаження карнітину у пацієнтів, які регулярно отримують сеанси ГД, показав прогресуюче зниження рівня карнітину в плазмі і м'язах з часом, проте швидкість зниження в плазмі була вищою, ніж у м'язах [93, 142].

В більш ранніх дослідженнях за допомогою класичних радіоферментних аналізів можна було виявити тільки виснаження L-карнітину і накопичення ацилкарнітину. Поліпшення аналітичної методології, особливо у відношенні появи таких складних методів, як мас-спектрометрія, дозволило більш детально вивчити вплив ГД на гомеостаз карнітину. Методи мас-спектрометрії дозволили точно вимірювати не тільки вільний карнітин, але і окремі ацилкарнітини, таким чином, вимірювання ефірів карнітину з коротким, середнім і довгим ланцюгом. Мас-спектрометричні виміри показали, що складні ефіри з коротким і середнім ланцюгом видаляються за допомогою ГД, а діалізне видалення ацилкарнітину зворотньо пропорційно довжині вуглецевого ланцюга ацильних груп [80].

Порушення гомеостазу карнітину у пацієнтів з ТСНН, які протягом тривалого часу отримують ГД, можуть бути причиною певних клінічних проблем, таких як міопатія, кардіоміопатія, знижена фізична активність, анемія та діалізні ускладнення, такі як гіпотонія, судоми, слабкість та втомлюваність [52, 442]. Ці симптоми вже визнані карнітин-залежними подіями [220, 271], і фармакокінетичні дослідження надали переконливі докази того, що введення L-карнітину після кожного сеансу діалізу приводить до нової стабільної концентрації карнітину в плазмі приблизно на 6-8 тижні, який залишається незмінним протягом як мінімум 6 місяців. Проте для поповнення запасів карнітину в тканинах може потребуватися більш тривалий прийом препарату, до 9–12 місяців [78, 79, 93].

Таким чином, карнітин відіграє важливу роль в енергетичному обміні, оскільки він полегшує транспортування довголанцюгових жирних кислот

через мітохондріальну мембрану і контролює швидкість бета-окислення довголанцюгових жирних кислот з наступним виробництвом енергії. Протягом останніх десятиліть опублікована велика кількість досліджень, які встановили декілька фізіологічних функцій цієї молекули і розкрили різні аспекти гомеостазу карнітину в нормальних і патологічних станах. Поліпшення аналітичної методології, особливо у відношенні появи складних методів, таких як мас-спектрометрія, дозволило більш детально вивчити гомеостаз карнітину при різних патологічних станах. Мас-спектрометричні виміри полегшили точне визначення не тільки вільного карнітину, але і окремих ацилкарнітинів, і, таким чином, цей інструмент відкрив нову перспективу в дослідженнях карнітину в останнє десятиліття [80]. Унікальні профілі ацилкарнітину можна спостерігати при деяких різних патологічних станах, тому вони можуть бути багатообіцяючими біомаркерами карнітинового статусу і предикторами прогресування ХХН у дітей.

Таким чином, корисність концепції факторів ризику при розробці стратегії профілактики і контролю перебігу ХХН включає виявлення осіб з високим ризиком виникнення і прогресування ХХН, визначення груп ризику, з'ясування потенційних цілей втручання і створення персоналізованої програми ранньої ренопротекції у дітей з ХХН для гальмування прогресування нефросклерозу і відтермінування необхідності проведення НЗТ.

#### **1.4 Ренопротекторна терапія при хронічній хворобі нирок**

Сучасні дані підтверджують, що нефрологія є надто витратною галуззю охорони здоров'я. Найбільша частина витрат належить проведенню НЗТ. У зв'язку з цим очевидно становиться доцільність пошуку підходів, які не шкодять пацієнтові, але знижують витрати. Одним з таких підходів є заходи щодо ренопротекції. Зрозуміло, що часове віддалення потреби у НЗТ зменшить витрати на її виконання [9, 11, 43].

Основні медичні наслідки ХХН включають не тільки прогресування з розвитком ТСНН, але також наростання ризику серцево-судинних ускладнень. Досвід останніх років вказує на те, що ці наслідки прогресування ХХН можуть бути покращені шляхом раннього початку лікування із застосуванням ренопротекції [10, 35, 42, 48, 254].

Концепція ХХН, яка встановлює ідентичність основних механізмів прогресування різних форм нефропатій, дає можливість відпрацювати єдині схеми консервативної ренопротекторної терапії і профілактики, дозволяючи в певній мірі попередити і достатньо ефективно контролювати перебіг хвороби, відтермінуючи початок НЗТ [41, 48].

Ренопротективна стратегія передбачає комплекс лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на максимально раннє виявлення дітей з ХХН (зі стійкими ознаками ураження нирок, з протеїнурією і альбумінурією, і/або порушенням фільтраційної функції), усунення факторів ризику і блокування механізмів прогресування нефросклерозу з метою запобігання розвитку ТСНН, зменшення потреби в НЗТ і зниження смертності від серцево-судинних ускладнень [11].

Ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, яка сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, які блокують РААС - ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) [11, 196, 204, 212, 289]. Їх здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на системний АТ. Додатковий ренопротекторний потенціал пов'язують зі здатністю вибірково знижувати тиск в капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції і фіброгенезу в нирках [18, 49].

Протягом тривалого часу ренопротекція призначалась тільки при протеїнуричних захворюваннях нирок. Цікавим є той факт, що ефект ІАПФ у гальмуванні прогресування ниркової патології, частково може бути

пов'язаний зі зниженням ступеня ішемії в нирці. ІАПФ блокують вазоконстрикцію судин всередині нирки (за рахунок дії ангіотензину II) і збільшують кровотік, що потенційно обумовлює їх протективну дію при непротеїнуричних захворюваннях. Нормальне функціонування судин мікроциркуляторного русла має велике значення для попередження прогресування ниркової патології. Збереження кількості капілярів клубочків дозволяє підтримувати ШКФ, а нормальна робота перитубулярних капілярів необхідна для забезпечення киснем і поживними речовинами каналців та інтерстиціальних клітин [49].

Ренопротективні методи неспецифічні: вони впливають на загальні неімунні механізми прогресування ХХН з метою інгібіції протеїнуричного ремоделювання тубулоінтерстицію, а також уповільнення ремоделювання ендотелію ниркових судин [42, 433].

Клінічні Практичні Настанови KDIGO 2012 щодо визначення та контролю ХХН рекомендують використання БРА або ІАПФ у дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та РЕА >300 мг/24 год., або протеїнурією >500 мг/24 год. (1 В). Ця рекомендація ґрунтується на доведеній нефропротекторній ефективності антиРААС терапії у протеїнуричних пацієнтів [227]. Наступний мета-регресійний аналіз підтримав цей аргумент, продемонстрував, що ризик ТСНН знижується на 24% на кожні 30% зменшення альбумінурії з клінічно значимим ефектом антиРААС терапії [191]. Позитивний ефект цих препаратів в затримці ТСНН також був підтверджений мета-аналізом рандомізованих клінічних досліджень [436]. Слід відмітити, що антиРААС терапія надає переваги для виживання. Аналіз у великій когорті пацієнтів з ХХН 3 ст. і альбумінурією, фактично показав, що антиРААС терапія знижує ризик смертності на 19% [290]. Цей висновок розповсюджується і на інші стадії ХХН. Аналіз дослідження LIFE у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з «легкою» ХХН показав, що рівень захисту від ССЗ був пропорційним ступеня зниження альбумінурії [208]. Таким чином, антиРААС препарати, як вказують сучасні рекомендації – є основними

медикаментозними засобами, які застосовуються для покращення ниркового прогнозу у протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії 0,5 г/добу в якості основної мети антипротеїнуричної терапії.

В педіатричній практиці існують лише поодинокі мультицентрові рандомізовані дослідження застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХНН. Насамперед, це обумовлено тим, що для більшості препаратів цієї групи відсутній офіціальний дозвіл для застосування в дитячому віці. При цьому, враховуючи їх високу ефективність, підтверджену в багаточисельних дослідженнях у дорослих, описано їх застосування у дітей з різними формами нефропатій [111, 186, 432].

Певний інтерес викликає нечисленне, але довгострокове дослідження M.van Dusk, в якому у 5 дітей після перенесеного важкого ГУС на фоні прийому каптоприлу або еналаприлу протягом 8-15 років відмічені нормалізація АТ, зниження протеїнурії у всіх пацієнтів, покращення гломерулярної фільтрації у 3-х пацієнтів і помірне зниження у 2-х пацієнтів відповідно. Чотири із п'яти пацієнтів досягли дорослого віку з нормальними показниками маси тіла і зросту, АТ і рівнем сироваткового креатиніну [404].

Адитивний антипротеїнуричний ефект еналаприлу та лозартану вивчали M.Caletti зі співавт. у 17 дітей з ГУС. Пацієнти отримували еналаприл в середньому 2,6 роки в середній дозі 0,4 мг/кг/добу. Оскільки зберігалась протеїнурія додавали лозартан в середній дозі 1,0 мг/кг/добу протягом 2,1 роки. Зниження протеїнурії при застосуванні еналаприлу склало 58,0%, що в подальшому знизилось до 83,8% від вихідного рівня після введення лозартану. При цьому рівень сироваткового калію (СК), ШКФ і АТ не змінились [92].

E.Wuhl зі співавторами в рамках проспективної оцінки ренопротекторної ефективності інгібування АПФ та інтенсифікації контролю АТ 397 дітей віком від 3 до 18 років з ХНН, ШКФ від 11 до 80 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>, призначали раміприл в дозі 6 мг/м<sup>2</sup> протягом 6 місяців. У 352 пацієнтів, які завершили курс лікування реєструвалося зниження екскреції білка з сечею в



середньому на 50% при аналогічній відносній ефективності у пацієнтів з гіпо/диспластичними нефропатіями і гломерулопатіями [432].

В 2007 р. R.Coppo зі співавт. опублікували результати багатоцентрового рандомізованого дослідження ефективності беназеприлу в дозі 0,2 мг/кг з середньою тривалістю терапії 38 місяців у пацієнтів віком від 9 до 35 років з IgA-нефропатією. Встановлено, що на фоні прийому ІАПФ стабільна часткова ремісія протеїнурії спостерігалась у 40,6% пацієнтів, а повна ремісія - у 12,5% пацієнтів відповідно. Лікування ІАПФ довело свою ефективність в зниженні прогресування ниркового ушкодження, яке оцінювалось як комбінована кінцева крапка зниження вихідного рівня кліренсу креатиніну на 30% і/або збільшення протеїнурії до нефротичного діапазону. Цей вторинний результат виявився статистично значимим в результаті великої різниці (3,1% проти 26,5% в групі плацебо). Таким чином, автори продемонстрували, що лікування ІАПФ є корисним для зниження прогресування ниркового ушкодження у молодих пацієнтів з помірно протеїнуричною IgA-нефропатією [111].

В 2010 році великим колективом авторів на чолі з N.J.Webb опубліковано результати подвійного сліпого міжнародного дослідження ефективності лозартану від 0,7 до 1,4 мг/кг/добу у порівнянні з плацебо або амлодипіном від 0,1 до 0,2 мг/кг/добу при протеїнурії у 306 дітей віком до 17 років.

Продемонстровано, що 12-тижневе призначення лозартану значно знижувало протеїнурію у порівнянні з амлодипіном/плацебо: лозартан -35,8% у порівнянні з амлодипіном/плацебо 1,4% ( $p \leq 0,001$ ). Достовірність зберігалась після коректировки відмінностей між групами лікування в зміні АТ. Зниження протеїнурії постійно спостерігалось у нормотензивних (-34,4% лозартан; 2,6% плацебо) і гіпертонічних (-41,5% лозартан; 2,4% амлодипін) пацієнтів [415].

Zhang Y. зі співавт. аналізували довготривалу ефективність і безпеку лікування ІАПФ або ІАПФ у поєднанні з БРА в когорті дітей з синдромом

Альпорта. Середня тривалість спостереження склала  $2,5 \pm 1,8$  роки. Протеїнурія значно знижувалась протягом перших 2-х років і була стабільною з 3-го по 5-й рік лікування. Не отримано статистично значимої різниці в антипротеїнуричній ефективності лікування ІАПФ і ІАПФ+БРА у пацієнтів з тяжкими або менш тяжкими мутаціями після 1 року терапії. П'ятеро дітей припинили комбіноване лікування через зниження кліренсу креатиніну. Автори дійшли до висновку, що раннє і довготривале лікування ІАПФ і БРА у дітей з синдромом Альпорта є ефективним і добре переноситься. Антипротеїнуричний ефект ІАПФ і БРА еквівалентний у дітей з тяжкими і менш тяжкими мутаціями в гені COL4An [441].

P.Ruggenenti зі співавт. досліджували ефективність комбінованої терапії ІАПФ і БРА у 20 дітей з хронічними нефропатіями і добовою протеїнурією  $>200$  мг/добу. Раміприл і лозартан титрували до максимально дозволених і переносимих доз. Отримані результати продемонстрували, що протеїнурія значно зменшилась до 6 місяців спостереження, а ШКФ покращилась у тих дітей, які досягли ремісії протеїнурії. Гіперкаліємія на комбінованій терапії розвинулась у 2-х пацієнтів. Висновком даного дослідження стало наступне: комбінована терапія з максимально дозволеними дозами ІАПФ і БРА є безпечною стратегією, яка може досягти ремісії протеїнурії зі стабілізацією функції нирок або навіть покращити ШКФ у значної частини дітей з протеїнуричними нефропатіями [346].

Дослідження ESCAPE продемонструвало антигіпертензивну та антипротеїнуричну ефективність ІАПФ раміприлу у 385 дітей з ХХН, серед яких 68,6% пацієнтів з нирковою гіпо-дисплазією. Дозу раміприлу, яку застосовували ( $6 \text{ мг/м}^2$  площі поверхні тіла на добу) була самою високою антигіпертензивною дозою, схваленою для дорослих, адаптованою до розміру тіла, і в 4 рази перевищувала ту, яка раніше застосовувалась у дітей. Результати цього дослідження продемонстрували, що посилений контроль АТ затримує прогресування ниркової недостатності у дітей з ХХН, які отримували фіксовану високу дозу ІАПФ. В цілому цільовий АТ в нижньому

діапазоні норми був пов'язаний з 35% зниженням відносного ризику втрати 50% функції нирок або прогресування до ТСНН протягом 5 років після початку лікування раміприлом [434].

Sophie M. van den Belt зі співавт. проаналізували дані дослідження ESCAPE на предмет потенційного зв'язку між початковим антипротеїнуричним ефектом стандартизованого інгібування АПФ і прогресуванням ниркової недостатності у дітей з ХХН. Терапія раміприлом знизила протеїнурію в середньому на 43,5%. Більш високий ступінь зниження протеїнурії протягом перших місяців лікування був незалежно пов'язаний з більш низьким ризиком прогресування ХХН. Як і більш високий рівень залишкової протеїнурії після прийому повної дози раміприлу, так і загальна схильність протеїнурії під час спостереження пояснювали більш високий ризик прогресування ХХН. Ці результати не залежали від первинного ниркового захворювання, вихідного рівня протеїнурії та контролю АТ. Автори продемонстрували, що ранній антипротеїнуричний ефект інгібування АПФ пов'язаний з довготривалим збереженням функції нирок у дітей з ХХН і зниження протеїнурії слід вважати важливою метою при лікуванні ХХН у дітей [401].

Навпаки, не було продемонстровано ренопротекторного ефекту застосування ІАПФ у дітей з гіподиспластичними нирками із дослідження ItalKid. Аналіз ґрунтувався на інформації бази даних загальнонаціонального популяційного реєстру дітей з ХНН Італії. Із 822 пацієнтів з ХНН, розвинутої внаслідок гіподиспластичної нефропатії, відібрані ті, хто постійно лікувався ІАПФ. Контрольні пацієнти були ідентифіковані із тієї ж діагностованої групи і співставні за статтю, віком і вихідним рівнем кліренсу креатиніну. Прогресування було проаналізовано у 164 пацієнтів: 41 випадок і 123 контрольної групи. В середньому через 4,9 $\pm$ 2.3 роки середній нахил кліренсу креатиніну був на 40% нижче у випадках з ІАПФ у порівнянні з контролем, але ця різниця не була статистично значимою. Автори дійшли до висновку, що лікування ІАПФ суттєво не змінює природно прогресуючий

перебіг гіподиспластичної нефропатії у дітей, і необхідні подальші дослідження, перш ніж таке лікування буде регулярно пропонуватися з метою запобігання прогресування ХХН у дітей [62].

Таким чином, реалізація превентивного підходу на основі корекції факторів ризику, гальмування прогресування ХХН з застосуванням ранньої ренопротекції є найбільш перспективним направленням розвитку сучасної дитячої нефрології.

На жаль, слід констатувати, що нечисленні дослідження, спрямовані на вивчення ефективності блокади РААС з метою гальмування прогресування ХХН у дітей, залишають дискусійними питання про оптимальні терміни початку превентивної терапії, критерії призначення і впливу блокади РААС на ниркові наслідки. Висвітлені вище факти визначають необхідність продовження вивчення багатогранних аспектів ренопротекторної терапії при ХХН у дітей.

### **1.5 Вплив блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на ниркові наслідки та їх корекція**

Серед пацієнтів з протеїнуричною ХХН настанови рекомендують застосування антиРААС агентів, на підставі рандомізованих клінічних досліджень, які демонструють їх перевагу над іншими класами антигіпертензивних препаратів в уповільненні прогресування ХХН до ТСНН [227]. На відміну від рекомендацій, можливості забезпечити адекватну блокаду РААС частково обмежені ризиком виникнення гіперкаліємії, наприклад у пацієнтів з високим ризиком, таких як з ШКФ < 45 мл/хв./1.73м<sup>2</sup>, ЦД або серцевою недостатністю (СН) [345]. На додаток, передчасне припинення деяких рандомізованих клінічних досліджень з оцінкою потенційних ниркових переваг подвійної блокади РААС у зв'язку з підвищеним ризиком гіперкаліємії і ГУН вказує на те, що за відсутності більш ефективного лікування гіперкаліємії застосування блокади РААС для

ренопротекції при протеїнуричній ХХН, можливо досягла своєї межі [173, 239].

Мережевий метааналіз 2015 року відроджує концепцію комбінованої блокади РААС як ефективного підходу до профілактики ТСНН у пацієнтів з діабетичною нефропатією [173]. Нещодавні успіхи в лікуванні гіперкаліємії зі схваленням FDA (Food and Drug Administration - Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США) патіромера в 2015 році і натрію-цирконію-циклосилікату в 2018 році, дають надію щодо застосування блокаторів РААС у більш високих дозах, зниження високих показників припинення їх прийому і можливо дозволить застосовувати в комбінованій терапії [59, 232, 325].

Хронічна гіперкаліємія є одним із ускладнень ХХН, яке часто зустрічається, віщує поганий прогноз і потребує ретельного лікування нефрологом. Сучасні стратегії, спрямовані на профілактику і лікування гіперкаліємії, як і раніше не є оптимальними, про що свідчить відносно висока поширеність гіперкаліємії у пацієнтів, які знаходяться в умовах стабільної нефрологічної допомоги, і навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень, де краще лікування і моніторинг є обов'язковими [96, 108, 131, 133, 190].

Поширеність гіперкаліємії, як повідомляється в останніх дослідженнях, коливається від 1 до 50% і в основному залежить від порогового рівня калію в сироватці крові. Крім того, поширеність корелює з залишковою функцією нирок, зниження якої є важливою умовою для розвитку і підтримання хронічної гіперкаліємії. Додатковими опціями-модифікаторами гіперкаліємії є етіологічні/супутні захворювання ХХН, а саме ЦД і СН, і застосування першої лінії препаратів для лікування ХХН – антагоністів РААС, особливо при комбінованому застосуванні [173]. Дані наведені в таблиці 1.4.

Терапевтичне питання стає ще більш критичним при розгляді прогностичної цінності високих рівней СК [239, 266]. Дійсно, підвищений

ризик смертності вже становиться наявним навіть для малого ступеня гіперкаліємії (табл. 1.4), припускаючи, що рівень СК  $\geq 5,0$  ммоль/л повинен отримувати увагу нефролога, тому що він вірогідно уявляє собою потенційну небезпеку подальшого збільшення СК до рівнів спрацьовування фатальних аритмій [96, 108, 190, 205, 266, 299]. Крім того, можливо, що гіперкаліємія може відігравати непряму роль в прогресуванні ХХН до діалізу, диктуючи виведення нефропротекторних анти РААС агентів [173, 237, 418]. І нарешті, гіперкаліємія є основним драйвером для ініціації початку діалізу.

Таблиця 1.4

**Основні обсерваційні дослідження, опубліковані за останні 5 років з проблеми поширеності гіперкаліємії за рівнем ШКФ**

Дослідження	Установи	Розмір вибірки	рШКФ мл/хв./1.73 м <sup>2</sup>	Поширеність гіперкаліємії, %	Вживаність від рівня СК
1	2	3	4	5	6
Hayes [190]	Ниркова клініка	1227	37,0	7,7(СК>5,3)	↓ для СК>5,5
Drawz [131]	Лікарня ветеранів	13,874	46,5	2,5(СК $\geq$ 5,5)	не доступно
Sarafidis [356]	Клініка низької ШКФ	238	14,5	54,2(СК>5,0) 31,5(СК $\geq$ 5,5) 8,4(СК $\geq$ 6,0)	не доступно
Nakhoul [299]	Реєстр ХХН в клініці Клівленда	36,359	47,0	11,0(СК>5,0) 3,3(СК>5,5)	↓ для СК>5,0
Luo [266]	Система охорони здоров'я	55,266	<60	14,9(СК5,0-5,4) 3,9(СК5,5-5,9) 1,1(СК $\geq$ 6,0)	↓ для СК>5,0
Chang [96]	Система охорони здоров'я	155,695	<60	5,3;19,0; 9,4 для <2,2 і <4. $\geq$ 4 СК тест/рік (СК>5,0)	не доступно

1	2	3	4	5	6
Hughes [205]	Загальна популяція	9651	80,0	2,8(СК $\geq$ 5,0)	↓ для СК $\geq$ 5,0
Betts	Medicare 2014	120,933	<60	9,4 - ХХН 3 19,5 - ХХН 4 18,5 - ХХН 5 52,8 на діалізі (СК>5,0)	не доступно
Nunez [315]	СН	2164	62,0	5,6(СК>5,0)	↓ для СК>5,0
Collins [108]	Інтегровані мережі охорони здоров'я США	911,698	з і без ХХН (рШКФ<60)	8,3 – ЦД 9,1 – СН 11,5 – ХХН 13,1 – в комбінації	↓ для СК $\geq$ 5,0

Визначення гіперкаліємії варіює. СК >5,0 ммоль/л вказує на дисбаланс калію. Для інтерпретації ступеня тяжкості гіперкаліємії застосовуються наступні порогові значення: легка ( $K^+=5,5-5,9$  ммоль/л), середня ( $K^+=6,0-6,4$  ммоль/л), тяжка ( $K^+\geq 6,5$  ммоль/л). Гіперкаліємію поділяють на гостру і хронічну [81].

Гостра гіперкаліємія уявляє собою подію, яка відбувається протягом декількох годин або діб, і звичайно потребує невідкладного лікування.

Хронічна гіперкаліємія розвивається протягом декількох тижнів або місяців, може бути постійною або розвиватися періодично і потребує постійного амбулаторного лікування [408]. Необхідні повторні, послідовні виміри рівня СК, щоб визначити, чи є гіперкаліємія стійкою, або є тимчасовим явищем. Багато факторів впливають на гомеостаз калію.

Немає єдиної думки, скільки тестів, які показують збільшення СК, необхідно для виявлення клінічно значимої гіперкаліємії. Керуючись принципами KDIGO, вимірювання СК рекомендується протягом 1 тижня після початку антиРААС терапії, або титрування дози у пацієнтів зі зниженою нирковою функцією. Аналогічно принципам KDIGO,

рекомендується вимірювання СК перед початком антиРААС терапії, між 1-2 тижнями і в подальшому після кожного збільшення дози.

Незалежно від призначення антиРААС терапії, рандомізовані дослідження оцінювали поширеність хронічної гіперкаліємії на основі однієї виборки, в той же час останні рандомізовані контрольовані дослідження проводили лабораторні аналізи мінімум двічі для того щоб констатувати зміни, які можуть бути інтерпретовані для активного лікування гіперкаліємії [72, 299, 417].

Одне із останніх досліджень у пацієнтів із ХХН продемонструвало, що виявлення гіперкаліємії збільшується зі збільшенням кількості тестів на визначення СК [315]. Зокрема, у пацієнтів з ШКФ від 30 до 44 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 4 і більше лабораторних аналізів за рік протягом 3-річного періоду спостереження виявили СК>5,0 ммоль/л у 54% пацієнтів, а 22% мали СК>5,5 ммоль/л. Крім того, поширеність гіперкаліємії значно збільшується за мірою зниження ШКФ і застосування анти-РААС терапії.

Одноразове тестування СК може ідентифікувати пацієнтів з ризиком розвитку хронічної гіперкаліємії, особливо з більш розвиненою ХХН і з введеними антиРААС препаратами, тестування що найменше двічі на рік, мабуть, є розумним підходом до реального виявлення хронічної гіперкаліємії. Оцінка СК у пацієнтів з ХХН стає необхідною перед початком антиРААС терапії, через 1-2 тижні після початку і при кожному збільшенні дози.

СК часто погано корелює з серцевими проявами. В ретроспективному огляді, тільки 16 із 90 випадків відповідали критеріям зміни ЕКГ, які відображають гіперкаліємію. Тому ЕКГ може бути застосована тільки в якості підтримки для стратифікації ризику у пацієнтів з тяжкою гіперкаліємією [135]. Дійсно, хоча ЕКГ вважається основним діагностичним інструментом для діагностики гіперкаліємії, це вірно тільки у 40-50% хронічних гіперкаліємічних пацієнтів.



Побічні ефекти антиРААС терапії обмежують їх застосування. Зокрема, клінічно значиме ГУН, яке залежить від погіршення ШКФ, внаслідок наявності ішемічної нефропатії, часто не діагностуємої і яка зустрічається менше ніж у 2% пацієнтів з ХХН [359]. Найчастіше, ніж ГУН зустрічається гіперкаліємія, з частотою від 5 до 40%, і крім того, вона виступає у якості основного фактору відміни антиРААС терапії [96, 237].

Основні рандомізовані, контрольовані дослідження, які оцінюють вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів з протеїнуричною ХХН, демонструють наступні результати.

В дослідженні IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 1715 пацієнтів з нефропатією на тлі ЦД 2 типу отримували згідно рандомізації ірбесартан (300 мг/добу), амлодипін (10 мг/добу), або плацебо протягом 2,6 років. Частота гіперкаліємії (визначаємої як рівень  $СК \geq 6,0$  мЕкв/л) становила 18,6% у пацієнтів, які отримували ірбесартан у порівнянні з групою плацебо, де відповідний показник дорівнював 6% ( $p < 0,001$ ) [258].

В дослідженні RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 1513 пацієнтів з нефропатією на тлі ЦД 2 типу шляхом рандомізації отримували лозартан (50-100 мг/добу) або плацебо, обидва призначались у доповнення до звичайної антигіпертензивної терапії. Лозартан збільшував ризик гіперкаліємії і у 24,2% пацієнтів реєструвався рівень  $СК \geq 5,5$  мЕкв/л.

Ефект блокади РААС на баланс СК також продемонстровано у пацієнтів з недіабетичною ХХН в дослідженні AASK (African American Study of Kidney Disease). В дослідженні 1094 пацієнта з гіпертензивним нефросклерозом і макроальбумінурією рандомізовані з призначенням одного із трьох антигіпертензивних препаратів:  $\beta$ -блокатор метопролол в дозі 50-200 мг/добу; ІАПФ раміприл 2,5-10 мг/добу; або блокатор кальцієвих каналів амлодипін в дозі 5-10 мг/добу. До початку лікування частота гіперкаліємії становила 11,2% при  $ШКФ \leq 40$  мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> і 1,6% при  $ШКФ > 40$  мл/хв./1.73

м<sup>2</sup>. Лікування раміприлом асоціювалося з високим ризиком гіперкаліємії у порівнянні з амлодипіном (HR: 7.00; 95% CI 2.29-21.39) і метопрололом (HR:2.85; 95% CI 1.5-5.42) [429].

Основні рандомізовані, контрольовані дослідження, які оцінюють вплив подвійної блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів з протеїнуричною ХХН отримали наступні результати.

В дослідженні ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 25620 пацієнтів з високим профілем кардіоваскулярного ризику були рандомізовані: раміприл (10 мг/добу), телмісартан (80 мг/добу) або їх комбінація. Тривалість дослідження становила 56 місяців. Частота гіперкаліємії (визначаєма, як рівень СК $\geq$ 5,5 мЕкв/л) була вищою при комбінованій терапії у порівнянні з монотерапією [269].

В дослідженні ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) 8651 пацієнт з ЦД 2 типу, ХХН, кардіоваскулярним захворюванням були рандомізовані: аліскірен (300 мг/добу) або плацебо у доповнення до стандартної терапії ІАПФ або БРА. Це дослідження було передчасно припинено через надлишковий ризик гіпотензії (12,1% проти 8,3%,  $p < 0,001$ ) і гіперкаліємії (11,2% проти 7,2%,  $p < 0,001$ ) в групі подвійної блокади РААС [321].

Дослідження VA-NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) також було передчасно припинено через проблеми безпеки. 1448 пацієнтів з нефропатією на тлі ЦД 2 типу лікувались лізиноприлом (10-40 мг/добу) або плацебо на фоні терапії лозартаном (100 мг/добу). Комбінована терапія асоціювалася з 70% надлишковим ризиком ГУН (HR: 1.70; 95% CI 1.3-2.2) і в 2,8 рази вищим ризиком гіперкаліємії (HR:2.8; 95% CI 1.8-4.3) [162]. Коли VA-NEPHRON-D дослідження було зачинено, подвійна блокада РААС продемонструвала сильну тенденцію щодо зниження ризику ТСНН у

порівнянні з монотерапією. Ця тенденція передбачала потенційний сигнал для ренопротекції з комбінованою терапією.

Результати вищеперерахованих основних рандомізованих, контрольованих досліджень, які оцінювали вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим ризик гіперкаліємії, стали підставою для наступних рекомендацій Настанов KDIGO: не пропонуйте антагоніст РААС людям із ХХН рутинно, якщо до його призначення концентрація СК перевищує 5,0 ммоль/л (2008 р., з поправками 2014). Якщо гіперкаліємія виключає використання антиРААС, оцініть, визначте та призначте лікування з метою усунення інших відомих факторів, що викликають гіперкаліємію, після чого знов перевірте концентрацію калію в сироватці крові (2008). Відмініть антагоністи РААС, якщо концентрація калію в сироватці крові зростає до 6,0 ммоль/л або більше, та припиніть застосування інших препаратів, що можуть спричиняти гіперкаліємію (2008).

Таким чином, можна зробити висновок, що у протеїнуричних пацієнтів анти-РААС терапія титрується для максимального зменшення протеїнурії у пацієнтів із ХХН і має тверде патофізіологічне обґрунтування і доведена нефропротекторну ефективність. В клінічній практиці спроби досягнення мети лікування обмежуються багаторівневими рятувальними механізмами, а також побічними ефектами, основним серед яких є гіперкаліємія.

Лікування гіперкаліємії - багатогранне, основними складовими якого є моніторинг з ретельним переглядом ліків, які потенційно збільшують СК і дієтичне консультування [122, 217, 251, 292, 355].

Актуальним направленням лікування хронічної гіперкаліємії є застосування калієвих біндерів, застосування яких розпочалось в 1958 році, з моменту затвердження FDA ПСН [71]. ПСН застосовується останні шість десятиріч для лікування хронічної гіперкаліємії шляхом індукції водянистої діареї з залежною втратою калію. ПСН - неабсорбуєма, органічна, натрій-містка смола для перорального і ректального застосування [75, 172, 255, 284, 295 ].

Georgianos P.I. і співавт. вивчали оцінку переносимості та ефективності ПСН для тривалого ведення гіперкаліємії у хворих на ХХН 3-4 ст. Оцінювали наявність побічних ефектів, потенційно пов'язаних з застосуванням ПСН, аналізували зміни в електролітному складі сироватки крові до і після призначення ПСН-терапії [172]. Застосування ПСН достовірно знижувало рівень СК і супроводжувалось підвищенням в сироватці крові рівня натрію, тоді як сироватковий кальцій і фосфат залишались незмінними до і після початку ПСН-терапії. Автори зафіксували десять епізодів рецидивуючого підвищення  $СК \geq 5,5$  ммоль/л, але жоден з них не потребував госпіталізації або гострого діалізу. Не відмічено жодного епізоду некрозу товстої кишки або серйозних побічних явищ, пов'язаних з ПСН.

Ризики і переваги ПСН при гіперкаліємії у пацієнтів на підтримуючому діалізі вивчали японські вчені (Nakamura T. зі співавт.): адсорбцію калію у пацієнтів, які перейшли від Са-смоли до еквівалентної кількості Na-смоли (група змін). Отримані результати продемонстрували переваги Na-смоли в корекції гіперкаліємії [295].

Lerage L. зі співавт. оцінювали ефективність ПСН в лікуванні пацієнтів з ХХН і легкою гіперкаліємією. ПСН перевершив плацебо у зниженні рівня СК. Більш висока частка пацієнтів в групі ПСН досягла нормокаліємії в кінці лікування у порівнянні з групою плацебо, але різниця не досягла статистичної значимості. В групі пацієнтів, які отримували ПСН, спостерігалась тенденція до збільшення частоти електролітних порушень і посилення шлунково-кишкових побічних ефектів [255].

Batterink J. зі співавт. вивчали ефективність ПСН в короткостроковому лікуванні 138 пацієнтів загального профілю з гіперкаліємією без хронічної або гострої ниркової недостатності, або нещодавніх змін в лікуванні або дієті, які б впливали на рівень СК. Для більшості пацієнтів в групі лікування пероральна доза становила 15 або 30 г ПСН. Різниця між контрольною і групою лікування у відношенні середньої зміни СК через 6-24 години після вимірювання індексу калію була статистично значимою в обох не зіставних і

зіставних аналізах. Не спостерігалось відмінностей у відношенні середньої зміни СК між пацієнтами, які отримували 15 і 30 г ПСН [75].

Mistry M. зі співавт. вивчали дозозалежний ефект ПСН у 118 дорослих пацієнтів – кількісне визначення СК після 15-, 30- і 60-г пероральних і 30 г ректальних доз ПСН. Вторинним завданням стало порівняння частки пацієнтів, які досягли нормокаліємії після ПСН-дозы між групами і дослідження впливу певних характеристик на відповідну реакцію ПСН-дозы. Висновком цього дослідження стало наступне, що легку гіперкаліємію можна ефективно лікувати одноразовою пероральною дозою 60 г ПСН в якості монотерапії з мінімальним ризиком гіпокаліємії. Гіперкаліємічні епізоди середнього або тяжкого ступеня потребують альтернативної терапії. Ефект зниження СК корелює з дозою ПСН і не залежить від індивідуальних особливостей [284].

Abuelo JG. у своїй публікації піднімав питання лікування тяжкої гіперкаліємії. Після вивчення більш старих звітів і нової інформації, він ретельно пояснив безпеку і ефективність 3-х ключових методів лікування тяжкої гіперкаліємії: бікарбонату натрію, ПСН і ГД [51].

Полістерол сульфат кальцію - інший доступний біндер калію, перевагою якого перед ПСН є запобігання затримки натрію, захоплюючи калій в дистальній частині товстої кишки в обмін на кальцій, а недоліком є менший ступінь застосування в нефрологічній практиці з обмеженими даними корисності та переносимості.

В 2017 році в публікації Yu Mu зі співавт. вивчали довгострокову ефективність перорального полістеролу сульфату кальцію для лікування 247 дорослих пацієнтів з ШКФ  $30 \pm 15$  мл/хв./ $1.73 \text{ м}^2$  з легкою гіперкаліємією в амбулаторних умовах [439]. Результати дослідження продемонстрували, що невеликі дози перорального полістеролу сульфату кальцію ефективні і безпечні для контролю легкої гіперкаліємії у пацієнтів з ХХН протягом тривалого періоду часу. Проте інтерпретація даного дослідження обмежена ретроспективним характером аналізу, застосуванням електронних медичних

карт, включенням тільки азійських пацієнтів і відсутністю будь-яких даних про сироватковий кальцій.

Naokayama Y. зі співавт. в 2018 році в журналі «Clinical and Experimental Nephrology» Японського товариства нефрологів опублікували статтю, присвячену порівняльному впливу полістеролу сульфонату кальцію і ПСН на мінеральний і кістковий обмін і об'ємне перевантаження у предіалізних пацієнтів з гіперкаліємією [297]. Результати 4-х тижневого курсу лікування не продемонстрували значної різниці у змінах СК порівняно з вихідним рівнем між двома групами пацієнтів. Порівняно з ПСН, полістерол сульфонат кальцію може бути більш безпечним для лікування гіперкаліємії у пацієнтів, оскільки він не викликає гіперпаратиреозу або об'ємного перевантаження.

До схвалення FDA патіромеру в 2015 році і натрію-цирконію циклосілікату в 2018 році, лікування гіперкаліємії залишалось незмінним протягом багатьох років. Ці два нових калієвих-біндера володіють потенціалом для оптимізації контролю хронічної гіперкаліємії і забезпечують оптимальну терапію антиРААС препаратами [95, 383, 386].

Патіромер - неабсорбуємий, органічний, вільний від натрію полімер, який зв'язує калій в обмін на кальцій у шлунково-кишковому тракті (переважно в дистальному відділі товстого кишківника), що призводить до збільшення кишкової секреції калію з наступним зниженням рівня СК.

В дослідженні проведеному Weir MR. зі співавт. пацієнти з ХХН 3-4 ст. на антиРААС терапії з рівнем СК від 5,1 до 6,5 ммоль/л отримували патіромер протягом 4 тижнів (початкова фаза лікування) з подальшим вступом в 8-тижневу рандомізовану фазу виведення, в якій вони або продовжували патіромер або переходили на плацебо. На 4-тижні 76% пацієнтів досягли цільового рівня СК (3,8-5,1 ммоль/л). Згодом 107 пацієнтів випадковим чином розподілені на патіромер (55 пацієнтів) або плацебо (52 пацієнта для рандомізованої фази відміни). Середнє збільшення рівня СК у порівнянні з вихідним рівнем в цій фазі було вищим при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні патіромеру; рецидив гіперкаліємії ( $СК \geq 5,5$

ммоль/л) мав місце у 60% пацієнтів в групі плацебо у порівнянні з 15% в групі з патіромером на 8 тижні. Закреп від легкого до помірного ступеня тяжкості був найчастішим небажаним явищем (у 11% пацієнтів). Гіпокаліємія зареєстрована у 3%. Цікавим є той факт, що більше половини учасників дослідження мали ЦД 2 типу, 42% хронічну СН, ШКФ  $35,4 \pm 16,2$  мл/хв./ $1.73 \text{ м}^2$ . Середній вік пацієнтів, включених в дослідження становив майже 65 років. Таким чином, досліджувана популяція була високою групою ризику, яка успішно була збережена на антиРААС терапії [417].

Аналогічні результати були продемонстровані в довгостроковому клінічному дослідженні у 306 пацієнтів з ЦД 2 типу зі ШКФ 15-60 мл/хв./ $1.73 \text{ м}^2$  і рівнем СК  $>5,0$  ммоль/л. Всі пацієнти отримували інгібітори РААС до і під час лікування. Патіромер титрували до досягнення і підтримання рівня СК 5,0 ммоль/л або нижче. Висновком даного дослідження стало наступне, що у пацієнтів з гіперкаліємією і діабетичною хворобою нирок початкові дози патіромера від 4,2 до 16,8 г двічі на добу сприяли статистично значимому зниженню рівня СК через 4 тижні лікування і збереженню протягом 52 тижнів [72].

Pergola PE. зі співавт. вивчали ефективність патіромеру у 112 пацієнтів з ХХН (75,9%), ЦД 2 типу (82,1%) з рівнем СК  $\geq 5,0$  ммоль/л без їжі або з їжею протягом 4 тижнів. Дослідження продемонструвало ефективність патіромеру незалежно від прийому їжі, тим самим пропонуючи потенціал для гнучкості дозування [325].

Ефективність патіромеру у гіперкаліємічних пацієнтів з або без прийому інгібіторів РААС вивчав Kloner RA. зі співавт. [232]. Досягнення і підтримання рівня СК від 3,8 до 5,0 ммоль/л на 3-4 тижні лікування зареєстровано у 85% пацієнтів, які отримували інгібітори РААС і у 84% пацієнтів без антиРААС терапії.

Натрію-цирконію циклосілікат - неабсорбуємий, нерозчинний, неорганічний, натрій місткий кристалічний силікат, який забезпечує селективне зв'язування калію в обмін на натрій і водень у кишковому тракті.

В 2015 році в *European Journal of Heart Failure* група авторів опублікувала результати дослідження, присвяченого питанню підтримання рівня СК за допомогою натрію-цирконію циклосілікату у 94 пацієнтів з СН [59]. Після 48-годинного прийому калієвого біндеру 87 пацієнтів (60 отримували антиРААС терапію), які досягли нормокаліємії (СК 3,5-5,0 ммоль/л), рандомізовані на три різні добові дози натрію-цирконію циклосілікату або плацебо протягом 28 діб. Результати дослідження продемонстрували, що у порівнянні з плацебо всі три дози натрію-цирконію циклосілікату знижували рівень СК і ефективно підтримували нормокаліємію протягом 28 діб у пацієнтів з СН без корекції антиРААС терапії, зберігаючи профіль безпеки [59].

Збереження ефективності і безпеки застосування натрію-цирконію циклосілікату при гіперкаліємії продемонстровано у 12-місячному дослідженні, результати якого були представлені на *Kidney Week* Американського товариства нефрологів у 2017 році. Натрію-цирконію циклосілікат швидко знижував СК у пацієнтів з гіперкаліємією і підтримував нормокаліємію до 12 місяців. Профіль безпеки відповідав попереднім дослідженням і був прийнятним для цієї групи пацієнтів.

Слід відмітити, що в європейських настановах з діагностики і лікування СН нещодавно були висвітлені результати досліджень патіромера і натрію-цирконію циклосілікату на пацієнтах з хронічною СН, оскільки вони підтверджують ефективність цих нових методів лікування в зниженні рівня СК і профілактиці рецидивуючої гіперкаліємії у пацієнтів з хронічною СН і ХХН в контексті лікування антиРААС препаратами [330]. Калієві біндери - ефективні лікарські засоби, які можна застосовувати для послідовного і безпечного зниження рівня СК у пацієнтів з ХХН і ССЗ на фоні антиРААС терапії.

Таким чином, можна зробити висновок, що у протеїнуричних пацієнтів анти-РААС терапія титрується для максимального зменшення протеїнурії у пацієнтів з ХХН і має тверде патофізіологічне обґрунтування і доведена



нефропротекторну ефективність. В клінічній практиці спроби досягнення мети лікування обмежуються багаторівневими рятувальними механізмами, а також побічними ефектами, основним серед яких є гіперкаліємія.

### 1.6 Сучасні підходи до оцінки швидкості клубочкової фільтрації

Діагностика ХХН базується на оцінці ШКФ і виявленні універсальних морфологічних і клінічних маркерів ниркового ушкодження, в тому числі РЕА і САК. Для визначення ШКФ прийнято застосовувати метод кліренсу ряду ендogenous і екзогенних субстанцій, які фільтруються в ниркових клубочках, але не реабсорбуються і не секретуються нирковими канальцями: інулін, ендogenous креатинін,  $^{51}\text{Cr}$ -ЕДТА-мічена хромом етилендіамінтетрауксусна кислота. Застосування даних маркерів обумовлено тим, що кількість цих речовин, екскретуємих за 1 хвилину з сечею, ідентична профільтрованої кількості. Отже, під кліренсом розуміють відношення між екскретованою за хвилину кількістю речовини до його концентрації в крові [31].

Протягом тривалого часу інулін розглядався як «золотий стандарт» для розрахунку ШКФ. Проте його застосування є дорогорартісним і потребує великих затрат часу як для лікаря, так і пацієнта в зв'язку з тривалим моніторингом концентрації інуліну в крові і сечі [387].

З часом для оцінки ШКФ стали застосовувати радіоізотопні і радіоконтрастні агенти, перевага яких заключалась в тому, що ШКФ вираховувалась за швидкістю їх виведення з плазми без вимірювання концентрації в сечі. А недоліки цих методик полягали в їх високій токсичній дії при частому застосуванні, а також складності збереження, обробки і застосуванні самого матеріалу [160, 213, 243].

В клінічній практиці для оцінки ниркових функцій протягом багатьох років застосовують показник ендogenous креатиніну в плазмі і розрахунок його кліренсу [24, 145, 398, 348, 365]. Креатинін вільно фільтрується в

клубочках, не реабсорбується, але секретується (до 15%) в ниркових каналцях, і максимально наблизений до ідеальної речовини для оцінки ШКФ. Точність і доступність методики визначення креатиніну в сироватці крові і сечі в різних лабораторіях достатньо висока. Недоліками цього показника є залежність рівня креатиніну в крові від віку, статі і маси тіла [256, 274].

В теперішній час для оцінки ШКФ широко застосовують спеціальні розрахункові формули з застосуванням рівня креатиніну крові і з урахуванням додаткових факторів [64, 224, 257, 348, 376].

Протягом певного проміжку часу у дорослій популяції застосовувалось розрахункове рівняння – формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault).

В багатьох наукових працях застосовувалась також формула, отримана в ході міжнародного мультицентрового дослідження MDRD (Modification of Diet in renal Disease Study) [256]. Переваги формули MDRD містяться в тому, що вона виведена на підставі визначення ниркового кліренсу 1251-іоталамата у великій групі пацієнтів європеїдної і негроїдної раси з широким діапазоном захворювань нирок. Обидві формули дозволяли оцінити ШКФ, стандартизовану за площею поверхні тіла і результати, отримані при застосуванні цих формул, співставні. Основним недоліком наведених розрахункових формул є недостатня точність ШКФ у пацієнтів з нормальною або незначно зниженою функцією нирок, що за думкою ряду авторів, при скринінгу застосування даних формул завищує кількість пацієнтів з ХХН [257, 328, 363].

В останні роки в якості більш універсального і точного методу розрахунку ШКФ на будь-якій стадії ХХН застосовується рівняння СКД-ЕРІ, запропоноване в 2009 році.

В дитячій нефрології достатньо широке застосування знайшла формула Шварца, запропонована в 1976 році [361]. За даними різних авторів ШКФ, розрахована за формулою Шварца, співставна з ШКФ, яка визначається при

вимірюванні кліренсу ендогенного інуліну або радіоізотопних агентів [34, 145].

Проте точність наведених вище методів не була абсолютною для визначення ШКФ, що потребувало продовження пошуку речовини, яка б надійно відображала фільтраційну здатність нирки.

В практиці педіатрії пошук методів точного, мало травматичного, простого і швидкого встановлення ШКФ набуває більшого значення ніж в «дорослій» нефрології. Навіть порівняно ненавантажливі для дорослих способи оцінки цього параметру, пов'язані з необхідністю кількісного збору сечі, можуть створити труднощі для маленького пацієнта, його батьків і медичного персоналу. Альтернативою трудомісткому вимірюванню ШКФ на основі сечових кліренсів можуть бути плазматичні кліренси екзогенних гломерулярних маркерів, наприклад, кліренс йогексола, який став «золотим стандартом» в дитячій популяції при ХХН і предметом вивчення сучасних пілотних досліджень [381].

В останні роки виріс інтерес до ЦсС як альтернативному маркеру оцінки стану ниркових функцій [5, 324, 347, 431].

ЦсС – негликозильований білок, який належить до 2-ї групи генетичного сімейства цистатинів, з молекулярною масою 13,4 кДа, складається з 122 амінокислот. Відноситься до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ. Ген ЦсС локалізується в хромосомі 20. ЦсС продукується більшістю ядерних клітин: він визначається у всіх біологічних рідинах в достатньо високих концентраціях. Рівень ЦсС стабільний в системній циркуляції [5, 83].

ЦсС відповідає основним вимогам для оцінки фільтрації: вільно фільтрується в клубочках, не реабсорбується і не секретується в каналцях. Дослідження продемонстрували, що рівень ЦсС в крові не залежить від маси тіла і зросту, а також від м'язової маси і статі [14, 125, 209].

У дорослих пропонується вимірювання ЦсС із ШКФ 45-59 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>, які не мають маркерів ураження нирок, у тих випадках, коли потрібне

підтвердження наявності ХХН (2С) (KDIGO 2012, п.1.4.3.5.). Корисність цієї конкретної заяви в педіатрії неясна, так як переважна більшість дітей зі значним зменшенням ШКФ, наприклад нижче 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> мають або структурні аномалії, або результати пошкодження нирок, про що свідчать відхилення від норми у сечі і сироватці крові. Малоімовірно, що ізольоване зниження ШКФ відбуватиметься, як у людей похилого віку (Pediatric consideration KDIGO 2012) [227].

Якщо ЦсС визначається, пропонується медичним працівникам використовувати формулу розрахунку ШКФ для її визначення за рівнем концентрації ЦсС сироватки, а не покладатися лише на сироваткове значення ЦсС; розуміти клінічні умови, за яких рШКФц і розрахункова ШКФ на підставі рівня креатиніну-ЦсС є менш точними (KDIGO 2012, п.1.4.3.6.). Для рекомендації 1.4.3.6. це керівництво повністю може бути застосовано в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO 2012) [227].

Рекомендується клінічним лабораторіям, які визначають концентрацію ЦсС (1В): визначати сироватковий вміст ЦсС з використанням калібрування відповідно до міжнародних стандартів референтних матеріалів; представляти рШКФц і розрахункову ШКФ на підставі рівня креатиніну-ЦсС у дорослих, використовуючи формули GFR-EPI, 2012 для ЦсС та креатиніну-цистатину відповідно, або альтернативні формули, що базуються на визначенні ЦсС, якщо вони продемонстрували підвищення точності оцінки ШКФ порівняно з формулами СКД-EPI, 2012 для ЦсС і СКД-EPI, 2012 для креатиніну-ЦсС.

Інтерпретувати рШКФц слід з обережністю у людей із неконтрольованим захворюванням щитоподібної залози, оскільки значення рШКФц можуть бути помилково підвищені в людей із гіпотиреозом і знижені у людей із гіпертиреозом (оновлення 2014).

Отже, ЦсС, як альтернативний маркер оцінки стану фільтраційної функції нирок, привернув значну увагу відповідних спеціалістів. Екстрацелюлярний інгібітор цистеїнових протеїназ, який відповідає основним вимогам для оцінки фільтрації: вільно фільтрується в клубочках,

не реабсорбується і не секретується в каналцях [5,14] продемонстрував достовірно більш високу значимість і кращу кореляцію зі ШКФ ніж сироватковий креатинін [125, 130, 132, 314, 333].

З моменту відкриття ЦсС визначення референтних значень концентрації цього маркеру у дитячій категорії населення викликало не аби який інтерес у ряду дослідників і особливо у дітей раннього віку, новонароджених, пов'язаний з особливостями функціонального стану нирок. Н.Finney і співавт. вивчали ЦсС і креатинін у плазмі крові 291 дитини у віці від 1 доби до 17 років і дійшли до висновку, що у дітей концентрація цього маркеру досягає рівня дорослих, починаючи з 1-го річного віку, що дозволяє застосовувати її для оцінки ШКФ, починаючи з цього віку. Ці ж дослідники визначили також, що у новонароджених концентрація ЦсС значно підвищена і становить від 1,10 до 2,06 мг/л. Fischbach M. і співавтори, також дійшли до висновку, що концентрація ЦсС в сироватці крові вище у немовлят, ніж у дітей старшого віку і вік відсічення з'являється досягаючи 1 року [148].

В свою чергу, А.С.Novo і співавтори продемонстрували, що у здорових новонароджених концентрація ЦсС в сироватці крові знижується на 3-у добу з моменту народження і потім стабілізується на цьому рівні протягом першого місяця життя.

Nakashima T. і співавтори провели лонгітудінальний аналіз сироваткового рівня ЦсС для оцінки ШКФ у недоношених дітей. Висновками дослідження 261 дитини стало, що референтні значення для ЦсС у недоношених дітей поступово знижуються протягом першого року після народження. Сироватковий ЦсС є більш надійним маркером ніж креатинін для оцінки ШКФ у недоношених дітей [296].

Harmoinen A. і співавтори вивчали референтні інтервали для ЦсС у 58 передчасно і 50 вчасно народжених новонароджених, і 299 дітей старшого віку. Ніяких статевих відмінностей не визначено. Контрольний інтервал для передчасно народжених новонароджених становив 1,34-2,57 мг/л, а для вчасно народжених новонароджених - 1,36-2,23 мг/л. Концентрація ЦсС

швидко знижувалась після народження, і у віці старше 3 років не залежала від віку. Контрольний інтервал для дітей 3-16 років, розрахований непараметрично, становив 0,51-1,31 мг/л, а у дітей молодшого віку <1 року - 0,75-1,87 мг/л, 1-3 роки: 0,68-1,60 мг/л відповідно [187].

Karel Allegaert і співавтори у пошуках стандартизації і валідації перспективного біомаркери нирок ЦсС визначили, що його застосування в неонатальній медицині може бути додатково покращено за рахунок застосування конкретних контрольних значень, адаптованих до неонатальної ниркової фізіології [55].

Vokenkamp A. і співавтори визначали референтні інтервали сироваткової концентрації ЦсС у 258 дітей без ознак захворювання нирок. Найвища концентрація ЦсС зареєстрована в перші дні життя (діапазон 1,64-2,59 мг/л) зі швидким зниженням протягом перших 4 місяців. За 1-й рік концентрація ЦсС була постійною, з еталонним інтервалом 0,7-1,38 мг/л. На відміну від креатиніну, сироватковий ЦсС відображає функцію нирок у дітей, незалежно від віку, статі, зросту і складу тіла [83,84].

Antonios Marmarinos і співавтори в публікації 2016 року представили результати дослідження 536 здорових грецьких дітей і підлітків (295 хлопчиків і 241 дівчинка) у яких вимірювали сироватковий ЦсС з реєстрацією віку, індексу маси тіла та АТ. В цілому середній рівень сироваткового ЦсС становив  $0,79 \pm 0,10$  мг/л. Встановлено, що ЦсС статистично значно нижче у дівчат, ніж у хлопчиків ( $p < 0,001$ ), а також у препубертатних дітей у порівнянні з підлітками ( $p < 0,001$ ). Більш високі значення ЦсС спостерігались у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла ( $p < 0,001$ ). Систолічний і діастолічний АТ суттєво не впливав на рівні ЦсС [270].

Рівень ЦсС з розрахунком ШКФ – кращий скринінг-тест для ранньої ниркової недостатності у дітей з вродженим нейропатичним сечовим міхуром; доцільний контроль ШКФ у дітей з єдиною функціонуючою ниркою (KIMONO study) і у новонароджених з ВВРНС, ПХН [117, 144, 157,

167, 354, 421]. ЦсС - більш чутливий і прийнятний показник, ніж креатинін для діагностики ХХН [130, 311].

Асоціацію між рівнем ЦсС пуповинної крові і ранньою смертністю новонароджених з ВВРНС вивчав S.Tomotaki зі співавторами. Одноцентрове ретроспективне когортне дослідження, проведене в період з січня 2007 по грудень 2015 року передбачало порівняння рівнів ЦсС в пуповинній крові дітей, виживших і померлих з САКУТ. Із 87 новонароджених, включених в дослідження, 67 вижили і 21 померли до виписки. Рівні ЦсС пуповинної крові були вищими в групі, не виживших, ніж в групі виживших (4,28 проти 1,96 мг/л, відповідно,  $p < 0,001$ ). Отримані результати продемонстрували, що рівні ЦсС пуповинної крові можуть бути гарним маркером тяжкості ниркової дисфункції при народженні [391].

Parvex P. зі співавторами застосовували ЦсС і рівень креатиніну в якості оцінки і прогностичних факторів ниркової функції у новонароджених з САКУТ від моменту народження і до 2 років. У багатовимірній моделі рівень ЦсС значно був вищим у пацієнтів з двобічним захворюванням нирок або з асиметричною нирковою дисфункцією. ЦсС був кращим маркером, ніж креатинін, для оцінки ниркової дисфункції у новонароджених з САКУТ і значно був пов'язаний з прогресуванням ниркової дисфункції разом з асиметричною дисфункцією при двобічному захворюванні [319].

Muller F. зі співавторами вивчали фетальний сироватковий  $\beta$ 2-мікроглобулін і ЦсС в прогнозуванні постнатальної функції нирок при двобічній гіпоплазії і гіперехогенних збільшених нирках. Прогностичну цінність цих маркерів оцінювали з точки зору постнатального результату. При двобічній гіпоплазії нирок і кістозній дисплазії  $\beta$ 2-мікроглобулін і ЦсС були достовірно ( $p < 0,0001$  і  $p < 0,02$  відповідно) вищими, ніж в нормальній контрольній групі. В гіперехогенних нирках плода (ПХН і транзитних сонографічних відхиленнях) ці маркери не відрізнялись від контролів. Однак, в той же час, як нормальні значення не можуть виключити ниркову

недостатність, аномальні значення передбачають постнатальну ниркову недостатність [293].

Yavuz S. зі співавторами оцінювали ЦсС і рШКФц при рефлюксо-нефропатії у 93 дітей. Висновком цього дослідження стало наступне: ЦсС може бути корисним маркером для визначення ризику і тяжкості рефлюксо-нефропатії у пацієнтів з міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР). Функції нирок можуть бути більш точно визначені за допомогою креатинін-ЦсС комбінованих ШКФ рівнянь [437].

Momtaz H-E. зі співавторами вивчали кореляцію, основу на оцінці ЦсС і креатиніну ниркової функції у 31 дітини з однобічним або двобічним гідронефрозом. Призначення цього дослідження містилось у визначенні асоціації оцінки ШКФ за рівнянням, яке включало тільки ЦсС (Gentian equation) і рівнянням, яке включало тільки креатинін (Schwartz equation) серед дітей. Кореляція між значеннями ШКФ, вимірюваними з застосуванням сироваткового креатиніну і ЦсС, залишалась значимою навіть після корективки за статю і віком пацієнтів ( $r = 0,724$ ,  $P < 0,001$ ). Рівняння, розроблене на підставі рівня ЦсС порівняно з іншим рівнянням на підставі сироваткового креатиніну (формула Шварца) у дітей [291].

Wei L. зі співавторами виконували комп'ютеризований пошук бази даних клінічних досліджень PubMed, Cochrane і Current Contents (з моменту створення до 16 червня 2014 года) з метою оцінки діагностичної точності ЦсС в сироватці крові при ХХН(метааналіз). Аналіз підгруп показав, що ЦсС має більш високу діагностичну цінність на Заході, ніж в Азії, а діагностична цінність ЦсС, аналізуємого за допомогою нефелометричного імуноаналізу з частками (PENIA), була вищою, ніж ЦсС, аналізуємого методом імунотурбідиметричного аналізу з частками (PETIA). ЦсС – є гарним біомаркером у визначенні ХХН. Тим не менше його ефективність різна в підгрупах, обмежених клінічними показниками, расою і аналізом ЦсС [416].

У дітей зі зляжкісними пухлинами ЦсС дозволяє більш надійно виявляти помірні порушення функції нирок ніж сироватковий креатинін і



його визначення необхідно включити в формальну процедуру скринінгу на ХХН серед даної категорії пацієнтів[369].

ЦсС займає поважне місце в діагностиці ГУН, створивши альтернативу традиційним діагностичним критеріям. Сироватковий ЦсС дозволяє передбачити розвиток ГУН на 1-2 доби раніше, ніж сироватковий креатинін, є чутливим предиктором ГУН у дітей в критичному стані і у випадку лікування аміноглікозидами, прогностичним біомаркером для ГУН після кардіохірургічних втручань [65, 250, 276, 298].

рШКФц стає методом вибору у дітей після трансплантації печінки та інших органів для контролю за функцією нирок і за неможливості застосування референтних засобів вимірювання ШКФ [146,159, 308].

Y.Bouvet зі співавторами розробили комбіновані формули для оцінки ШКФ на підставі креатиніну і ЦсС [86]. Результати цього дослідження свідчать про підвищення точності оцінки ШКФ при включенні в формулу ЦсС, креатиніну і деяких демографічних даних. M.Zappitelli зі співавторами запропонували два рівняння на підставі ЦсС, які включали сироватковий креатинін, зріст і масу тіла [440].

Нарешті G.J.Schwartz і співавтори, спираючись на результати дослідження SKiD показали, що у 349 дітей у віці від 1 року до 16 років з невеликою і помірною тяжкістю захворювання нирок оригінальна формула Schwartz завищує референтні значення ШКФ, визначеної за плазматичним кліренсом йогексолу приблизно на 12 мл/хв.(29%). Модифікація рівняння з включенням концентрацій креатиніну і сечовини в сироватці крові, зросту, статі суттєво підвищують точність рівняння [362, 364].

Björk J зі співавторами провели валідацію стандартизованих рівнянь оцінки ШКФ на підставі креатиніну і ЦсС у великій багатоцентровій Європейській когорті дітей, і дійшли до висновку, що ЦсС повинен бути основним біомаркером вибору при оцінці ШКФ у дітей зі зниженою ШКФ [82].

Незаперечними є докази прогностичного значення ЦсС в плані вірогідності розвитку кардіоваскулярних ускладнень у дітей, хворих на ХХН [88]. Рівень ЦсС корелює з кардіометаболічними факторами ризику (резистентність до інсуліну, аланінамінотрансфераза, сечова кислота, гомоцистеїн) і може мати самостійну роль в стратифікації ризику ССЗ у дітей і підлітків з ХХН [74, 107, 344].

Таким чином, рівень ЦсС має більш високу кореляцію зі ШКФ і набагато сильніші асоціації з несприятливими наслідками у порівнянні з рівнем креатиніну [34, 335]. Останні досягнення сприяли застосуванню ЦсС в якості клінічного виміру функції нирок, що знайшло своє відображення у останньому перегляді світових рекомендацій, проведеному у 2012 році (KDIGO 2012). Майбутні дослідження повинні розробляти стратегії для реалізації ЦсС в медичній допомозі з метою оптимізації діагностики і лікування ХХН.

Беручи до уваги наведені дослідження, необхідно відмітити, що у вітчизняній педіатричній нефрологічній практиці визначення ЦсС в сироватці крові для оцінки функції нирок ще не знайшло широкого застосування. Хоча вкрай актуальною залишається проблема правильної оцінки фільтраційної функції нирок для своєчасного виявлення, розмежування стадій і підстадій ХХН у дітей, її моніторингу з метою контролю перебігу патології, визначення прогностично несприятливих форм ниркової патології, контролю ефективності і безпеки ренопротекторної терапії.

Таким чином, доказове обґрунтування доцільності застосування і адаптації сучасної оновленої концепції ХХН 2012 року в дитячій нефрології до національних умов є актуальною і перспективною задачею. Серед основних питань її застосування - уніфікування поняття про прогресування ниркових хвороб і адекватність оцінки функціонального стану нирок.

В теперішній час досягнуті певні успіхи в розумінні основ прогресування ХХН. Проте, враховуючи багатогранність даних процесів, складність її регуляторних механізмів, необхідним є більш детальне

вивчення метаболомічних особливостей прогресування нефросклерозу. Слід продовжити вивчення метаболомічних механізмів розвитку і регуляції формування склеротичних змін при хронічній патології нирок у дітей з метою виявлення кандидатів-маркерів, які відображають прогресивний перебіг нефросклерозу.

Слід відмітити, що в доступній літературі вкрай обмежено число досліджень, присвячених вивченню метаболомічних основ прогресування ХХН в дитячому віці, особливо на її ранніх стадіях.

Для раннього виявлення і контролю перебігу ХХН необхідним є пошук і впровадження нових діагностично значимих маркерів фільтраційної функції нирок.

Слід відмітити велике прогностичне значення визначення рівня ЦсС і 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.

Актуальним виявляється продовження дослідницької роботи по вивченню діагностичної цінності даного маркера і розрахункових формул ШКФ на підставі ЦсС при початкових стадіях ХХН в дитячій популяції.

Питання про превентивні можливості застосування ренопротективної терапії та її впливу на ниркові наслідки у дітей також потребує більш докладного і доказового висвітлення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою оптимізації системи діагностики, лікування та ранньої ренопротекції у дітей з ХХН для досягнення поставленої мети були висунуті наступні *робочі гіпотези*:

1. Сучасна концепція ХХН передбачає неминуче прогресування патологічного процесу зі зниженням ШКФ. Даний показник широко застосовується в терапевтичній практиці для визначення тяжкості ушкодження і прогнозу хвороб нирок. В дитячій нефрології також актуальною залишається проблема адекватного контролю фільтраційної функції нирок з метою розмежування стадій і підстадій ХХН, оцінки прогнозу нефропатій, вироблення оптимальної ренопротективної стратегії. Встановлення ранніх клінічних і метаболомічних предикторів прогресування нефросклерозу при хронічній патології нирок у дітей для педіатрів і дитячих нефрологів є важливим і не вирішеним завданням.

2. Проведення детального аналізу динаміки нозологічної структури, поширеності стадій і підстадій ХХН, модальності НЗТ і виживаності в популяції дітей з ТСНН дозволить визначити пріоритетні напрямлення з метою удосконалення діагностики і застосування своєчасних заходів ранньої ренопротекції з метою уповільнення прогресування ХХН, відтермінування ТСНН і збільшення виживаності пацієнтів з ХХН.

3. Впровадження сучасної оновленої концепції ХХН у дітей з розмежуванням стадій на підстадії (ХХН 3a і 3b) в практику педіатра, дитячого нефролога і уролога, і своєчасне призначення заходів ранньої ренопротекції потребує впровадження в клінічну практику найбільш ранніх і делікатних маркерів оцінки функціонального стану нирок. Саме визначення діагностичної цінності та інформативності ЦсС, діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3(a і b) ст.; визначення категорій пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології; оцінка

інформативності застосування рівнянь для розрахунку ШКФ на підставі ЦсС (F.J.Hoek, M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF) слід розглядати в якості сучасного інструменту діагностики і перебігу ХХН, теоретично і практично виправданим.

4. Вплив таких факторів, як протеїнурія, АГ з порушенням загальної і локальної ниркової гемодинаміки, ішемія, порушення нормального функціонування ендотеліального бар'єру, ініціює і підтримує каскад процесів, які визначають формування нефросклерозу.

Встановлення нових ланок патогенезу і потенційних кандидатів-маркерів прогресування ХХН на підставі вивчення метаболомічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу крові у дітей дозволить більш ефективно та патогенетично використовувати сучасні можливості метаболічної та ДНТ, які сприятимуть корекції відповідних метаболічних порушень, попередженню виникнення небажаних наслідків і уповільненню прогресування ХХН у дітей.

5. Виявлення ранніх ознак ураження нирок диктує на необхідність їх додаткової медикаментозної корекції з метою зниження ризику прогресування ниркової недостатності, розвитку серцево-судинних ускладнень і покращення прогнозу. Важливою умовою ефективної ренопротекції є пригнічення надлишкової активності РААС, яка бере безпосередню участь у розвитку і прогресуванні ХХН. У зв'язку з цим в комплексне лікування доцільним є включення антиРААС препаратів, яким притаманні виражені нефропротекторні властивості. Вивчення превентивних можливостей застосування ренопротективної терапії на різних стадіях ХХН та її впливу на ниркові наслідки у дітей дозволить розробити сучасні диференційовані підходи до ранньої ренопротекції.

Методологія дослідження, крім формування гіпотез, мети та завдань, передбачала визначення методів виконання завдань шляхом детальної розробки дизайну дослідження.

*Дизайн дослідження складався з 6 етапів.*

На першому 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 другому етапі дослідження був проведений клінічний аналіз 326 дітей з ХХН 1-5 ст., які проходили лікування у відділенні нефрології і відділенні гемодіалізу Київського міського дитячого нефрологічного центру (КМДНЦ) на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1.

На третьому 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 п'ятому 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.

Критеріями включення в дослідження були: 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. Пацієнти, залучені у дослідження та їх батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 і відповідало етичним і морально-правовим вимогам згідно Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

## 2.1 Клінічні методи дослідження

Загальні клінічні методи дослідження проводились 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» [36]. Загальносоматичне обстеження проводилося за стандартними схемами. У роботі використовувалися антропометричні методи дослідження: визначення маси тіла, росту, проводилося обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:  $ІМТ = МТ / \text{зріст}^2$ , де МТ – маса тіла в кг. Для оцінки росту і маси тіла використовували перцентильні таблиці. Перцентильні таблиці розроблені окремо для дівчат та хлопчиків залежно від віку. Нормальним вважають ріст, який знаходиться у межах 25-75 перцентилів. Низькорослість діагностується при показниках 3-25 перцентилі, а нанізм – нижче 3 перцентилі. Визначали коефіцієнт стандартного відхилення (SDS) за формулою:  $H\text{-}SDS = (X - X_1) : SD$ ,

де  $X_1$  – середній ріст для даного хронологічного віку та статі,  $SD$  – стандартне відхилення для даного хронологічного віку та статі [8, 15]. Враховувались рекомендації KDIGO CKD-MBD Work Group 2009 року з урахуванням оновлень 2017 року. Оновлені рекомендації KDIGO CKD-MBD пропонують: дітям із ХХН 2-5Д ст. проводити вимірювання довжини тіла щонайменше щоквартально, дітям з ХХН 2-5Д ст. оцінка лінійного росту повинна проводитись принаймні щороку (1В) [226, 229]. Для оцінки результатів ІМТ застосовували перцентильні криві для віку і статі (KDOQI 2008). Інтерпретація результатів здійснювалась на підставі даних наведених в таблиці 2.1. Наявність або відсутність порушень нутриційного статусу визначали за наступними параметрами оцінки недостатності харчування: ІМТ, рівень загального білка, альбуміна і трансферину в сироватці крові. Інтерпретація ступеня недостатності харчування наведена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.1

### Оцінка маси тіла за допомогою перцентильних таблиць

Маса тіла	Перцентиль
Недостатня	Нижче 5 перцентиля
Нормальна	Між 5 і 85 перцентиллями
Надлишкова	Між 85 і 95 перцентиллями
Ожиріння	95 і вище 95 перцентиля

Таблиця 2.2

### Градація лабораторних нутриційних показників в залежності від ступеня білково-енергетичної недостатності

Показник	Норма	Ступінь недостатності харчування		
		легкий	середньої тяжкості	тяжкий
Загальний білок, г/л	>65	65-55	55-45	<45
Альбумін, г/л	>35	35-30	30-25	<25
Трансферин, г/л	>2,0	2,0-1,8	1,8-1,6	<1,6



## 2.2 Інструментальні та лабораторні методи дослідження

З метою підтвердження змін в нирках і сечовивідній системі проводилося ультразвукове дослідження. Ниркову гемодинаміку вивчали за допомогою доплерографії ниркових судин на рівні магістральних, сегментарних та дугових артерій. Доплерографічне обстеження судин нирок на рівні магістральних, сегментарних та дугових артерій проводили на ультразвуковому апараті Aloka SSD-1100 Flexus з датчиками 2-3,5 МГц з визначенням наступних показників: лінійні швидкості кровотоку –  $V_{\max}$  – максимальна систолічна швидкість,  $V_{\min}$  – мінімальна діастолічна швидкість; коефіцієнти - показники судинного опору – IR – індекс резистентності, IP – індекс пульсативності; S/D – систоло-діастолічне співвідношення швидкостей [16].

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), загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, 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 [36].

Всім хворим визначали ШКФ за формулою Шварца (GFR Calculator for children and adolescents 1 to 17 years) [207], що стало підставою для розподілу їх за стадіями безвідносно до діагнозу, у відповідності з класифікацією ХХН. 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) [306, 227]. Дані наведені в таблиці 2.3.

Паралельно у пацієнтів оцінювали РЕА і САК у добовій сечі (лабораторія Діла), керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [227]. Дані наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.3

### Стадії ХХН

Категорія ШКФ	Термін	ШКФ (мл/хв./1.73 м <sup>2</sup> )
G1	Нормальна або висока	≥90
G2	Незначно знижена	60-89
G3a	Незначно або помірно знижена	45-59
G3b	Помірно або значно знижена	30-44
G4	Значно знижена	15-29
G5	Ниркова недостатність	<15

Таблиця 2.4

### Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Терміни
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30-300	3-30	30-300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300	Виражено підвищена

Анемію діагностували у дітей >15 років з ХХН за наявності концентрації гемоглобіну <130 г/л у осіб чоловічої статі і <120 г/л у осіб жіночої статі, <110 г/л у дітей 0,5-5 років, <115 г/л у дітей 5-12 років, <120 г/л у дітей 12-15 років (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease) [225]. У пацієнтів визначали також вміст феритину (<100 нг/мл, цільові значення 200-500 нг/мл) і сатурацію трансферину (<20%, цільові значення 30-50%).

АГ діагностували на підставі рівня систолічного і/або діастолічного АТ $\geq$ 95% за статю, віком, зростом дитини в 3-х незалежних офісних вимірах АТ і/або за даними добового моніторингу АТ [152].

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. «ЦсС» реагент уявляє собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих анти-ЦсС антитілами. При контакті сироватки або плазми, яка містить ЦсС, в результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація ЦсС в сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою з застосуванням калібратору. Аналітична чутливість <0,1 мг/л. Межі виявлення 0,1-23,1 мг/л.

З метою інформативного застосування ЦсС в практиці педіатра, дитячого нефролога та уролога, а також визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3 ст. (3a і 3b) здійснювався розрахунок ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС

*за наступними рівняннями:*

$$p\text{ШКФц (мл/хв./1.73м}^2) = -4.32 + 80.35 / \text{Цис С мг/л (F.J.Ноек і співавт., 2003) [197];}$$

$$p\text{ШКФц (мл/хв./1.73м}^2) = 75.94 / [\text{Цис С мг/л}^{1.17}] (\times 1.2, \text{ якщо трансплантація) (M.Zappitelli і співавт., 2006) [440];}$$

$\rho_{\text{ШКФЦ}} (\text{мл/хв./1.73м}^2) = 70.69 \times \text{Цис С}^{-0.931} \text{ мг/л}$  Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF[207].

Діагностика мінерально-кісткових порушень (МКП) 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 [226, 229]. У пацієнтів визначали рівень сироваткового кальцію, фосфору, паратгормону (ПТГ), 25(ОН)Д3.

Визначення вмісту 25(ОН) Д3 в сироватці крові відбувалось імуноферментним методом з кількісним визначенням показника за допомогою набору ELISA (Німеччина). Інтерпретація результатів здійснювалась відповідно до клінічних рекомендацій Товариства ендокринологів (Holick M. F. зі співавт. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011) [202]. Дефіцит вітаміну Д, згідно рекомендаціям відбувається при падінні 25(ОН)Д3 в крові менше 20 нг/мл (<50 нмоль/л). Недостатність вітаміну Д визначається як вміст 25(ОН)Д3 від 21 до 29 нг/мл (50-75 нмоль/л). Достатній запас 25(ОН)Д3 оцінюється при рівні >30 нг/мл (>75 нмоль/л). Рекомендації KDIGO СКD–MBD 2009 не дають чітких значень і рекомендацій стосовно інтерпретації недостатності і дефіциту 25(ОН)Д3 у пацієнтів з ХХН, вважаючи це питання дискусійним.

Визначення рівня 25(ОН)Д3 проводилось на імуноферментному аналізаторі Victor–2 (Фінляндія, Perkin Elmer). Принцип тесту. Аналіз застосовує конкурентну техніку ELISA з вибраними моноклональними антитілами, визначаючи 25(ОН)-вітамін D. Для надійного визначення 25(ОН)-вітаміну D, необхідно вивільнити його від 25(ОН)-вітаміну D–DBP-комплексу. Нормативи, контролю і зразки пацієнтів, які досліджували для 25 (ОН)-вітаміну D, інкубують з вирабатаним реагентом. Попередньо інкубуємі розчини потім транспортують для мікропланшету, вкритого 25(ОН)-вітаміном D, і анти-25(ОН)-вітаміном D антитілами. Протягом ночі інкубаційного процесу, 25(ОН)-вітаміну D в зразку і фіксований розмір

25(OH)-вітаміну D конкурують за зв'язуючі антитіла. Потім кон'юговані антитіла з пероксидазою додають в кожний мікропланшет. Комплекс 25(OH)-вітаміну D – анти-25(OH)-вітаміну D антитіл – кон'югат пероксидази сформований. Тетраметилбензидин (ТМБ) застосовується в якості субстрату пероксидази. Нарешті, кислотоутворюючий стоп – реагент додається, щоб завершити реакцію, в результаті чого колір змінюється з синього на жовтий. Інтенсивність жовтого кольору обернено пропорційна концентрації 25(OH)-вітаміну D. Крива доза-ефект оптичної одиниці (оптичної щільності, один раз на день при щоденному прийомі 450 нм) у порівнянні з концентрацією створюється з застосуванням значень, отриманих від стандартного. 25(OH)-вітамін D в зразках визначається з цієї кривої.

Комплекс клініко-лабораторних досліджень здійснювався в центральній клініко-діагностичній лабораторії на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 (Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ-324/20, чинний до 20.08.2022 р.). Визначення ЦсС здійснювалось у лабораторії Діла (Ліцензія МОЗ України, Медична практика , Серія АД №071280, строк дії ліцензії з 22 листопада 2012 р.).

Визначення метаболомічного амінокислотного профілю і статусу карнітину 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). Підготовку зразків та вимірювання концентрації метаболітів проводили відповідно протоколу виробника. Зразки сухих плям крові були зібрані на паперові бланки Whatman №903 шляхом рівномірного просочення. Після отримання плям

крові бланки висушували протягом 4-ох годин в горизонтальному положенні на чистій поверхні, без стороннього впливу сонячних променів або тепла. Висушені зразки до аналізу зберігались при температурі +4С не довше ніж 6 місяців. В дослідження були взяті сухі плями крові, які були набрані та зберігались за всіх належних умов. 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), октеноїлкарнітину (C8:1), деканоїлкарнітину (C10), декеноїлкарнітину (C10:1), декадієноїлкарнітину (C10:2), додеканоїлкарнітину (C12), додекеноїлкарнітину (C12:1), тетрадеканоїлкарнітину (C14), 3-гідрокси-тетрадеканоїлкарнітину (C14OH), тетрадекеноїлкарнітину (C14:1), тетрадекадієноїлкарнітину (C14:2), гексадеканоїлкарнітину (C16), 3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину (C16OH), гексадекеноїлкарнітину (C16:1), 3-гідрокси-гексадекеноїлкарнітину (C16:1OH), стеароїлкарнітину (C18), олеїлкарнітину (C18:1), 3-гідрокси-олеїлкарнітину (C18:1OH), лінолеїлкарнітину (C18:2). Також визначали співвідношення: Arg/Ala, Arg/Phe, Cit/Arg, Cit/Phe, Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Phe/Tyr, Val/Phe.

Результати дослідження отримували в наступній формі. Дані наведені в таблиці 2.5.

Результати обстеження фіксувалися в спеціально розробленій контрольній карті пацієнта.

Таблиця 2.5

## Тандемна мас-спектрометрія амінокислот та ацилкарнітинів

Пацієнт Шевченко Маргарита Вік 17 років

Тест	Результат	Одиниці вимірювання	Оцінка	Нижня границя норми	Верхня границя норми
1	2	3	4	5	6
5-Oxo Pro	51.582	μM	PASSED	9	100
Ala	196.037	μM	PASSED	85	750
Arg	19.709	μM	PASSED	2	90
Asp	107.658	μM	PASSED	20	336
Cit	75.603	μM	FAILED TOO HIGH	5	50
Glu	462.886	μM	PASSED	60	700
Gly	292.674	μM	PASSED	80	908
His	36.754	μM	PASSED	2	120
Leu	134.279	μM	PASSED	35	300
Met	24.714	μM	PASSED	8	70
Orn	153.377	μM	PASSED	29	440
Phe	57.239	μM	PASSED	20	125
Pro	72.978	μM	PASSED	30	475
Ser	96.063	μM	PASSED	30	870
Trp	19.281	μM	PASSED	3	30
Tyr	51.217	μM	PASSED	19	175
Val	78.978	μM	PASSED	42	390
C0	10.339	μM	PASSED	10	120
C2	9.719	μM	PASSED	6	48
C3	0.344	μM	PASSED	0.2	5.25
C3DC	0.249	μM	PASSED	0	0.32
C4	0.516	μM	PASSED	0	1.1
C4DC	0.498	μM	PASSED	0	1.6
C5	0.156	μM	PASSED	0	0.6
C5DC	0.901	μM	FAILED TOO HIGH	0	0.36
C5OH	0.437	μM	PASSED	0	0.8
C5:1	0.125	μM	PASSED	0	0.16
C6	0.145	μM	PASSED	0	0.24
C6DC	0.391	μM	PASSED	0	0.62
C8	0.224	μM	PASSED	0	0.3
C8:1	0.112	μM	PASSED	0	0.32
C10	0.151	μM	PASSED	0	0.4
C10:1	0.237	μM	PASSED	0	0.37

1	2	3	4	5	6
C10:2	0.065	μM	PASSED	0	0.2
C12	0.093	μM	PASSED	0	0.35
C12:1	0.112	μM	PASSED	0	0.24
C14	0.061	μM	PASSED	0	0.48
C14OH	0.082	μM	PASSED	0	0.2
C14:1	0.102	μM	PASSED	0	0.33
C14:2	0.117	μM	PASSED	0	0.36
C16	0.538	μM	PASSED	0.14	3.9
C16OH	0.051	μM	PASSED	0	0.2
C16:1	0.026	μM	PASSED	0	0.32
C16:1OH	0.077	μM	PASSED	0	0.27
C18	0.351	μM	PASSED	0	1.8
C18OH	0.056	μM	PASSED	0	0.17
C18:1	0.370	μM	PASSED	0.12	2.8
C18:1OH	0.056	μM	PASSED	0	0.19
C18:2	0.166	μM	PASSED	0	1.05
Arg/Ala	0.101		FAILED TOO LOW	0.11	0.15
Arg/Phe	0.344		FAILED TOO LOW	0.59	0.75
Cit/Arg	3.836			0.29	6
Cit/Phe	1.321		FAILED TOO HIGH	0.07	0.61
Met/Cit	0.327		FAILED TOO LOW	0.8	4.5
Met/Phe	0.432			0.17	0.99
Met/Tyr	0.483			0.1	0.65
Phe/Tyr	1.118			0	2,5
Val/Phe	1.38		FAILED TOO LOW	3	3,5
ACs/Cit	0.282		FAILED TOO LOW	2	15
C0/(C16+C18)	11.619			2	30
C3/C2	0.035			0	0.2
C3/C16	0.638			0	2
C3/Met	0.014		FAILED TOO LOW	0.04	0.4
C4/C2	0.053		FAILED TOO HIGH	0	0.04
C4/C3	1.502		FAILED TOO HIGH	0.04	0.5
C4/C8	2.304			0	15
C5/C0	0.015			0	0.031
C5/C2	0.016			0	0.032
C5/C3	0.454			0.02	0.48
C5OH/CO	0.042		FAILED TOO HIGH	0	0.026
C5OH/C8	1.95			0	10
C8/C2	0.023			0	0.03



1	2	3	4	5	6
C8/C10	1.485			0	3
C3DC/C10	1.648				
C5DC/C5OH	2.062				
C5DC/C8	4.02				
C5DC/C16	1.673				
C14:1/C2	0.01			0	0,025
C14:1/C12:1	0.91			0	5
C14:1/C16	0.189		FAILED TOO HIGH	0	0,18
C16+C18:1	0.093			0.08	0.5
C16OH/C16	0.095		FAILED TOO HIGH	0	0.072
C18OH/C18	0.158		FAILED TOO HIGH	0	0.12

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 ( $R^2$ ); ROC-аналіз з розрахунком стандартних операційних характеристик.

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

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЕТІОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДІТЕЙ

### 3.1.Клінічна характеристика пацієнтів з хронічною хворобою нирок

Для з'ясування етіологічної структури ХХН у дітей, відповідно до мети і завдань дослідження, проведено аналіз 326 історій хвороб пацієнтів віком від 2 до 17 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні нефрології і відділенні гемодіалізу КМДНЦ на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 за період з 2006 по 2018 рр. Всі пацієнти підлягали повному обстеженню, 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» [36]. Розподіл хворих за віком та стадіями ХХН представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих за віком та стадіями ХХН

Стадія ХХН	Вікові групи								Загальна к-ть хворих	
	1-3 роки		4-7 років		7-12 років		13-17 років			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХХН 1 ст.	20	19,8	25	24,75	25	24,75	31	30,7	101	30,9
ХХН 2 ст.	12	14,1	12	14,1	17	20	44	51,8	85	26,1
ХХН 3 ст.	15	24,2	12	19,4	20	32,2	15	24,2	62	19,0
ХХН 3а ст.	6	22,2	4	14,9	8	29,6	9	33,3	27	8,3
ХХН 3б ст.	9	25,7	8	22,9	12	34,3	6	17,1	35	10,7
ХХН 4 ст.	7	18,4	6	15,8	8	21,1	17	44,7	38	11,7
ХХН 5 ст.	5	12,5	4	10	16	40	15	37,5	40	12,3
Загальна к-ть	59		59		86		122		326	100

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) [23]. Кожна зі стадій ХХН і вікових груп представлена репрезентативною вибіркою хворих. Дані про стать обстежених пацієнтів з ХХН наведено в таблиці 3.2. Серед всіх обстежених пацієнтів чоловічої статі 168, жіночої статі – 158.

Таблиця 3.2

### Розподіл хворих за статтю та стадіями ХХН

Стадія ХХН	Чоловіча стать		Жіноча стать	
	Абс.	%	Абс.	%
ХХН 1 ст. (N=101)	45	44,6	56	55,4
ХХН 2 ст. (N=85)	54	63,5	31	36,5
ХХН 3 ст. (N=62)	34	54,8	28	45,2
ХХН 3а ст. (N=27)	15	55,6	12	44,4
ХХН 3б ст. (N=35)	19	54,3	16	45,7
ХХН 4ст. (N=38)	18	47,4	20	52,6
ХХН 5 ст. (N=40)	17	42,5	23	57,5
Загальна кількість	168		158	

Етіологічна структура ХХН у обстежених хворих представлена в таблиці 3.3. Дані наведені в таблиці 3.3 позиції лідера відводять ВВРНС, які в етіологічній структурі ХХН займають 52,8%. ВВРНС (САКУТ-синдром) в структурі ХХН у дітей представлені: двобічним мегауретером, однобічним та двобічним уретерогідронефрозом, агенезією нирки, однобічним та двобічним МСР, гіпоплазією нирок, дистопією нирок, стенозом a.renalis. ХГН в

етіологічній структурі обстежуваних пацієнтів займав 2-е місце після ВВРНС – 19,6%. До його складу входили 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 3.3.

### 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
Нефронофтїз 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 кількість пацієнтів з ХНП, СЧВ, СКХ, нирковим нецукровим діабетом, нефрокальцинозом і такими тубулопатіями, як нефронофтїз Фанконі, синдром Деніса-Драша, НТА І типу, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля.

### **3.2. Аналіз динаміки етіологічної структури хронічної хвороби нирок у дітей**

З метою детального аналізу динаміки етіологічної структури ХХН у дітей більш ретельно вивчено результати щорічного моніторингу дітей м.Києва з ХХН за період 2006 по 2018 рр.

Скринінг і спостереження за дітьми з ХХН 1-5 ст. стало не від'ємною частиною стратегії моніторингу, лікування і профілактики в КМДНЦ.

За період з 2006 по 2018 рр. під спостереженням знаходилось 164 дитини киянина з ХХН 1-5 ст., серед них 89 чоловічої статі (54,3%) і 75 - жіночої статі (45,7%). Мінімальна кількість пацієнтів (N=36) зареєстрована в 2010 і 2012 році, максимальна (N=65) – в 2018 році. Кількість пацієнтів з 2006 по 2018 роки збільшилась на 47,7%. Дані наведені в таблиці 3.4.

Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: ВВРНС (САКУТ-синдром), ХГН, ПХН, спадкові нефропатії (синдром Альпорта, нефронофтїз Фанконі, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, синдром Деніса-Драша, нирковий нецукровий діабет), ХТІН, СЧВ, ГУС та ГУН.

Домінував в структурі ХХН з 2006 по 2018 рік 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 -  $30,3 \pm 1,7\%$ .

Таблиця 3.4

## Причини ХХН/ХНН дітей м.Києва 2006-2018 роки

Причини ХХН	2006 (n=44)	2007 (n=58)	2008 (n=47)	2009 (n=44)	2010 (n=36)	2011 (n=40)	2012 (n=36)	2013 (n=53)	2014 (n=59)	2015 (n=57)	2016 (n=59)	2017 (n=62)	2018 (n=65)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>ВВРНС (САКУТ- синдром): абс./%</b>													
Гідронефроз єдиної нирки	5/14,3	8/17,4	10/26,3	9/27,3	8/30,8	9/33,3	8/34,8	10/30,3	9/23,7	9/23,1	8/20,5	8/20	8/20
Двобічний мегауретер	4/11,4	3/6,5	2/5,3	1/3,0	2/7,7	2/7,4	3/13,0	2/6,0	2/5,3	4/10,3	5/12,8	4/10	4/10
Двобічний уретерогідронефроз	8/22,9	11/24,0	7/18,4	6/18,2	5/19,2	5/18,5	2/8,7	5/15,2	7/18,4	5/12,8	6/15,4	6/15	5/12,5
Агенезія нирки	6/17,1	6/13,0	5/13,2	5/15,2	4/15,4	3/11,1	2/8,7	5/15,2	6/15,8	5/12,8	4/10,3	4/10	5/12,5
Двобічний МСР	4/11,4	7/15,2	4/10,5	4/12,1	2/7,7	3/11,1	2/8,7	3/9,1	5/13,1	8/20,5	8/20,5	9/22,5	9/22,5
Дисплазія нирок	6/17,1	10/21,7	9/23,7	7/21,2	4/15,4	4/14,9	5/21,7	8/24,2	9/23,7	8/20,5	7/17,9	8/20	8/20
Аплазія нирки	2/5,8	1/2,2	1/2,6	1/3,0	1/3,8	1/3,7	1/4,4	-	-	-	1/2,6	1/2,5	1/2,5
<b>Всього:</b>	<b>35</b>	<b>46</b>	<b>38</b>	<b>33</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>23</b>	<b>33</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
	<b>79,5%</b>	<b>79,3%</b>	<b>80,9%</b>	<b>75%</b>	<b>72,2%</b>	<b>67,5%</b>	<b>63,9%</b>	<b>62,3%</b>	<b>64,4%</b>	<b>68,4%</b>	<b>66,1%</b>	<b>64,5%</b>	<b>61,5%</b>
ПХН	2	3	2	2	1	2	2	3	3	1	4	7	9
ХГН	3	7	5	6	6	4	3	7	7	6	4	2	2
Синдром Альпорта	2	1	1	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля	1	-	-	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-
Нефронофтїз Фанконі	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	2
Синдром Деніса-Драша	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	2	2
ХТІН	1	1	-	-	1	4	5	5	3	2	3	3	3
СЧВ	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ГУС/ГУН	-	-	-	-	-	-	-	2	5	6	5	5	5
Нецукровий діабет	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	2
<b>Всього:</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>25</b>
	<b>20,5%</b>	<b>20,7%</b>	<b>19,1%</b>	<b>25%</b>	<b>27,8%</b>	<b>32,5%</b>	<b>36,1%</b>	<b>37,7%</b>	<b>35,6%</b>	<b>31,6%</b>	<b>33,9%</b>	<b>35,5%</b>	<b>38,5%</b>



САКУТ-синдром в структурі ХХН у дітей м.Києва представлений: гідронефрозом єдиної нирки (від 14,3% до 34,8%, в середньому за 13 років -  $24,8 \pm 1,8\%$ ), двобічним мегауретером (від 3,0% до 13,0%, в середньому за 13 років -  $8,4 \pm 0,9\%$ ), двобічним уретерогідронефрозом (від 8,7% до 24,0%, в середньому за 13 років -  $16,9 \pm 1,3\%$ ), агенезією нирки (від 8,7% до 17,1%, в середньому за 13 років -  $13,1 \pm 0,7\%$ ), двобічним МСР (від 7,7% до 22,5%, в середньому за 13 років -  $14,2 \pm 1,3\%$ ), дисплазією нирок (від 14,9% до 24,2%, в середньому за 13 років -  $20,1 \pm 0,8\%$ ), аплазією нирки (від 2,2% до 5,8%, в середньому за 13 років -  $2,5 \pm 0,3\%$ ).

Аналіз динаміки структури ХХН у дітей м.Києва свідчить, що основні нозології САКУТ-синдрому в 2006 році представлені: двобічним уретерогідронефрозом (22,9%), агенезією та дисплазією нирок (17,1% відповідно), гідронефрозом єдиної нирки (14,3%). Статистичні дані 2017-2018 років позиції лідера відвели двобічному МСР (22,5%), гідронефрозу єдиної нирки (20%), дисплазії нирок (20%). Серед інших етіологічних чинників в структурі ХХН у дітей м.Києва за останні 13 років збільшилась кількість пацієнтів з ПХН – з 22,2% до 36%, і кількість пацієнтів, які перенесли ГУС та ГУН в абсолютних числах і відсотковому співвідношенні. Таким чином, отримані результати продемонстрували, що провідною причиною формування ХХН у дітей є ВВРНС (САКУТ - синдром), що підтверджується щорічними даними реєстру 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 [141, 184, 389].

Також з часом змінювалась кількість дітей з різними стадіями ХХН. Дані наведені в таблиці 3.5. 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).

Таблиця 3.5

**Розподіл дітей м.Києва, хворих на ХХН за стадіями**

Роки	ХХН 1 ст. абс./%	ХХН 2 ст. абс./%	ХХН 3 ст. абс./%	ХХН 4 ст. абс./%	ХХН 5ст.ГД абс./%	Після трансплантації абс./%
2006 рік (n=44)	17/38,6	14/31,8	4/9,1	-	8/18,2	1/2,3
2007 рік (n=58)	15/25,9	26/44,8	4/6,9	3/5,2	9/15,5	1/1,7
2008 рік (n=47)	11/23,4	24/51,1	4/8,5	3/6,4	5/10,6	-
2009 рік (n=44)	11/25	16/36,4	8/18,2	-	6/13,6	3/6,8
2010 рік (n=36)	9/25	15/41,6	4/11,1	1/2,8	5/13,9	2/5,6
2011 рік (n=40)	9/22,5	15/37,5	6/15	2/5	7/17,5	1/2,5
2012 рік (n=36)	8/22,2	13/36,1	6/16,7	3/8,3	5/13,9	1/2,8
2013 рік (n=53)	11/20,7	19/35,8	10/18,9	2/3,8	9/17,0	2/3,8
2014 рік (n=59)	9/15,3	19/32,2	14/23,7	4/6,8	11/18,6	2/3,4
2015 рік (n=57)	7/12,3	18/31,6	14/24,6	7/12,3	8/14,0	3/5,2
2016 рік (n=59)	9/15,2	17/28,8	12/20,3	8/13,6	7/11,9	6/10,2
2017 рік (n=62)	7/11,3	23/37,1	12/19,4	6/9,6	7/11,3	7/11,3
2018 рік (n=65)	7/10,8	25/38,5	10/15,3	7/10,8	7/10,8	9/13,8

Таким чином, результати аналізу етіологічної структури ХХН у дітей м.Києва з 2006 по 2018 роки продемонстрували, що в структурі ХХН домінує

ВВРНС (САКУТ-синдром) – від 61,5% (2018 рік) до 80,9% (2008 рік), в середньому за 13 років -  $69,7 \pm 1,7\%$ . Лідерство ВВРНС (САКУТ-синдрому) в структурі ХХН в дитячому віці, визначає вектор розвитку сучасної дитячої нефрології. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей з САКУТ-синдромом, за участю педіатра, уролога і нефролога повинен стати концепцією профілактики прогресування ХХН [20, 29, 30].

Список робіт, надрукованих за даним розділом дисертації:

1. Кушніренко СВ. САКУТ-синдром і хронічна хвороба нирок: концепція нефрологічного підходу. Почки. Нирки. Kidney. 2015;3:37-41.
2. Кушніренко СВ. Етіологія хронічної хвороби нирок у дітей. Урологія. 2019;4:420-3.
3. 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)*.
4. 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)*.
5. 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.

## РОЗДІЛ 4

### МОДАЛЬНІСТЬ НИРКОВОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ І ВИЖИВАНІСТЬ В ПОПУЛЯЦІЇ ДІТЕЙ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ СТАДІЄЮ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Приблизно дев'ять із кожного мільйона дітей віком до 20 років у розвинутих країнах потребують проведення НЗТ для лікування ТСНН [184]. Вживаність в популяції дітей з ТСНН значно покращилась за останні десятиріччя. Проте смертність залишається як мінімум у 30 разів вищою ніж у здорових однолітків [101, 102]. Вживаність пацієнтів є багатофакторною і залежить від різних характеристик пацієнта і лікування, а також від ступеня економічного добробуту країни, в якій проходить лікування [352, 390, 400, 430]. Хоча інші пов'язані з пацієнтом наслідки, такі як зріст, психосоціальний розвиток і якість життя, мають велике значення, подовження виживаності пацієнта, можливо, є найбільш важливою клінічною метою.

Вперше в Україні аналізується 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, наявність залишкової функції нирок, коморбідність та їх вплив на виживаність пацієнтів.

За період з 2006 по 2018 рр. 40 дітей з ХХН 5 ст. перебували на НЗТ. Серед них 32 отримували ГД, 3 ПД, 12 дітям проведена Тн, в тому числі 5 – додіалізна Тн. Серед загальної кількості дітей на НЗТ протягом 2006-2018 рр. – 6 померло. Дані наведені в таблиці 4.1.

#### **Модальність НЗТ**

У 40 пацієнтів, 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. За даними реєстру ESPN/ERA-EDTA за 2016 рік розподіл модальності НЗТ на старті наведено наступним чином: ГД – 41,4%, ПД – 38,0%, додіалізна Тн – 20,3% [141]. Модальність НЗТ на старті у 6 померлих дітей в КМДНЦ була представлена ГД.

Таблиця 4.1

**Модальність НЗТ на старті за період 2006-2018 рр.**

	Абс. к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
ГД	32	80
ПД	3	7,5
Додіалізна Тн	5	12,5
Всього	40	100

Добре відомо, що додіалізна Тн забезпечує більшу ймовірність виживання, ніж діаліз [13, 58, 183, 248, 277]. Тим не менше, близько 80% педіатричних пацієнтів або починають діаліз, щоб скоротити час підготовки, необхідний для трансплантації, або потребують діалізу після втрати трансплантата [102]. Порівняння виживаності методом діалізу в рандомізованих клінічних дослідженнях виявилось надзвичайно важким [235, 260]. Отже, порівняння виживаності залишається залежним від спостережних досліджень [97, 103, 179, 379, 407]. У дорослих спостерігається стійка тенденція до збільшення виживаності в перші декілька років ПД, особливо у молодих, недіабетичних пацієнтів [264, 313, 384, 399]. У педіатричній діалізній популяції останні дані реєстрації з Європи і США демонструють зниження смертності на 21–32% у дітей, які починають лікуватися ПД [103, 407]. У США цей ефект лікування був присутнім тільки у дітей <5 років, тоді як в Європі цей ефект був менш вираженим у дітей <5 років і відсутній у малюків [103].

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. Дані наведені на рис.4.1. В Європі виживаність коливається від 82 до 96% за 10 років і від 76 до 89% за 20 років.

**Вік початку діалізу** є ключовим фактором виживання пацієнта. Розподіл пацієнтів за віком, згідно з реєстром ESPN/ERA-EDTA, з додаванням вікової групи 15-17 років на старті НЗТ наведено в таблиці 4.2.

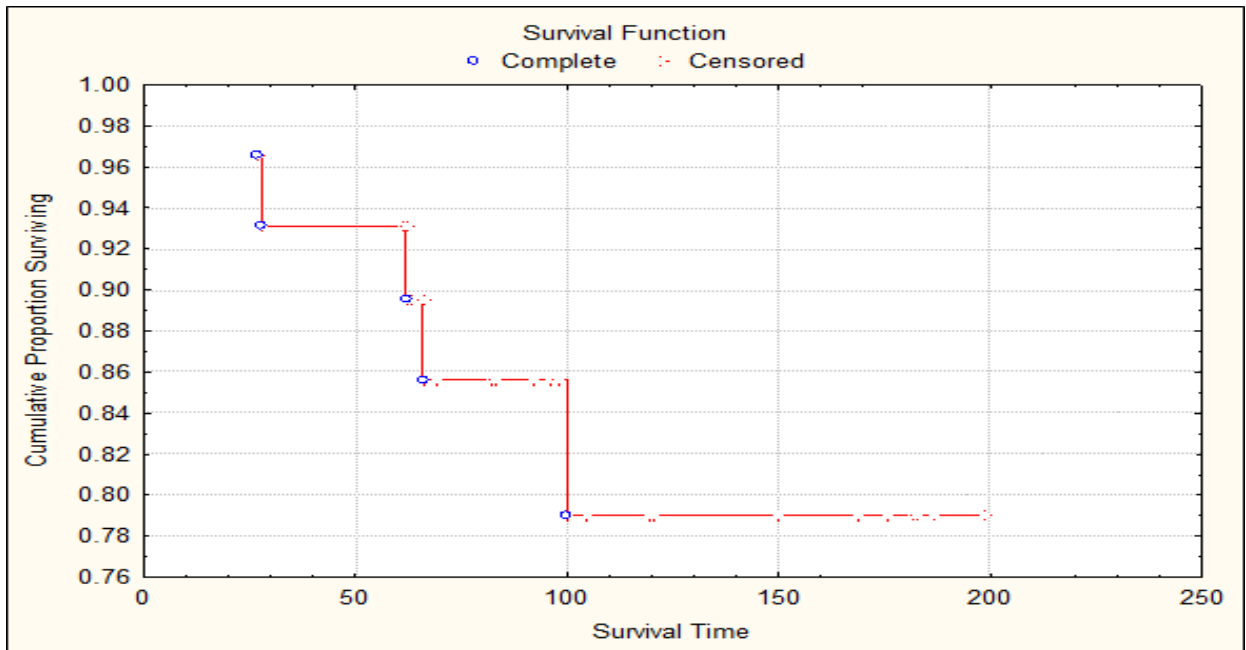


Рисунок 4.1. Виживаність пацієнтів на НЗТ за період 2006-2018 рр.

Переважає більшість 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, 2 пацієнти стартували з ПД.

Таблиця 4.2

**Розподіл пацієнтів за віком на старті НЗТ (ГД і ПД) за 2006-2018 рр.**

Загальна к-ть	0-4 роки		5-9 років		10-14 років		15-17 років	
	Абс. к-ть (n)	Від. Від. (%)	Абс. к-ть (n)	Від. Від. (%)	Абс. к-ть (n)	Від. Від. (%)	Абс. к-ть (n)	Від. Від. (%)
35	3	8,6	4	11,4	15	42,9	13	37,1

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. Дані наведені в таблиці 4.3. Із 12 дітей 5 пацієнтам проведена додіалізна Тн. Серед інших 7 дітей з ХХН 5 ст.– у 5-х термін від початку ГД або ПД і до проведення Тн становив від 3 до 8 місяців, а у 2-х пацієнтів - 1,5-3 роки. Серед 6 померлих дітей вік на старті НЗТ (ГД) становив: 2 роки (1 дитина), 9 років (1 дитина), 11 років (3 дитини) і 15 років (1 дитина) відповідно.

Таблиця 4.3

**Розподіл пацієнтів за віком на старті НЗТ (Тн) за 2006-2018 рр.**

Загальна к-ть	0-4 роки		5-9 років		10-14 років		15-17 років	
	Абс. к-ть (n)	Від. к-ть (%)	Абс. к-ть (n)	Від. к-ть (%)	Абс. к-ть (n)	Від. к-ть (%)	Абс. к-ть (n)	Від. к-ть (%)
	12	3	25	2	16,7	3	25	4

Дані реєстру ESPN/ERA-EDTA послідовно демонструють, що у порівнянні з підлітками ризик смертності приблизно в 4 рази вищий у дітей у віці до 5 років на момент початку діалізу і в 1,5 рази вищий у дітей віком > 5 років [277, 287, 301]. Ризик смертності залишається найвищим у новонароджених і малюків, які знаходяться на діалізі [53, 301], яких технічно складно лікувати через невеликий розмір тіла, високий ризик інфекції, труднощі з харчуванням і зростом, а також через високу поширеність супутніх захворювань [281]. Ці проблеми та ймовірна неприйнятна якість життя є важливими факторами при прийнятті рішення про відмову або припинення лікування у деяких з цих дітей [221, 281]. Крім того, Тн часто нездійсненна через маленький розмір дитини у порівнянні з великою донорською ниркою і зазвичай рекомендується після 18 місяців або за умов наявності маси тіла не менше ніж 10 кг. Затримка росту, яка дуже поширена

у цих дітей, ще більше відтерміновує трансплантацію і, як наслідок, збільшує час діалізу, що, в свою чергу, збільшує ризик смертності в цій і без того уразливій групі населення [281, 329]. Проте відносно гарні клінічні результати були зареєстровані, і виживаність значно покращилась в цій групі. Міжнародне співробітництво нещодавно продемонструвало 5-річну виживаність 76% і вірогідність пересадки 55%, заключив, що відносно добра виживаність може бути досягнута у новонароджених, не дивлячись на високу поширеність (73%) супутніх захворювань [406].

### Стать

В жодному дослідженні не було конкретно вивчено можливий вплив статі на смертність в педіатричній популяції з ТСНН, але дівчата, мабуть мають більш високий ризик смертності, ніж хлопчики [101]. Результати нашого дослідження продемонстрували, що серед померлих на НЗТ, 66,7% становили дівчата, а 33,3% - хлопчики. Загалом 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. Дані наведені в таблиці 4.4. У США дівчата старше 5 років на діалізі мали підвищений ризик смертності на 27% порівняно з хлопчиками, хоча цей ефект був менш вираженим у дітей молодшого віку [287]. У дівчат на 18% вищий ризик ССЗ і на 37% вищий ризик смертності від інфекцій порівняно з хлопчиками [155].

Таблиця 4.4

### Розподіл пацієнтів за статтю на НЗТ

Модальність НЗТ	Стать			
	чоловіча		жіноча	
	Абс.к-ть (n)	Відносна к-ть (%)	Абс.к-ть (n)	Відносна к-ть (%)
ГД і ПД	15	42,9	20	57,1
Тн	4	33,3	8	66,7



Потенційне пояснення було запропоновано європейським дослідженням, що продемонструвало на 23% знижену ймовірність переважної трансплантації у дівчат порівняно з хлопчиками. Ця невідповідність пояснювалась в основному тим фактом, що дівчата мали тенденцію до швидкого прогресування при ТСНН, а також відмінностями у віці і поширеності первинних захворювань нирок. Інші потенційні, немедичні фактори, такі як відношення пацієнта, батьків і лікаря до трансплантації, також можуть відігравати роль [199].

### **Первинне ниркове захворювання**

Серед 35 пацієнтів на НЗТ (ГД і ПД) в КМДНЦ: 20 з ВВРНС (САКУТ-синдром - 57,1%). Дані наведені в таблиці 4.5.

П'ять пацієнтів з ХГН ЗФ (14,3%), 4 з кістозними захворюваннями нирок (11,4%) - 2 з ПХН, 2 - з нефронофтїзом Фанконі; 2 - з синдромом Деніса-Драша; 2 - з ХТІН (1-наслідок ГУН, 1-ускладнення ювенільного ревматоїдного артриту); зі спадковою нефропатією (синдром Альпорта) –1; 1-з синдромом Лоуренса-Муна-Барде-Бідля. У пацієнтів з Тн первинні ниркові захворювання представлені: ВВРНС – 6 пацієнтів, ХГН ЗФ – 2 пацієнти, кістозними захворюваннями нирок – 2 пацієнти, синдромом Деніса-Драша – 2 пацієнти.

ВВРНС, які в англійській літературі інтерпретуються як САКУТ-синдром, і гломерулонефрит формують найбільш поширену етіологію ниркових захворювань у дітей, складаючи, за даними Chesnaye зі співавт. (2014) і даними звіту USRDS 2015 року (United States Renal Data System), щонайменше половину всіх педіатричних хворих з ТСНН [102, 305].

Пацієнти з САКУТ мають кращу ймовірність виживання серед усіх первинних груп ниркових захворювань, хоча виживаність варіює залежно від етіології [53, 287, 305]. У малюків і новонароджених з гіпо/дисплазією нирок, вродженим нефротичним синдромом, ПХН та іншими/невідомими причинами ризик смертності за даними Carey WA. і співавт., був у 2–4 рази вищий, ніж у дітей з обструктивною уропатією [94]. Погана виживаність

пацієнтів була також описана у пацієнтів із вторинним гломерулонефритом, васкулітом, СЧВ і первинною гіпероксалуриєю [182, 302, 385]. Серед померлих 6 пацієнтів на НЗТ в КМДНЦ тільки 2 із 6 мали ВВРНС, решта – ХТІН (1), синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля(1), ХГН ЗФ (2).

Таблиця 4.5

### Розподіл за первинними нирковими захворюваннями на старті НЗТ

Первинне ниркове захворювання	ГД і ПД		ТН	
	Абс.к-ть (n)	Від. к-ть (%)	Абс.к-ть (n)	Від.к-ть (%)
САКУТ-синдром	20	57,1	6	50
Гломерулонефрит (ХГН ЗФ)	5	14,3	2	33,3
Кістозні захворювання нирок	4	11,4	2	
Спадкова нефропатія	1	2,9	-	-
Метаболічні і тубулоінтерстиціальні розлади	-	-	-	-
Токсична/ішемічна ниркова недостатність	-	-	-	-
ГУС	-	-	-	-
Судинні	-	-	-	-
Інші:				
Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля	1	2,9	-	-
ХТІН	2	5,7	-	-
Синдром Деніса-Драша	2	5,7	2	16,7
Невідомі	-	-	-	-
Всього	35	100	12	100

### Коморбідність

Екстраренальна коморбідність часто зустрічається у дітей з ТСНН. 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. Серед 6 померлих дітей, які отримували НЗТ, 2-є з множинними вродженими вадами розвитку і відповідно, з затримкою психомоторного розвитку і розладами когнітивних функцій. У той же час Нирковий реєстр Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (UK Renal Registry) повідомив, що на початку НЗТ (2009–2013 рр.) у 19,3% педіатричних пацієнтів відмічалось як мінімум одна, а у 9,5% - дві або більше супутніх патологій. Найчастіше зустрічались синдромний діагноз (8%), затримка розвитку (7%) і вроджені вади (7%) [334]. Багаточисельні дослідження демонструють, що супутня патологія є важливим предиктором смертності [287, 393], особливо у пацієнтів з когнітивними (5-річна ймовірність виживання 63%), серцевими (73%) і легeneвими (50%) відхиленнями [309]. В одноцентровому дослідженні, проведеному у Великій Британії, 76% померлих пацієнтів на діалізі мали коморбідну патологію, що привело до збільшення смертності в 7,5 рази порівняно з пацієнтами без супутніх захворювань [374]. Декілька досліджень демонструють, що у наймолодших пацієнтів з коморбідними станами підвищений ризик смертності, особливо з легеневою гіпоплазією [195, 252, 428].

### **Антропометрія**

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 АГ. Перед проведенням Тн відставання

у зрості і АГ реєструвались у 33,0% пацієнтів відповідно. Дані наведені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

### Гіпертензія і зріст дітей на НЗТ

Показник	Діаліз	Трансплантація
АГ		
% пацієнтів з АГ	51,4	33,3
Середнє значення z-score САТ	1.36(1.24-1.47)	0.83(0.79-0.86)
Середнє значення z-score ДАТ	1.17(1.12-1.23)	0.66(0.62-0.71)
Зріст		
% пацієнтів зі зростом z-score <-2	48,6	33,3
Середнє значення z-score зросту <sup>1</sup>	-1.84(-1.90;-1.78)	-1.69(-1.75;-1.63)

Примітка: <sup>1</sup> - z-показник-зросту розраховувався на підставі національних еталонних карт і з 2012 року – розроблених еталонних карт для Північної і Південної Європи (Bonthuis et al., PLoS ONE 7 (8): e42506. doi: 10.1371 / journal.pone.0042506).

Серед 6 померлих дітей, всі 6 мали АГ і 2 – відставання у зрості.

Діти з недостатньою масою тіла або ожирінням на початку ТСНН мають підвищений ризик смертності. У США ця U-подібна асоціація спостерігалась як у пацієнтів, які отримували діаліз, так і у пацієнтів з Тн, при цьому ризик смертності збільшувався на 26% при кожному збільшенні або зменшенні на 2 стандартних відхилення (SD) порівняно з еталонним показником стандартного відхилення ІМТ 0,5 (ІМТ SDS) [426].

Низький рівень сироваткового альбуміну (<3,5 г/дл) - маркера білково-енергетичної недостатності (БЕН) або запалення також пов'язаний з підвищеним ризиком смерті на 90% [427]. У дітей з ожирінням (збільшення

на 17%), як і у дітей з недостатньою вагою (збільшення на 26%) підвищений ризик смертності [244]. Відставання в рості в дитячій групі НЗТ може відображати тяжкість захворювання і пов'язане з підвищенням смертності [165, 280, 337, 342]. У США кожне зниження росту SDS збільшувало ризик смертності на 14%. Цей ефект особливо наочний у дітей молодше 14 років, але був схожим за всіма методами лікування [426]. Звіт Північноамериканських педіатричних досліджень нирок і сумісних досліджень (NAPRTCS) також продемонстрував, що ризик смертності був вдвічі вищим у дітей з SDS росту  $<2,5$  у порівнянні з таким нормального росту. Як низький ( $<3$ -го перцентіля), так і високий ( $>3$ -го перцентіля) ріст на початку НЗТ був пов'язаний з підвищеним ризиком смерті, хоча високий ріст спостерігався тільки у невеликої групи білих дітей з підвищеним ІМТ ( $>95$ -го перцентіля) [164, 245, 300].

#### **Залишкова ниркова функція**

У дорослих пацієнтів на ГД зниження залишкової функції нирок пов'язане зі збільшенням ризику смертності [259]. Дані відсутні в педіатричній популяції. Два одноцентрових дослідження в США показали, що діти з олігоанурією мали більш високий ризик смертності порівняно з дітьми з залишковою функцією нирок, а інші продемонстрували позитивний вплив залишкової функції нирок на зріст і харчування [180, 334]. За даними, отриманими в процесі спостереження за дітьми з ХХН 5 ст., двоє з шести померлих дітей зберігали мінімальну залишкову ниркову функцію.

**ШКФ на старті НЗТ** також є предметом обговорення як фактор впливу на виживаність пацієнтів на НЗТ. Дослідження, проведене в США, показало, що діти з більш високою ШКФ на старті діалізу мали знижений ризик госпіталізації з приводу АГ і набряку легенів [69]. В іншому дослідженні не визначено відмінностей у виживаності між пізнім і раннім початком. Навпаки відтермінування діалізу на 6 місяців інтерпретувалось як сприятливе для пацієнтів, так і для витрат на медичне забезпечення [110]. ШКФ на старті досліджуваних пацієнтів наведено у таблиці 4.7.

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

Таблиця 4.7

### ШКФ на старті НЗТ

ШКФ, мл/хв/1.73м <sup>2</sup>	Абс.к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
$<8$	13	32,5
8-15	22	55
$>15$	5	12,5
Всього	40	100

**Причини смерті пацієнтів на НЗТ** згідно списку кодування ERA-EDTA за період з 2006 по 2018 рр. представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

### Причини смерті згідно списку кодування ERA-EDTA за період з 2006 по 2018 рр.

Причина смерті	Абс.к-сть (n)	Відносна к-сть (%)
Міокардіальна ішемія та інфаркт	-	-
СН	2	33,3
Зупинка серця/раптова смерть з іншої причини	1	16,7
Порушення мозкового кровообігу(інсульт)	1	16,7
Інфекція	2	33,3
Суїцид/відмова або припинення лікування	-	-
Відміна лікування	-	-
Онкологічні захворювання	-	-
Інша встановлена причина смерті	-	-
Причина смерті невідома/не встановлена	-	-
Всього	6	100

В структурі причин смерті дітей на НЗТ в КМДНЦ домінували СН (33,3%) та інфекція (33,3%). ССЗ та інфекції – основні причини смертності серед дітей на НЗТ, які складають відповідно 30 і 20%, хоча показники сильно різняться залежно від країни, віку, раси, методу лікування [102, 303, 318, 410, 411]. В Європі інфекції були основною причиною смертності серед пацієнтів на ПД, в той же час як серцево-судинні причини переважали у пацієнтів, які отримували ГД [100, 102, 104]. У США в 4,5 рази підвищений ризик смертності від ССЗ на діалізі порівняно з пацієнтами, які перенесли Тн [318].

За останні десятиріччя виживаність пацієнтів значно зросла як в діалітичних, так і в трансплантаційних популяціях, і хоча наймолодші пацієнти несуть найбільший ризик смертності, вони також демонструють поліпшення виживаності з плином часу. Виживаність пацієнтів є багатофакторною, значною мірою залежить від доступу до лікування, витрат на охорону здоров'я в країні, етіології захворювання, віку, статі, антропометричних показників, можливості трансплантації і наявності супутніх захворювань. П'ятирічна виживаність пацієнтів на НЗТ в КМДНЦ за 2006-2018 рр. становила 93,1%, 10-річна виживаність – 83,3%.

Оскільки економічний добробут є ключовим фактором, який визначає здоров'я і доступ до медичних послуг, в країнах з низьким і середнім рівнем доходу забезпечення хронічної НЗТ пов'язане з труднощами.

Складність і вартість, пов'язані з нирковою допомогою, дефіцит фінансових і людських ресурсів, різні пріоритети в галузі охорони здоров'я і неадекватна інфраструктура охорони здоров'я мають очевидні наслідки для доступу до НЗТ і ймовірності виживання пацієнтів в цих країнах [185, 267, 377]. В 2010 році щонайменше половина з 4,9 млн. людей, які потребували проведення НЗТ у всьому світі, померли передчасно, за відсутності доступу до лікування [263]. Оскільки тільки частина дітей, які потребують проведення НЗТ у всьому світі, дійсно отримує лікування, і універсальне

забезпечення дороговартісної НЗТ у короткостроковій перспективі нереально, найбільший приріст у виживаності, ймовірно, буде досягнуто шляхом затримки прогресування ХХН і запобігання ТСНН.

Список робіт, надрукованих за даним розділом дисертації:

1. Иванов ДД, Кушніренко 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).*

2. 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).*

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

4. 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).*

5. 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).*



## РОЗДІЛ 5

### ЦИСТАТИН С І РОЗРАХУНКОВА ШВИДКІСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ НА ПІДСТАВІ ЦИСТАТИНУ С - МАРКЕРИ ФІЛЬТРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

#### 5.1 Сироватковий рівень цистатину С у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок

Доцільність аналізу обумовлена тим, що в сучасній вітчизняній педіатричній нефрології не приділяється належної уваги ЦсС і рШКФц в якості ранніх маркерів зниження фільтраційної функції нирок у порівнянні з іншими методами визначення ниркових функцій. При цьому, за даними метааналізу результатів спостереження 27 груп педіатричних пацієнтів, проведеного в 24 дослідженнях, продемонстровано перевагу ЦсС у порівнянні з креатиніном для визначення фільтраційної функції нирок [344].

Вперше в Україні вивчено інформативність застосування, діагностичну цінність ЦсС і рШКФц в практиці педіатра, дитячого нефролога та уролога, а також визначено діагностично значимі величини для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б), і категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології.

Інформативність ЦсС визначали у 132 пацієнтів з ХХН 1-3 ст.(3а і 3б) віком від 2 до 17 років. Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: ВВРНС (САКУТ-синдром) (52,3% хворих), ХТІН як наслідок ГУН (12,1% хворих), ХГН НФ, ХГН ГФ, ХГН ІСС, ПХН, ХНП, СКХ, нефрокальциноз, синдром Фанконі. Детальна нозологічна характеристика хворих наведена у таблиці 5.1. Серед пацієнтів з ВВРНС домінуюча кількість мала однобічний або двобічний МСР III ступеня (28 пацієнтів) та одно- або двобічний уретерогідронефроз (13 пацієнтів). Пацієнти з ВВРНС (за виключенням гіпоплазії нирок, агенезії нирки, дистопії нирки) залучались у

дослідження не раніше, ніж через 1 рік після проведення оперативного втручання.

Таблиця 5.1

### Нозологічна характеристика пацієнтів

Параметри	Кількість
Вік	7,3±0,3
Стать абс.(чоловіча/жіноча)	59/73
Етіологія ХХН	
<b>ВВРНС (САКУТ-синдром) абс./%</b>	<b>69/52,3%</b>
Однобічний МСР III ступеня	16
Двобічний МСР III ступеня	12
Однобічний уретерогідронефроз	7
Двобічний уретерогідронефроз	6
Двобічний мегауретер	6
Гіпоплазія нирок	6
Агенезія нирки	6
Дистопія нирки	6
Стеноз a.renalis	4
ХТІН	16/12,1%
ХГН НФ	9/6,8%
ХГН ГФ	6/4,5%
ХГН ІСС	6/4,5%
ПХН	6/4,5%
ХНП	9/6,8%
СКХ	4/3,1%
Нефрокальциноз	4/3,1%
Синдром Фанконі	3/2,3%

У даному дослідженні встановлено рівень ЦсС в сироватці крові у дітей на різних стадіях і підстадіях ХХН (табл.5.2).

Таблиця 5.2

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

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

Примітка: p\*– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 1 ст.; p<sup>^</sup>– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 2 ст.; p<sup>°</sup>– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХХН 3 ст.; p<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±0,01мг/л; p $<$ 0,001), ХХН 3 ст. (1,58±0,06 мг/л; p $<$ 0,001) і ХХН 3а і 3б (p $<$ 0,001). Вміст ЦсС в сироватці крові у пацієнтів з ХХН 2 ст., також достовірно був нижче відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 3 ст. та ХХН 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±0,03 мг/л, що достовірно було нижче значень відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 3б (1,97±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).

Проте, враховуючи різноманітність нозологій, проведено більш детальне вивчення вмісту сироваткового ЦсС при різних формах нефропатій, нівелюючи стадії ХХН. Визначені категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології. Дані наведені в таблиці 5.3, рис.5.1.

Таблиця 5.3

## ЦсС у дітей з різними нозологіями

Діагноз	ЦсС, мг/л	P
ПХН (n=6)	1,2±0,093	p* $<$ 0,001; p $^{\wedge}$ $<$ 0,001
ДУГН (n=6)	1,59±0,2	p* $<$ 0,001; p $^{\wedge}$ $<$ 0,01
ОУГН (n=7)	0,98±0,078	p* $<$ 0,01; p $^{\wedge}$ $<$ 0,01; p $^2$ $<$ 0,05
МСР III ст.(n=16)	0,81±0,046	p* $<$ 0,01; p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,01; p $^2$ $<$ 0,01
ДМСР III ст.(n=12)	0,94±0,053	p* $<$ 0,001; p $^{\wedge}$ $<$ 0,01; p $^{\circ}$ $<$ 0,05; p $^1$ $<$ 0,05; p $^2$ $<$ 0,01
ДН(n=6)	0,85±0,008	p* $<$ 0,001; p $^{\wedge}$ $<$ 0,001; p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,01; p $^2$ $<$ 0,01
ХНП(n=9)	0,66±0,018	
ХТІН(n=16)	1,2±0,1	p* $<$ 0,001
ХГН НФ(n=9)	0,88±0,054	p* $<$ 0,01; p $^{\wedge}$ $<$ 0,05; p $^{\circ}$ $<$ 0,05; p $^1$ $<$ 0,05; p $^2$ $<$ 0,01
ХГН ІСС(n=6)	0,8±0,088	p $^{\circ}$ $<$ 0,05; p $^1$ $<$ 0,05; p $^2$ $<$ 0,01
ХГН ГФ(n=6)	0,72±0,026	p $^{\circ}$ $<$ 0,001

Примітки: ПХН – полікістозна хвороба нирок; ДУГН – двобічний уретерогідронефроз; ОУГН – однобічний уретерогідронефроз; ОМСР III ст. – однобічний міхурово-сечовідний рефлюкс III ст.; ДМСР III ст. – двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс III ст.; ДН – дистопія нирки; ХНП – хронічний неускладнений пієлонефрит; ХТІН – хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит; ХГН НФ – хронічний гломерулонефрит нефротична форма; ХГН ІСС – хронічний гломерулонефрит ізольований сечовий синдром; ХГН ГФ – хронічний гломерулонефрит гематурична форма.

p\*– достовірність розбіжностей у порівнянні з ХНП; p $^{\wedge}$ – достовірність розбіжностей у порівнянні з ХГН ГФ; p $^{\circ}$ – достовірність розбіжностей у порівнянні з ХТІН; p $^1$ – достовірність розбіжностей у порівнянні з ПХН; p $^2$ – достовірність розбіжностей у порівнянні з ДУГН.

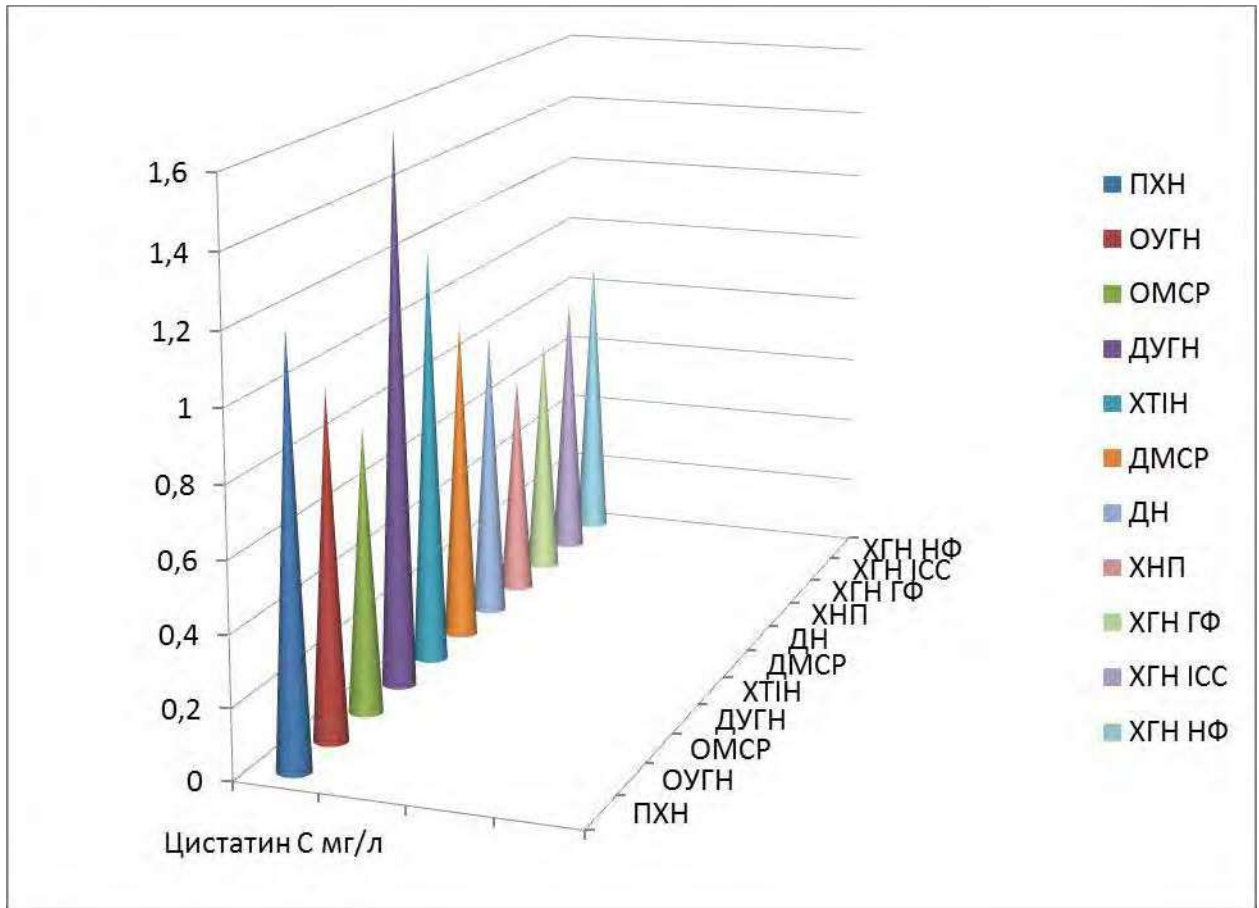


Рисунок 5.1 Сироватковий рівень ЦсС у дітей з різними нозологіями

При аналізі вмісту ЦсС в сироватці крові у досліджуваних пацієнтів 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 МСР III ступеня, дистопією нирки, ХГН НФ, ХГН ГФ та ХГН ІСС ( $p < 0,01$ ).

У пацієнтів з однобічним МСР III ступеня рівень сироваткового ЦсС становив  $0,81 \pm 0,046$  мг/л, а двобічним МСР III ступеня –  $0,94 \pm 0,053$  мг/л. У дітей з поперековою або тазовою дистопією нирки (в 50% у поєднанні з гіпоплазією нирки) рівень сироваткового ЦсС становив  $0,85 \pm 0,008$  мг/л. На відміну від попередніх нозологій у пацієнтів з ХНП реєструвався найнижчий рівень сироваткового ЦсС -  $0,66 \pm 0,018$  мг/л. 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 ( $p < 0,05$ ). У той же час виявлені незначні відмінності в рівні ЦсС у дітей з ХГН НФ та ХГН ІСС, і достовірну різницю зі значеннями, отриманими у пацієнтів з ХГН ГФ ( $p < 0,05$ ).

Найбільш високі рівні ЦсС в сироватці крові діагностовано у пацієнтів з прогностично несприятливими нозологіями – двобічний уретерогідронефроз, ПХН і ХТІН. Отримані результати є логічним продовженням дослідження Parvex P. і співавторів, які застосовували ЦсС і рівень креатиніну в якості оцінки і прогностичних факторів ниркової функції у новонароджених з ВВРНС від моменту народження і до 2 років [319, 320]. Проаналізувавши зміни ниркової функції з віком з урахуванням типу захворювання нирок, двобічності захворювання, пренатально діагностованої пієлоектазії, рефлюксу та ініціальної асиметричної відносної ниркової дисфункції, автори дійшли до висновку, що у багатовимірній моделі рівень ЦсС значно був вищим у пацієнтів з двобічним захворюванням нирок або з асиметричною нирковою дисфункцією. Отриманий результат дає підставу для подальшого спостереження за перебігом захворювання і застосування заходів ранньої ренопротекції у даної категорії пацієнтів.

Таким чином, проведено аналіз змін сироваткового рівня ЦсС – альтернативного маркера стану ниркових функцій у дітей з ХХН 1-3 ст. (3a і 3b). У проведеному дослідженні виявлено достовірно значимі порогові значення для різних стадій і підстадій ХХН 1-3 (3a і 3b). Визначені категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології, такими як двобічний уретерогідронефроз, ПХН і ХТІН.

## 5.2 Інформативність розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок

З метою інформативного застосування ЦсС в практиці дитячого нефролога і педіатра, визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН 1-3 ст.(3а і 3b) здійснювався розрахунок ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС

**за наступними рівняннями:**

$\text{рШКФц (мл/хв./1.73м}^2) = -4.32 + 80.35 / \text{Цис С мг/л}$  (F.J.Ноек і співавт., 2003) [197];  $\text{рШКФц (мл/хв./1.73м}^2) = 75.94 / [\text{Цис С мг/л}^{1.17}]$  (x1.2, якщо трансплантація) (M.Zappitelli і співавт., 2006) [440];  $\text{рШКФц (мл/хв./1.73м}^2) = 70.69 \times \text{Цис С}^{-0.931}$  мг/л Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF[207].

Визначення рШКФц проводилось згідно рекомендаціям KDIGO 2012, п.1.4.3.6. (якщо ЦсС визначається, пропонується медичним працівникам використовувати формулу розрахунку ШКФ для її визначення за рівнем концентрації ЦсС сироватки, а не покладатися лише на сироваткове значення ЦсС; для рекомендації 1.4.3.6. це керівництво повністю може бути застосовано в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO 2012) [227]. Дані наведені в таблиці 5.4, рис.5.2.

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.Ноек,  $103,1 \pm 1,8$  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 –NKF. 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 –NKF зменшила у 37 із 59 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 –NKF 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./ $1.73\text{м}^2$ .

Таблиця 5.4

## ЦсС і рШКФц у дітей з ХХН

Показник	ХХН 1ст.(n=59)	ХХН 2ст.(n=53)	ХХН 3ст.(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./ $1.73\text{м}^2$ )= $-4.32+80.35/\text{Цис С мг/л}$ (F.J.Ноек і співавт., 2003)	$100,0\pm 1,5^{*\wedge}$ [90-144]	$76,0\pm 0,8^{*\wedge}$ [62-88]	$46,5\pm 1,7^{1\circ}$ [32-59]	$52,7\pm 1,0$ [47-59]	$36,5\pm 1,8^{\wedge}$ [32-44]
рШКФц (мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ )= $75.94/[\text{Цис С мг/л}^{1.17}]$ (x1.2, якщо трансплантація) (M.Zappitelli і співавт., 2006)	$103,1\pm 1,8^{*\wedge}$ [92-156]	$75,9\pm 0,9^{*\wedge}$ [60-89]	$44,5\pm 1,7^{1\circ}$ [30-58]	$50,8\pm 1,12$ [45-58]	$34,3\pm 2,1^{\wedge}$ [30-44]
рШКФц (мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ )= $70.69 \times \text{Цис С}^{-0.931}$ мг/л Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator - NKF	$90,2\pm 1,2^{\wedge}$ [82-125]	$70,7\pm 0,6^{\wedge}$ [59-80]	$46,2\pm 1,5^{12}$ [33-57]	$51,3\pm 0,9$ [46-57]	$37,6\pm 1,8^{\wedge}$ [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;  $\wedge$ – достовірність розбіжностей  $p<0,001$  у порівнянні з ХХН 3а ст. в межах однієї формули рШКФц;  $1^{\circ}$ – достовірність розбіжностей  $p<0,01$  у порівнянні з ХХН 3а ст. в межах однієї формули рШКФц;  $^{\circ}$ – достовірність розбіжностей  $p<0,001$  у порівнянні з ХХН 3б ст. в межах однієї формули рШКФц;  $2^{\circ}$ – достовірність розбіжностей  $p<0,01$  у порівнянні з ХХН 3б ст. в межах однієї формули рШКФц.



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./1.73м<sup>2</sup> (p<0,001).

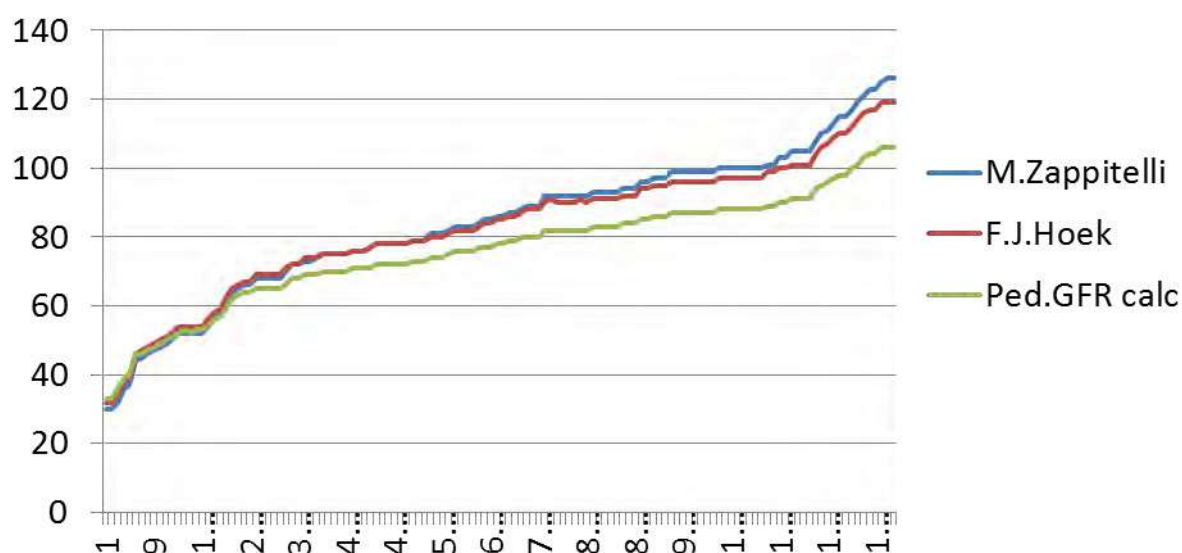


Рисунок 5.2. рШКФц за рівняннями M.Zappitelli, F.J.Hoek, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF

Тільки 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 підстаді 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.

Математичні розрахунки ШКФ за ЦсС на підставі різних рівнянь демонструють, що для дітей віком від 2 до 17 років з ХХН 1 ст. (ШКФ  $\geq 90$  мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>) рівень ЦсС в сироватці крові повинен становити  $\leq 0.86$  мг/л за рівнянням Zappitelli і співавт.,  $\leq 0.85$  мг/л – за рівнянням F.J.Hoek і співавт.,  $\leq 0.77$  мг/л - за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF. Для ХХН 2 ст. діапазон значень ЦсС за рівнянням Zappitelli поширюється на 0.87-1.23 мг/л, за рівнянням F.J.Hoek - 0.86-1.25 мг/л і за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF - 0.78-1.2 мг/л, що відповідає ШКФ 89-60 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>. Для ХХН 3 ст. діапазон значень ЦсС за рівнянням Zappitelli становить 1.24-2.24 мг/л і за рівнянням F.J.Hoek - 1.26-2.37 мг/л, за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF 1.21-2.55 мг/л, що відповідає ШКФ 59-30 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>.

Таким чином визначення діагностично значимих величин ЦсС для розмежування ХХН 1-3 ст.(3а і 3б) з розрахунком ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС має важливе значення для медичного застосування в педіатрії, дитячій нефрології та урології. Крім того слід враховувати референтні значення концентрації ЦсС, які запропонуються діагностичними системами. На прикладі трьох наведених нижче діагностичних систем можна констатувати різні референції як у віковому аспекті так і стосовно значень ЦсС, що потребує уніфікування і чіткого визначення вікових діапазонів концентрації цистатину С. Дані наведені в таблицях 5.5-5.7.

Таблиця 5.5

**Референтні інтервали ЦсС  
(ARUP Laboratories: a national reference laboratory)**

Вік	Референс мг/л
0д. – 3 міс.	0.8-2.3
4 міс. – 11 міс.	0.7-1.5
1 – 3 роки	0.5-1.3
4-8 років	0.5-1.3
9-17 років	0.5-1.3
18 років і старше	0.5-1.0

Таблиця 5.6

**Референтні інтервали ЦсС  
(DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany)**

Вік	Референс мг/л
<b>Діти:</b>	
4 і 5 доба	1.22-1.68
<1 місяць	1.37-1.89
1-12 місяців	0.73-1.17
>12 місяців	0.6-0.84
<b>Дорослі:</b>	
19-49 років	0.53-0.92
≥50 років	0.58-1.02

Таблиця 5.7

**Референтні інтервали ЦсС(ichroma™, Voditech Med Inc., London,UK)**

Стадія	ЦсС (мг/л)	ШКФ (мл/хв./1.73м <sup>2</sup> )
норма	0.52-0.91	≥90
1	0.91-1.1	≥90
2	1.1-1.7	60-89
3	1.7-2.5	30-59
4	2.5-4.0	15-29
5	>4.0	<15
18-50 років	0.56-0.9 мг/л	
51-70 років	0.58-1.09 мг/л	

Отримані дані і результати ряду досліджень підтверджують, що у дітей ЦсС краще корелює зі ШКФ ніж сироватковий креатинін. Більш того незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації ЦсС, ніж сироваткового креатиніну. ЦсС перевершує сироватковий креатинін для розмежування нормальної або зниженої ШКФ. Отримані дані свідчать про те, що у дітей методи оцінки ШКФ на основі ЦсС володіють ще більшою точністю і надійністю ніж у дорослих і повинні стати загальноприйнятою практикою. Проте суттєвим обмежувачем виступає порівняно висока вартість вимірювання ЦсС. Зауважимо також, що в даний час один із способів оцінки ШКФ на основі ЦсС у дітей включений в калькулятор розрахунку ШКФ на офіційному сайті NKF-KDOQI [207].

### **5.3 Діагностична цінність цистатину С при хронічній хворобі нирок у дітей**

Для інформативного застосування ЦсС в рутинній практиці дитячого нефролога, уролога та педіатра необхідно визначити діагностичну цінність даного індикатора функції нирок. Діагностична цінність ЦсС визначена за аналізом чутливості і специфічності методу і оцінювалась 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 (рис.5.3, 5.4, 5.5), 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).

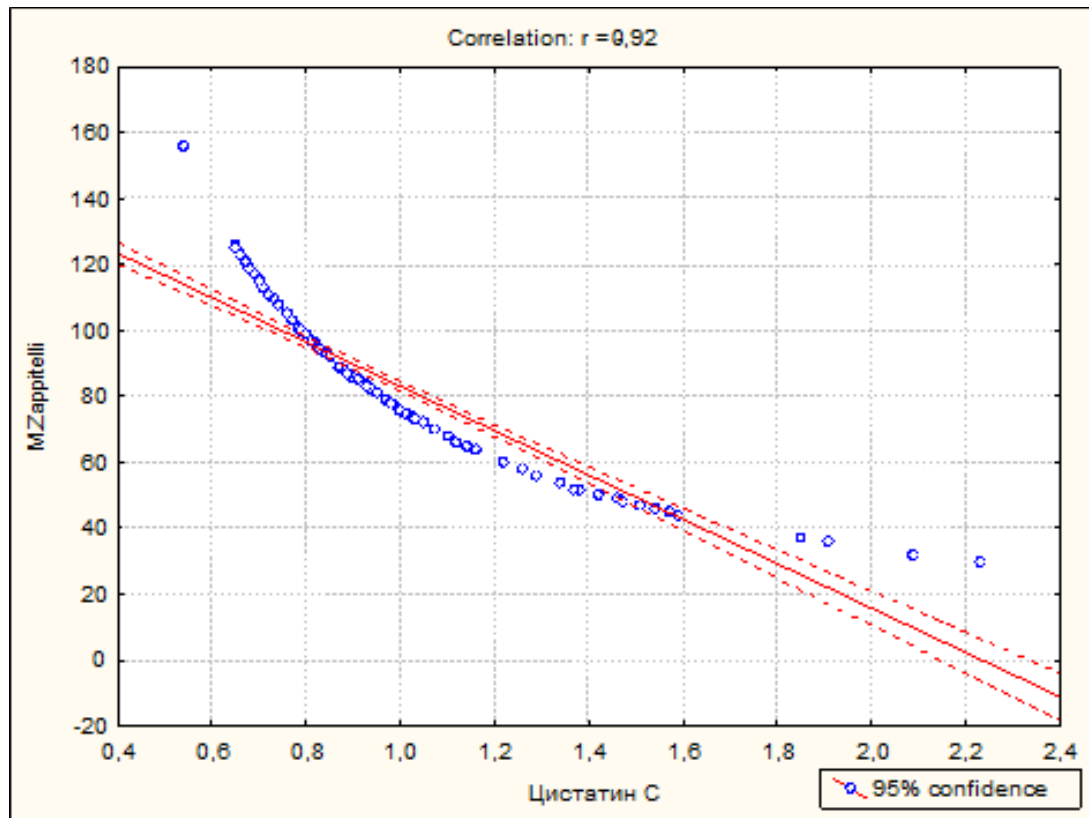


Рисунок 5.3 Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням М.Zappitelli і співавт.

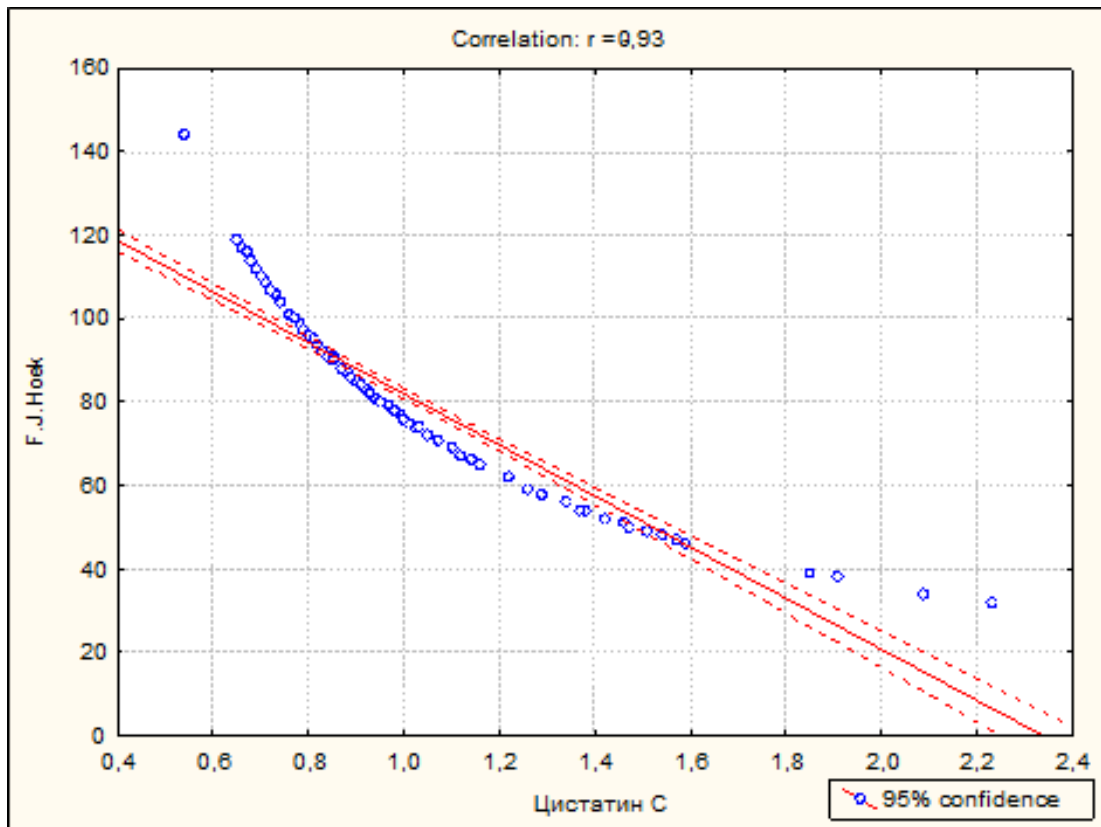


Рисунок 5.4 Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням F.J.Hoek і співавт.

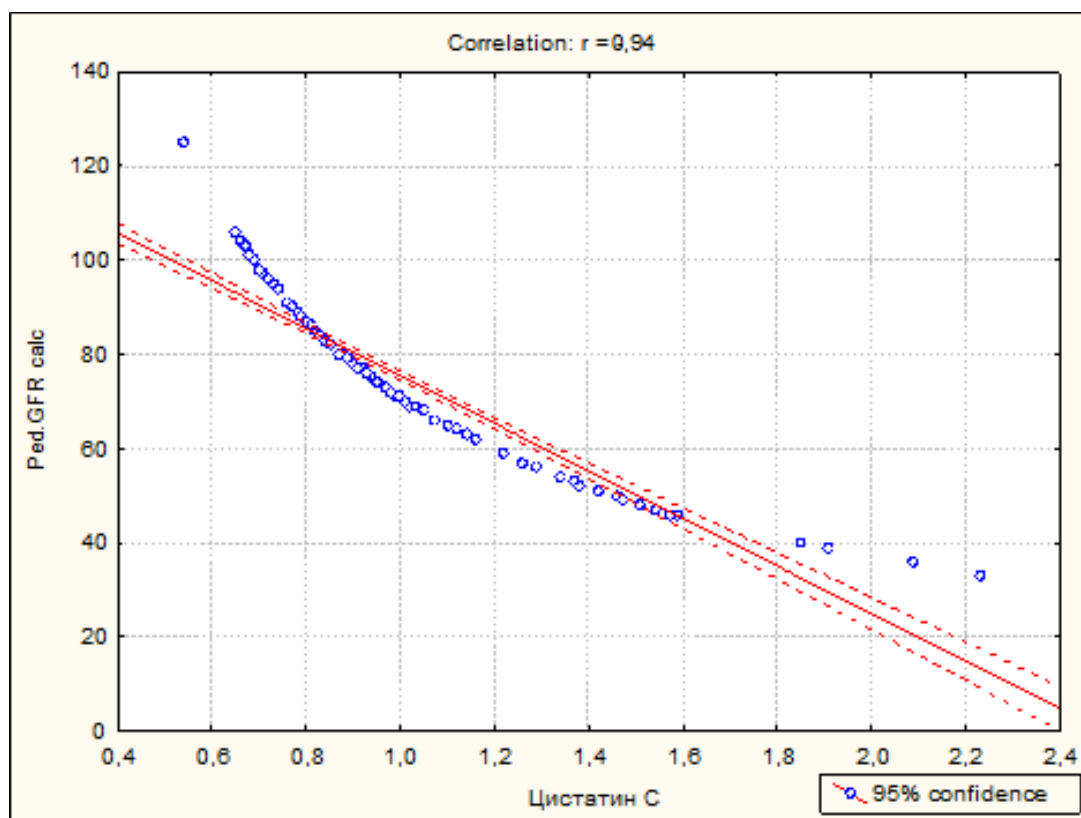


Рисунок 5.5 Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF

Отримані дані і результати ряду досліджень підтверджують, що у дітей ЦсС краще корелює зі ШКФ ніж сироватковий креатинін. Більш того незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації ЦсС, ніж сироваткового креатиніну.

Таким чином, оцінка рШКФц у дітей з ХХН 1-3 ст.(3а і 3б) підтвердила доцільність розмежування ХХН 3 ст. на підстаді 3а ст. і 3б ст. в дитячій популяції.

Визначені діагностично значимі величини для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б). Отримані результати продемонстрували, що у дітей з ХХН 1 ст. сироваткова концентрація ЦсС в середньому становила  $0,77 \pm 0,01$  мг/л, що достовірно нижче відповідних показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. ( $1,0 \pm 0,01$  мг/л), ХХН 3 ст. ( $1,58 \pm 0,06$  мг/л) і ХХН 3а і 3б ( $p < 0,001$ ). Вміст ЦсС в сироватці крові у пацієнтів з ХХН 2 ст., також достовірно був нижче відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 3 ст. та ХХН 3а і 3б

ст. ( $p < 0,001$ ). 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 достовірно було вище, ніж значення, отримані у пацієнтів з ХХН 1 ст., ХХН 2 ст. ( $p < 0,001$ ). Проведено більш детальне вивчення вмісту сироваткового ЦсС при різних формах нефропатій. Визначені категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології, такими як двобічний уретерогідронефроз, ПХН і ХТІН.

В цьому експериментальному дослідженні оцінювалась рШКФц у дітей з ХХН 1-3 ст. (3а і 3б), користуючись рівняннями F.J.Hoek, M.Zappitelli і Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF. 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 всіма рівняннями.

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 однакової рШКФц, отриманій при кожній з підстадій за рівняннями M.Zappitelli, F.J.Hoek, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF на відміну від пацієнтів з ХХН 1 ст., у яких рШКФц визначена за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ нижче  $90$  мл/хв./ $1.73\text{м}^2$ , потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. 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. ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ), що доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б. Крім традиційного розрахунку ШКФ за формулою Шварца, у дітей з ХХН 1-2 ст. доцільним є застосування рівнянь M.Zappitelli або F.J.Hoek, а для ХХН 3 ст., а також розмежування підстадій на 3а і 3б –

рівнянь Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, M.Zappitelli, F.J.Hoek.

Отримані результати підтверджують позицію багатьох дослідників, що ЦсС є більш раннім маркером зниження фільтраційної функції нирок у дітей, ніж 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.

Список робіт, надрукованих за даним розділом дисертації:

1. 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)*.
2. Кушніренко СВ. Цистатин С: оцінка і прогноз ниркової функції у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок. *Урологія*. 2019;3:257-63.
3. Кушніренко СВ. Оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1-3 ст. (3а і 3б). *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019;6:12-7.
4. 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)*.



## РОЗДІЛ 6

### МЕТАБОЛОМІЧНІ ОСНОВИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДІТЕЙ

#### 6.1 Метаболомічне профілювання амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок

Враховуючи роль нирок в метаболізмі амінокислот і білка, ми припустили, що тяжкість ХХН буде прогресивно впливати на концентрацію амінокислот в плазмі, ініціювавши дослідження у дітей, охоплюючи всі рівні ХХН, починаючи з 2 ст. і закінчуючи категорією хворих, які отримують ГД.

Вперше в Україні оцінено метаболомічний профіль амінокислот у дітей хворих на ХХН 2-5 ст методом тандемної мас-спектрометрії. Дані наведені у таблиці 6.1.

Отримані результати метаболомічного амінокислотного профілю у дітей продемонстрували, що вміст переважної більшості таких амінокислот, як 5-оксопролін, аргінін, аспартат, глутамін, гліцин, гістидин, лейцин, метіонін, орнітин, фенілаланін, серин, триптофан, тирозин і валін не зазнав змін у дітей з ХХН 2-4ст.

Так 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 ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). 5-оксопролін (піроглутамінова кислота) – це поширене, але маловивчене похідне натуральних амінокислот, в якому вільна аміногрупа глутамінової кислоти або глутаміну циклізується з утворенням лактаму. Набута 5-оксопролінемія все частіше визнається в якості причини метаболічного ацидозу. Зазвичай це відбувається у хронічних хворих, виснажених жінок з порушенням функції нирок і при тривалому прийомі ацетамінофену [206, 265]. Виснаження запасів глутатіона і цистеїну приводить до підвищення рівня 5-оксопроліну.

В той же час 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 ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Аланін – амінокислота, яка входить до складу багатьох білків і ряду біологічно активних сполук, синтезується в м'язових тканинах, потім печінка використовує його для створення інших корисних елементів. Аланін володіє відмінними якостями для трансформації в інші речовини і приймає участь практично у всіх процесах життєдіяльності. Головна роль аланіну міститься в тому, що він входить до складу карнозину, який підтримує активність і витривалість нашого організму [402].

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. ( $p < 0,01$ ).

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. ( $p < 0,05$ ). Аспартат (аспарагінова кислота) зустрічається у всіх організмах у вільному вигляді і в складі білків. Крім того, виконує роль нейромедіаторів у центральній нервовій системі. Відіграє важливу роль в обміні азотистих речовин. Приймає участь в утворенні пиримидинових основ і сечовини [402].

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 3ст. його рівень збільшився в 1,6 рази ( $49,00 \pm 3,07 \mu\text{M}$ ,  $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ХХН 4ст. – 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 ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблиця 6.1

### 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)	P
1	2	3	4	5	6
5-Охо Pro	21,35±3,32	18,28±2,26	25,65±3,50	40,46±3,72	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,01$
Ala	143,44±19,14	95,10±7,90	168,89±19,60	237,67±20,51	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,05$ ; $p^2 < 0,05$ ; $p^3 < 0,01$
Arg	30,13±6,39	26,1±3,62	38,40±5,67	17,77±2,12	$p^1 < 0,01$
Asp	74,24±10,05	87,55±12,93	100,37±11,40	126,26±14,67	$p^* < 0,05$
Cit	29,89±5,82	49,00±3,07	54,32±7,35	80,29±4,46	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,01$ ; $p^2 < 0,05$ ; $p^3 < 0,05$
Glu	271,83±13,94	308,31±26,31	291,60±25,65	449,51±32,87	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,01$
Gly	190,76±17,41	195,53±28,33	230,01±22,01	366,89±18,76	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,001$
His	10,67±3,24	12,74±2,07	15,52±4,74	37,06±2,19	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,001$
Leu	79,40±7,54	82,82±9,47	88,73±10,28	161,96±20,53	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,01$
Met	15,88±1,76	13,66±1,54	17,10±1,53	18,41±1,72	
Orn	67,29±6,73	74,52±10,82	88,75±11,05	162,64±7,63	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,001$
Phe	46,31±5,08	45,61±3,53	47,62±5,91	63,93±3,76	$p^* < 0,05$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,05$
Pro	53,02±8,32	48,75±3,16	73,77±13,05	108,28±8,57	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,05$

1	2	3	4	5	6
Ser	57,18±10,01	53,33±13,32	53,87±4,82	87,99±19,76	
Trp	8,60±0,49	11,00±1,18	9,02±0,73	17,74±1,39	p* $<$ 0,001; p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,001
Tyr	55,27±6,92	41,52±3,22	46,40±4,89	60,20±3,60	p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,05
Val	101,56±14,15	93,23±2,48	104,33±8,29	110,50±10,78	

Примітки: p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.; p $^{\circ}$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.; p $^1$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.; p $^2$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.; p $^{\wedge}$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 4 ст.; p $^3$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 4 ст.

Цитрулін – амінокислота, яка не входить до складу будівельних білків, проте має велику кількість фізіологічних ефектів. Цитрулін приймає участь в метаболізмі сечовини, він є проміжним метаболітом в утилізації токсичної речовини – аміаку. Із цитруліну може утворюватися аргінін – основний донатор азоту. Цитрулін підвищує витривалість і знижує втому після виснажливих тренувань, прискорює елімінацію лактату. Він є необхідним для підтримання позитивного азотистого балансу в організмі [134, 168, 402].

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±32,87  $\mu$ М, і які достовірно відрізнялись від результатів, отриманих на додіалізованому етапі (p $<$ 0,001; p $<$ 0,01; p $<$ 0,01). Глутамін – заміна амінокислота, яка приймає участь в синтезі нуклеїнових кислот, біосинтезі вуглеводів, інтеграції азотистого обміну, знешкодженні аміаку, синтезі фолієвої кислоти, ферментів, необхідних для участі в окислювально-відновлювальних реакціях, здійснює антикатаболічну дію та ін. [402].

Вміст гліцину у пацієнтів з ХХН 2 ст. дорівнював 190,76±17,41  $\mu$ М, 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±18,76  $\mu$ М, p $<$ 0,001). Гліцин – заміна амінокислота, яка входить до складу багатьох білків і біологічно активних з'єднань. Із гліцину в

живих клітинах синтезуються порфірини і пуринові основи. Гліцин також є нейромедіаторною амінокислотою. Гліцинові рецептори є в багатьох ділянках головного мозку і спинного мозку. Зв'язуючись з рецепторами, гліцин викликає «гальмівний» вплив на нейрони, зменшуючи виділення із нейронів «збуджуючих» амінокислот, таких як глутамінова кислота, і підвищує виділення гама-аміномасляної кислоти [402].

Вміст амінокислоти гістидину залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-3 ст., набувши тенденцію до збільшення при ХХН 4ст. (в 1,5 рази) і сягнувши максимальних значень  $37,06 \pm 2,19 \mu\text{M}$  у пацієнтів з ХХН 5ст. ( $p < 0,001$ ). Гістидин – незамінна амінокислота для дітей, для дорослих – умовно-замінна. Гістидин – попередник в біосинтезі гістаміну. Сприяє росту і відновленню тканин. У великій кількості міститься в гемоглобіні, приймає участь в метаболічних реакціях, сприяє постачанню кисню органам і тканинам [402].

Вміст лейцину у пацієнтів з ХХН 2-4ст. 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  $161,96 \pm 20,53 \mu\text{M}$  ( $p < 0,01$ ). Лейцин – незамінна амінокислота, основна складова всіх природних білків, приймає активну участь в синтезі і розпаді протеїну. В організмі людини лейцин в значній кількості міститься в підшлунковій залозі, печінці, нирках, селезінці, в м'язових клітинах і тканинах, а також у складі білків сироватки крові [402].

Забезпечує азотистий баланс, необхідний для процесу обміну білків і вуглеводів, попереджує появу втоми, необхідний для побудови і нормального розвитку м'язових тканин, захищає клітини і тканини м'язів від постійного розпаду, є специфічним джерелом енергії на клітинному рівні.

Вміст амінокислоти метіоніну залишався стабільним, без змін у пацієнтів з ХХН від 2ст. до 5 ст. Метіонін – незамінна амінокислота, яка приймає участь в синтезі креатину, також зменшує жирові відкладення, в першу чергу в печінці, здійснюючи гепатопротекторну дію. Метіонін є

попередником глутатіону, який захищає організм від вільних радикалів і багатьох токсичних речовин. Крім того, метіонін допомагає організму позбавитися аміаку, а також приймає участь в утворенні клітин імунного захисту [402].

Вміст орнітину залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-3ст., 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. ( $p < 0,001$ ). Орнітин – заміна амінокислота, яка відіграє важливу роль в біосинтезі сечовини (орнітин важливий проміжний продукт на шляху синтезу аргініну). Здійснює гіпоамоніємічну дію. Утилізує амонійні групи в синтезі сечовини (орнітиновий цикл). Знижує концентрацію аміаку в плазмі крові, сприяє нормалізації КОС організму і виробленню інсуліну, і соматотропного гормону [402].

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. ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Фенілаланін – незамінна амінокислота, яка приймає участь у формуванні нейромедіаторів, таких як дофамін, епінефрин, норепінефрин. Вона незамінна для здоров'я центральної нервової системи, здатна позбавити від депресії і деяких психічних розладів, завдяки «вмінню» підвищувати настрій, позбавляти тривоги, концентрувати увагу, а також покращувати мотивацію. Швидко відновлює бадьорість і ясність мислення, є важливим елементом для зміцнення пам'яті [234, 402].

Вміст проліну, як і більшості попередніх амінокислот залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-3ст., набувши тенденцію до збільшення в 1,4 рази у пацієнтів з ХХН 4ст. і збільшившись у двічі у пацієнтів з ХХН 5ст. до рівня  $108,28 \pm 8,57 \mu\text{M}$ , який достовірно відрізнявся від результатів попередніх стадій ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Пролін належить до замінних амінокислот, синтезується із глутаміну або орнітину, а також приймає участь у виробництві глутамінової кислоти. Вважається, що пролін входить до складу всіх білків сполучної тканини, особливо багатий проліном основний білок

сполучної тканини – колаген. Крім того, приймає участь у забезпеченні організму енергією [402].

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. ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

Серин – це заміна амінокислота, важливий компонент білків головного мозку і мієлінових оболонок, які захищають нервові клітини від біохімічних і механічних ушкоджень. Серин необхідний для отримання триптофану, який в свою чергу, важливий для виробництва серотоніну – гормону щастя. Серотонин застосовується мозком для регулювання настрою, зняття нервової напруги і боротьби з депресивними станами. Серин відіграє життєво важливу роль у виробництві імуноглобулінів і антитіл, синтезі м'язової тканини, приймає участь у створенні ДНК. Приймає участь у біосинтезі ряду інших амінокислот: гліцину, цистеїну, метіоніну, триптофану [402].

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. ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Тирозин відносять до замінних амінокислот, так як в організмі ця амінокислота утворюється з іншої незамінної амінокислоти – фенілаланіну. Із тирозину синтезуються біологічні активні речовини – попередники катехоламінів, тиреоїдні гормони, меланін. Тирозин сприяє зменшенню відкладення жирів, покращує функцію наднирників, щитоподібної залози і гіпофізу [234, 402].

Вміст валіну залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-5 ст. Валін – це незамінна амінокислота, яка сприяє формуванню і підтриманню структурної і функціональної цілісності організму. Валін – один із головних компонентів у

рості і синтезі тканини тіла. У поєднанні з ізолейцином і лейцином сприяє нормальному росту, відновленню тканин, регулює рівень цукру в крові, а також забезпечують організм енергією [402].

Зміни амінокислотного профілю у пацієнтів з різними стадіями ХХН відобразились також на їх співвідношенні. Дані наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

### Співвідношення амінокислот у дітей з ХХН 2-5 ст.

Співвідношення	ХХН 2 ст. (n=7)	ХХН 3 ст. (n=11)	ХХН 4 ст. (n=11)	ХХН 5 ст. ГД (n=9)	P
Arg/Ala	0,21±0,03	0,27±0,02	0,22±0,02	0,08±0,02	p* < 0,01; p° < 0,001; p <sup>1</sup> < 0,001
Arg/Phe	0,78±0,16	0,60±0,12	0,79±0,08	0,3±0,05	p* < 0,05; p° < 0,05; p <sup>1</sup> < 0,001
Cit/Arg	1,15±0,22	2,02±0,31	1,39±0,17	5,14±0,74	p* < 0,001; p° < 0,01; p <sup>1</sup> < 0,001; p <sup>2</sup> < 0,05
Cit/Phe	0,77±0,11	1,08±0,06	1,09±0,16	1,3±0,13	p* < 0,01; p <sup>2</sup> < 0,05
Met/Cit	0,56±0,08	0,28±0,04	0,37±0,06	0,23±0,02	p* < 0,01; p <sup>1</sup> < 0,05; p <sup>2</sup> < 0,01
Met/Phe	0,41±0,05	0,31±0,05	0,36±0,03	0,3±0,03	
Met/Tyr	0,31±0,03	0,34±0,05	0,35±0,02	0,31±0,03	
Phe/Tyr	0,8±0,11	1,14±0,14	0,99±0,06	1,07±0,06	p* < 0,05
Val/Phe	2,21±0,29	2,10±0,19	2,29±0,13	1,73±0,14	p <sup>1</sup> < 0,01

Примітки: p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.; p° – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>2</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.

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±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,  $p < 0,01$ ).

Результати отриманих співвідношень амінокислот метіонін/цитрулін, метіонін/фенілаланін, метіонін/тирозин продемонстрували наступне: 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  $0,8 \pm 0,11$ , що достовірно було нижче відповідного показника у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ). А найвищі значення співвідношення амінокислот валін/фенілаланін реєструвались у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. у порівнянні з даними, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. Хоча, достовірна різниця ( $p < 0,01$ ) зареєстрована тільки між результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 4 ст. і ХХН 5 ст.

Отримані результати продемонстрували, що ХХН, визначаєма змінами ШКФ і клінічними ознаками, які супроводжують захворювання, характеризується певними змінами амінокислотного спектру крові. Застосовуючи метаболомічний підхід, одночасне вимірювання цільових сполук з високою селективністю і чутливістю дозволило отримати чітке уявлення про метаболічний стан дітей з ХХН 2-5 ст. 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. У пацієнтів, які отримують ГД, спостерігаються значні зміни рівня багатьох сполук в крові, включаючи 5-

оксопролін, аланін, аргінін, аспартат, цитрулін, глютамін, гліцин, гістидин, лейцин, орнітин, фенілаланін, пролін, триптофан, тирозин, які достовірно відрізнялись від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-4 ст. Аналізуючи отримані результати у пацієнтів на додіалізних стадіях ХХН, ми спостерігали значний зв'язок між тяжкістю ХХН і амінокислотними профілями, особливо це відобразилось у рівнях 5-оксопроліну, цитруліну і аргініну. Збільшення вмісту 5-оксопроліну все частіше визнається в якості причини метаболічного ацидозу. Поступове збільшення вмісту цитруліну за мірою зниження ШКФ поєднувалось зі зниженням рівня аргініну, що вказує на більш низьку активність аргінінсукцинатсинтази і/або аргінінсукцинатліази. Ряд публікацій підтверджують дану позицію, керуючись результатами, продемонструваними, що зниження функції нирок пов'язано з більшою екскрецією цитруліну з сечею, підтверджуючи, що підвищений рівень цитруліну не пов'язаний з затримкою, а має метаболічне пристосувальне походження [206, 265, 357].

Отримані результати продемонстрували також значне збільшення орнітину у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. у порівнянні з ХХН 2-3 ст. Орнітин – це проміжний ланцюг циклу сечовини, під час якого він перетворюється в цитрулін. Збільшення в крові цитруліну за мірою прогресування ХХН, вказує на активацію катаболізму орнітину, спрямовану на синтез цитруліну і можливо, синтез проліну.

Отримані результати продемонстрували поступове зниження співвідношень аргінін/аланін, аргінін/фенілаланін за мірою зниження ШКФ. Низьке співвідношення може інгібувати вироблення оксиду азоту (NO) і пояснювати дефіцит NO, який спостерігається у пацієнтів з ХХН на початкових стадіях з нормальним рівнем аргініну [134, 137, 168]. Тим не менше, отримані результати продемонстрували, що за мірою зниження ШКФ, вміст амінокислоти аргініну знижується, досягаючи найнижчого рівня у пацієнтів з ТСНН. Навпаки, концентрація фенілаланіну збільшувалась у пацієнтів з ХХН 5 ст. Цікавим є той факт, що концентрація фенілаланіну

збільшується при запальних захворюваннях і уремії [234]. Крім того, ХХН безпосередньо впливала на метаболізм фенілаланіну завдяки наявності фенілаланін-4-гідроксилази, ниркового і печінкового ферменту, відповідального за перетворення фенілаланіну в тирозин, динаміка значень якого у наших пацієнтів співпадала з аналогічною по відношенню до амінокислоти фенілаланін, і співвідношенням амінокислот фенілаланін/тирозин, яке збільшилось у пацієнтів з ХХН 5 ст. у порівнянні з аналогічними даними, отриманими у пацієнтів з ХХН 2 ст.

Таким чином, застосовуючи нові методи метаболомічного профілювання амінокислотного спектру крові, спостерігався значний зв'язок між тяжкістю захворювання і рівнем амінокислот у дітей з ХХН. Ідентифіковані ситуації, припускаючи як перевиробництво, так і дефіцит, які відбуваються на системному рівні. Ці дані доповнюють розуміння метаболічних модифікацій, пов'язаних з ХХН і мають значення для клінічної оцінки пацієнтів, особливо у відношенні метаболічних і нутриційних аспектів.

## **6.2 Карнітиновий статус у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок**

Після золотого століття класичних досліджень карнітину три десятиліття назад поширення мас-спектрометрії відкрило нові перспективи, і в даний час доступно набагато краще розуміння системи карнітину. В класичний період декілька досліджень були зосереджені на різних фізіологічних функціях цієї молекули, і вони виявили різні аспекти гомеостазу карнітину в нормальних і патологічних станах. Спочатку лабораторні аналізи були засновані на класичних або радіоферментних аналізах, що дозволяло визначити тільки рівні вільного і загального карнітину і розрахувати загальну кількість складних ефірів карнітину без будь-якої інформації про склад ацильних груп. Впровадження мас-спектрометрії дозволило вимірювати вільний карнітин поряд зі специфічним

і чутливим визначенням різних ефірів карнітину. Крім фундаментальних досліджень, в програму скринінгу новонароджених було введено мас-спектрометричне дослідження ефірів карнітину, оскільки воно дозволяє одночасно виявляти більше 30 метаболічних порушень. Крім того, були виконані мас-спектрометричні вимірювання для дослідження різних захворювань, які впливають на гомеостаз карнітину, таких як ЦД, ХНН, целиакія, ССЗ, розлади аутистичного спектру і запальні захворювання кишківника [80].

Вперше в Україні вивчено карнітиновий статус методом тандемної мас-спектрометрії у дітей, хворих на ХНН 2-5 ст. Дані наведені в таблиці 6.3. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) починає простежуватися на 4 ст. ХНН у порівнянні зі значеннями, отриманими у пацієнтів з ХНН 2-3 ст. ( $p < 0,05$ ), досягаючи мінімуму у пацієнтів з ХНН 5 ст., які отримують ГД у порівнянні з додіалізними стадіями ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує результати багатьох досліджень, проведених у пацієнтів з ТСНН [283, 367].

Таблиця 6.3

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

Показник	ХНН 2 ст. (n=7)	ХНН 3 ст. (n=11)	ХНН 4 ст. (n=11)	ХНН 5 ст. (n=9)	Р
1	2	3	4	5	6
C0	28,62±1,46	27,17±1,30	20,50±2,42	12,97±1,68	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,05$ ; $p^3 < 0,05$ ; $p^\wedge < 0,05$
C2	13,61±1,10	22,63±4,59	16,16±2,23	13,56±1,93	
C3	1,25±0,10	1,10±0,16	0,99±0,19	0,46±0,06	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,05$
C3DC	0,46±0,24	0,24±0,04	0,28±0,04	0,33±0,06	
C4	0,38±0,04	0,41±0,05	0,47±0,08	0,54±0,09	
C4DC	0,87±0,12	0,70±0,12	0,61±0,09	0,55±0,03	$p^* < 0,05$
C5	0,35±0,02	0,28±0,03	0,42±0,08	0,30±0,06	
C5DC	0,14±0,02	0,25±0,05	0,27±0,04	0,69±0,14	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,01$ ; $p^3 < 0,05$

1	2	3	4	5	6
C5OH	0,44±0,07	0,36±0,08	0,32±0,03	0,38±0,05	
C5:1	0,10±0,01	0,09±0,00	0,14±0,02	0,14±0,02	
C6	0,11±0,01	0,16±0,01	0,14±0,02	0,13±0,02	p <sup>2</sup> <0,01;
C6DC	0,10±0,01	0,18±0,03	0,20±0,03	0,44±0,07	p <sup>*</sup> <0,001; p <sup>°</sup> <0,01; p <sup>1</sup> <0,01; p <sup>2</sup> <0,05; p <sup>3</sup> <0,01
C8	0,14±0,02	0,3±0,02	0,21±0,06	0,22±0,03	p <sup>*</sup> <0,05; p <sup>2</sup> <0,001
C8:1	0,13±0,03	0,12±0,02	0,16±0,02	0,17±0,02	
C10	0,19±0,03	0,35±0,04	0,21±0,05	0,21±0,02	p <sup>°</sup> <0,01; p <sup>2</sup> <0,01; p <sup>^</sup> <0,05
C10:1	0,15±0,02	0,31±0,02	0,21±0,06	0,27±0,03	p <sup>*</sup> <0,01; p <sup>2</sup> <0,001
C10:2	0,07±0,01	0,10±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01	
C12	0,11±0,01	0,16±0,02	0,13±0,02	0,14±0,02	p <sup>2</sup> <0,05
C12:1	0,09±0,02	0,13±0,03	0,12±0,03	0,11±0,01	
C14	0,12±0,02	0,15±0,02	0,13±0,02	0,14±0,03	
C14OH	0,04±0,00	0,06±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	p <sup>*</sup> <0,01
C14:1	0,09±0,01	0,17±0,04	0,11±0,02	0,14±0,02	p <sup>*</sup> <0,05
C14:2	0,07±0,01	0,1±0,02	0,10±0,02	0,08±0,01	
C16	0,85±0,16	1,15±0,23	0,83±0,08	0,75±0,16	
C16OH	0,05±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,04±0,00	p <sup>°</sup> <0,01
C16:1	0,1±0,02	0,06±0,01	0,09±0,02	0,06±0,01	
C16:1OH	0,09±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01 <sup>^</sup>	0,08±0,01	p <sup>3</sup> <0,05; p <sup>^</sup> <0,05
C18	0,48±0,07	0,92±0,26	0,57±0,04	0,66±0,2	
C18:1	0,76±0,07	1,04±0,20	1,05±0,08	0,69±0,17	p <sup>3</sup> <0,05
C18:1OH	0,03±0,00	0,07±0,01	0,05±0,01	0,03±0,00	p <sup>°</sup> <0,01; p <sup>2</sup> <0,01
C18:2	0,37±0,06	0,32±0,05	0,34±0,05	0,29±0,08	

Примітки: p<sup>\*</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>°</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>2</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.; p<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 4 ст.; p<sup>3</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 4 ст.

Рівень C0 у пацієнтів з ХХН 5 ст. дорівнював 12,97±1,68 μМ при нижній референції пропонуємої методом тандемної хромато-мас-спектрометрії – 10 μМ. А якщо керуватися Настановами KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update, то майже всі пацієнти без виключення, починаючи з ХХН 2ст. мали дефіцит карнітину [230]. Дані наведені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

**Нормальні рівні сироваткового карнітину ( $\mu\text{mol/L}$ )**

(KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update)

Група	Вільний карнітин	Загальний карнітин
Новонароджені	26-76	35-102
Діти	41.4 $\pm$ 10.0	56.2 $\pm$ 11.4
Підлітки жіночої статі	39.3 $\pm$ 8.1	53.2 $\pm$ 8.9
Підлітки чоловічої статі	39.6 $\pm$ 9.3	53.5 $\pm$ 10.5
Дорослі жінки	19.3-53.9	28.1-66.4
Дорослі чоловіки	34.8-69.5	44.2-79.3

Індивідуальний аналіз пацієнтів з ХХН 5 ст. продемонстрував, що 2 пацієнта із 9 мали наднизькі рівні вільного карнітину 4.422 і 6.684  $\mu\text{M}$ , з часом на НЗТ 1-2 роки. У переважної більшості пацієнтів (4 особи) час на НЗТ на момент обстеження становив 1 рік, у 3-х пацієнтів – 2 роки, у 1 пацієнта – 5 років, у 1 пацієнта – 11 років.

Динаміка рівня ацетилкарнітину С2 мала хвилеподібний характер, збільшившись в 1,7 рази у пацієнтів з ХХН 3 ст. у порівнянні з ХХН 2 ст., набувши тенденцію до зниження у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. Але при оцінці співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалось наочне збільшення показника від 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,83 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст.

Вміст пропіонілкарнітину С3 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 малонілкарнітину (С3DC), ізобутирилкарнітину (С4) та ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину (С5) залишались стабільними у пацієнтів з ХХН 2-5 ст. В той же час найвищий рівень метилмалонілкарнітину (С4DC) реєструвався у пацієнтів з ХХН 2 ст., що

достовірно відрізнялось від результатів, отриманих у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,05$ ).

C5DC – глутарилкарнітин 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. ( $p < 0,01$ ).

Глутарилкарнітин в плямах засохлої крові використовується в якості біомаркера для скринінгу глутарової ацидурії типу 1. Він є єдиним маркером скринінгу для цього стану, і різні патологічні стани можуть впливати на метаболізм C5DC [193, 233]. Останнім часом підвищення глутарилкарнітину реєструється у випадках ниркової недостатності. Matsumoto M. зі співавт. в журналі *Pediatric International* в 2018 році опублікували статтю, в якій продемонстрували результати обстеження скринінгу новонароджених [272]. Високий рівень глутарилкарнітину асоціювався з виявленою двобічною нирковою гіпоплазією і порушеною функцією нирок. Глутарова ацидурія типу I включена в групу захворювань, які виявляються в деяких країнах шляхом розширеного скринінгу новонароджених протягом останніх 15 років. U.Lundin і K. Weinberger в публікації 2018 року «Towards metabolic biomarkers for diagnosis and prognosis of CKD» піднімають питання кандидатів-біомаркерів діагностики та прогресування ХХН, аргументуючи трансляційними доказами потенційну роль глутарилкарнітину, на підставі популяційного дослідження KORA F4 і невеликого спеціалізованого дослідження, проведеного у британських близнюків [265]. Також в дослідженні UrosysteOmics, деякі види ацилкарнітинів, такі як глутарилкарнітин (C5DC) або пеларгонилкарнітин (C9), продемонстрували значно більш високі рівні у пацієнтів з більш пізніми стадіями захворювань нирок, незалежно від етіології – для ХХН діабетичного і недіабетичного походження. Таким чином, глутарилкарнітин (C5DC) можна розглядати, як найбільш значимий потенційний маркер-кандидат прогресування ХХН в класі метаболітів. В той же час глутарилкарнітин як дикарбонове з'єднання

може бути просто продуктом  $\omega$ -окислення жирних кислот, тобто побічним ефектом окислювального стресу.

Рівні C5OH (3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідрокси-бутирилкарнітину) і C5:1 (ізовалерилкарнітину) залишались стабільними у пацієнтів з ХХН 2-5 ст. Найнижчі значення гексаноїлкарнітину (C6) реєструвались у пацієнтів з ХХН 2 ст. на відміну від показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,01$ ), але не відрізнялись від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. В той же час значення C6DC (3-метилглутаконілкарнітину), як і глутарилкарнітину, 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 октаноїлкарнітину (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. ( $p < 0,05$ ). Октеноїлкарнітин (C8:1) мав тільки тенденцію до збільшення за мірою прогресування ХХН. Динаміка деканоїлкарнітину (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 декеноїлкарнітину (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 (декадієноїлкарнітину), C12:1 (додекеноїлкарнітину), C14 (тетрадеканоїлкарнітину), C14:2 (тетрадекадієноїлкарнітину), C16 (гексадеканоїлкарнітину), C16:1 (гексадекеноїлкарнітину), C18 (стеароїлкарнітину) і C18:2 (лінолеїлкарнітину) між групами пацієнтів з ХХН 2-5 ст. достовірної різниці не отримано.

Рівень C12 (додеканоїлкарнітину) у пацієнтів з ХХН 2 ст. достовірно був нижчим відповідних значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ). А рівень C14OH (3-гідрокси-тетрадеканоїлкарнітину) і C14:1



(тетрадекеноїлкарнітину), 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).

Значення С16ОН (3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину), отримані у пацієнтів з ХХН 3 ст., достовірно були вищими, ніж у пацієнтів з ХХН 5 ст. ( $p < 0,01$ ). Найнижчий рівень С16:1ОН (3-гідрокси-гексадекеноїлкарнітину) зареєстровано у пацієнтів з ХХН 4 ст. ( $0,06 \pm 0,01$   $\mu\text{M}$ ), який достовірно відрізнявся від показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 2-3 ст. ( $p < 0,05$ ). Вміст С18:1 (олеїлкарнітину) 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 (3-гідрокси-олеїлкарнітину) 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 ( $p < 0,01$ ). Вміст лінолеїлкарнітину (С18:2) залишався стабільним у пацієнтів з ХХН 2-5 ст.

Таким чином, певні зміни в дослідженнях метаболоміки, пов'язаних з нефрологією, спостерігались в класі сполук ацилкарнітинів, які не отримують великої уваги в основній біохімії, але стали частиною стандартного діагностичного репертуару з початку епохи мас-спектрометрії в скринінгу новонароджених. Довголанцюгові жирні кислоти є основними субстратами для  $\beta$ -окислення в мітохондріях і як наслідок одним із основних джерел енергії в клітині. Тим не менше, вони не здатні перетинати подвійну мембрану мітохондрій у вигляді вільних жирних кислот без участі карнітину. Певні метаболомічні зміни діагностовано у дітей, хворих на ХХН 2-5 ст.

Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (С0) 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 у порівнянні з додіалізними стадіями ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджується результатами досліджень, проведених у пацієнтів з ТСНН [283, 367]. Рівень С0 у пацієнтів з ХХН 5 ст. дорівнював  $12,97 \pm 1,68$   $\mu\text{M}$  при нижній референції пропонуємої методом тандемної

хромато-мас-спектрометрії – 10  $\mu\text{M}$ , хоча час перебування на НЗТ у 77,8% пацієнтів знаходився в діапазоні 1-2 роки. А якщо керуватися Настановами KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update, то майже всі пацієнти без виключення, починаючи з ХХН 2ст. мали дефіцит карнітину [230]. Динаміка рівня ацетилкарнітину С2 мала хвилеподібний характер, але достовірної різниці між показниками різних груп пацієнтів отримано не було. При оцінці співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалось наочне збільшення показника від 0,47 при ХХН 2ст. до 0,83 при ХХН 3ст. і до 1,05 при ХХН 5ст.

Найбільш показовою виявилася динаміка С5DC (глутарилкарнітину) і С6DC (3-метилглутаконілкарнітину), які продемонстрували достовірну різницю у значеннях між групами пацієнтів, поступово збільшуючись від ХХН 2 ст. і досягаючи максимуму значень у пацієнтів з ТСНН. Аргументуючи трансляційними доказами, отриманими в популяційному дослідженні KORA F4, UrosysteOmics і невеликому спеціалізованому дослідженні, проведеному у британських близнюків, можна розглядати С5DC (глутарилкарнітин) і С6DC (3-метилглутаконілкарнітин), як найбільш значимі потенційні маркери-кандидати прогресування ХХН в класі метаболітів. Тим не менше, кандидати в маркери, безумовно можуть мати значний потенціал в клінічній хімії, особливо якщо вони будуть успішно відтворені в незалежних клінічних когортах і ретельно вивчені в дослідженнях, спеціально призначених для перевірки їх прогностичної цінності.

Метаболомічне профілювання карнітинового статусу крові дозволило виявити значний зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем ацилкарнітинів у дітей з ХХН. Визначені потенційні кандидати –маркери прогресування ХХН: ацилкарнітини - С5DC (глутарилкарнітин) і С6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

### **6.3 Вплив метаболічної терапії на карнітиновий статус і метаболомічний профіль амінокислот у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок**

Комплексне лікування хворих на ХХН передбачає широке застосування таких лікарських засобів, як рекомбінантний людський еритропоетин, препаратів заліза, фосфат біндерів, вітаміну Д, кальційміметиків, гормону росту, що дозволяє значно покращити якість лікування, зменшити частоту їх госпіталізації, вплинути на захворюваність і смертність [15, 25, 32]. Протягом останніх років спеціалісти проявляють зацікавленість ще до одного медикаментозного засобу – карнітину, застосування якого, як продемонстрував ряд досліджень, дозволяє вирішити деякі проблеми пацієнтів з ХХН 5ст., які отримують лікування ГД, ПД і після Тн [26, 128, 214].

Проблемним питанням залишається обмеженість доказових метаболомічних і клінічних даних щодо застосування карнітину в педіатричній практиці, особливо у дітей з ХХН [77]. Питання безпеки будь-якого препарату, і карнітин не є виключенням, домінує над доцільністю та ефективністю його призначення, особливо в дитячій популяції.

З метою корекції карнітинового статусу у 20 дітей, хворих на ХХН 4-5 ст., застосовувався левокарнітин – розчин для перорального застосування, що містить 200 мг левокарнітину в 1 мл. Педіатрична доза препарату становить 50-100 мг/кг на добу (максимальна доза 3 г) у два-три прийоми. Левокарнітин дозволений до застосування з першого дня життя, курс терапії становить 1-3 місяці, залежно від конкретної клінічної ситуації. Левокарнітин – вітаміноподібна речовина, яка є головним кофактором обміну жирних кислот, відіграє провідну роль переносника довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх окислення та синтез АТФ [45]. Препарат сприятливо впливає на виведення токсичних речовин та метаболітів із цитоплазми кардіоміоцитів, покращує метаболічні процеси у міокарді та

прискорює репаративні процеси. Левокарнітин чинить виразну кардіопротективну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда.

Дітям з ХХН 4-5 ст. перорально призначали левокарнітин з розрахунку 50 мг/кг на добу, розподіляючи на 3 прийоми, за 30 хвилин до їжі, для дозування застосовували дозуючий шприц. Курс лікування становив 2 місяці. Оцінка ефективності та безпеки призначення левокарнітину проводилась за динамікою показників карнітинового статусу, метаболомічного профілю амінокислот, клініко-лабораторних показників, ЕКГ та ЕХО-КГ.

Отримані результати продемонстрували, що пероральне застосування левокарнітину супроводжувалось достовірним збільшенням вільного карнітину (C0) до рівня  $46,11 \pm 2,9$   $\mu\text{M}$  у порівнянні з показниками, отриманими до лікування у пацієнтів з ХХН 2-5 ст. ( $p < 0,001$ ). Дані наведені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

### 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
1	2	3	4	5	6	7
C0	28,62 $\pm$ 1,46	27,17 $\pm$ 1,30	20,50 $\pm$ 2,42	12,97 $\pm$ 1,68	46,11 $\pm$ 2,9	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,05$ ; $p^3 < 0,05$ ; $p^4 < 0,05$ ; $p^4 < 0,001$ ; $p^5 < 0,001$ ; $p^6 < 0,001$ ; $p^7 < 0,001$
C2	13,61 $\pm$ 1,10	22,63 $\pm$ 4,59	16,16 $\pm$ 2,23	13,56 $\pm$ 1,93	20,18 $\pm$ 2,01	$p^4 < 0,01$ ; $p^7 < 0,05$
C3	1,25 $\pm$ 0,10	1,10 $\pm$ 0,16	0,99 $\pm$ 0,19	0,46 $\pm$ 0,06	1,69 $\pm$ 0,20	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,05$ $p^5 < 0,05$ ; $p^6 < 0,05$ ; $p^7 < 0,001$
C3DC	0,46 $\pm$ 0,24	0,24 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,03	
C4	0,38 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,05	0,47 $\pm$ 0,08	0,54 $\pm$ 0,09	0,67 $\pm$ 0,18	
C4DC	0,87 $\pm$ 0,12	0,70 $\pm$ 0,12	0,61 $\pm$ 0,09	0,55 $\pm$ 0,03	0,72 $\pm$ 0,10	$p^* < 0,05$
C5	0,35 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,08	0,30 $\pm$ 0,06	0,35 $\pm$ 0,06	
C5DC	0,14 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,14	0,29 $\pm$ 0,05	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,01$ ; $p^3 < 0,05$ ; $p^4 < 0,01$ ; $p^7 < 0,05$
C5OH	0,44 $\pm$ 0,07	0,36 $\pm$ 0,08	0,32 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,05	0,39 $\pm$ 0,04	
C5:1	0,10 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,00	0,14 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02	
C6	0,11 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,02	$p^2 < 0,01$ ;

1	2	3	4	5	6	7
C6DC	0,10±0,01	0,18±0,03	0,20±0,03	0,44±0,07	0,18±0,03	p* $<$ 0,001; p <sup>o</sup> $<$ 0,01; p <sup>1</sup> $<$ 0,01; p <sup>2</sup> $<$ 0,05; p <sup>3</sup> $<$ 0,01; p <sup>4</sup> $<$ 0,05; p <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	p* $<$ 0,05; p <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	p <sup>o</sup> $<$ 0,01; p <sup>2</sup> $<$ 0,01; p <sup>^</sup> $<$ 0,05; p <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	p* $<$ 0,01; p <sup>2</sup> $<$ 0,001; p <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	p <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	p* $<$ 0,01
C14:1	0,09±0,01	0,17±0,04	0,11±0,02	0,14±0,02	0,14±0,02	p* $<$ 0,05; p <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	p <sup>o</sup> $<$ 0,01; p <sup>4</sup> $<$ 0,05; p <sup>6</sup> $<$ 0,05; p <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	p <sup>5</sup> $<$ 0,05; p <sup>7</sup> $<$ 0,05
C16:10 H	0,09±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01	0,08±0,01	0,09±0,02	p <sup>3</sup> $<$ 0,05; p <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	p <sup>4</sup> $<$ 0,01; p <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	p <sup>3</sup> $<$ 0,05; p <sup>4</sup> $<$ 0,05
C18:10 H	0,03±0,00	0,07±0,01	0,05±0,01	0,03±0,00	0,05±0,01	p <sup>o</sup> $<$ 0,01; p <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: p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>o</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.; p<sup>2</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.; p<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 4 ст.; p<sup>3</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 4 ст.; p<sup>4</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з після лікування левокарнітином; p<sup>5</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з після лікування левокарнітином; p<sup>6</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з після лікування левокарнітином; p<sup>7</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 5 ст. з після лікування левокарнітином.

Паралельно збільшився вміст ацетилкарнітину (C2) до значень 20,18±2,01 μМ, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. (p $<$ 0,01) і ХХН 5 ст. (p $<$ 0,05), але не виходило за межі референтних

значень тандемної мас-спектрометрії (6-48  $\mu\text{M}$ ) і не перебільшувало значення, отримані у пацієнтів з ХХН 3-4 ст.

Більш того 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. до 0,83 при ХХН 3 ст., і до 1,05 при ХХН 5 ст.

Вміст пропіонілкарнітину (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 3-4ст. ( $p < 0,05$ ) і ХХН-5 ст. ( $p < 0,001$ ) до лікування і не відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2ст., і не виходило за межі референтних значень (0,2-5,25  $\mu\text{M}$ ).

Вміст С3DC (малонілкарнітину), С4 (ізобутирилкарнітину), С4DC (метилмалонілкарнітину), С5 (ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину), С5ОН (3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідрокси-бутирилкарнітину), С5:1 (ізовалерилкарнітину) і С6 (гексаноїлкарнітину) під впливом метаболічної терапії не зазнав змін у пацієнтів з ХХН 4-5 ст.

Вміст С5DC (глутарилкарнітину) і С6DC (3-метилглутаконілкарнітину) 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 деканоїлкарнітину (С10) та декеноїлкарнітину(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 C8 (октаноїлкарнітину), C8:1 (октеноїлкарнітину), C10:2 (декадієноїлкарнітину), C12 (додеканоїлкарнітину), C12:1 (додекеноїлкарнітину), C14 (тетрадеканоїлкарнітину), C14ОН (3-гідрокситетрадеканоїлкарнітину), C14:2 (тетрадекадієноїлкарнітину), C16 (гексадеканоїлкарнітину), C16:1ОН (3-гідрокси-гексадекеноїлкарнітину), C18:1ОН (3-гідрокси-олеїлкарнітину) і C18:2 (лінолеїлкарнітину) не зазнав змін під впливом лікування левокарнітином.

Вміст C14:1 (тетрадекеноїлкарнітину) і C18:1 (олеїлкарнітину) 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 C16ОН (3-гідрокси-гексадеканоїлкарнітину) 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 C16:1 (гексадекеноїлкарнітин) 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 – C18 (стеароїлкарнітин), 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. Дані наведені в таблиці 6.6.

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.

Таблиця 6.6

**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
1	2	3	4	5	6	7
5-Охо Pro	$21,35 \pm 3,32$	$18,28 \pm 2,26$	$25,65 \pm 3,50$	$40,46 \pm 3,72$	$28,69 \pm 4,06$	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,01$ ; $p^5 < 0,05$ ; $p^7 < 0,05$
Ala	$143,44 \pm 19,14$	$95,10 \pm 7,90$	$168,89 \pm 19,60$	$237,67 \pm 20,51$	$207,45 \pm 26,19$	$p^* < 0,01$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,05$ ; $p^2 < 0,05$ ; $p^4 < 0,01$ ; $p^5 < 0,001$
Arg	$30,13 \pm 6,39$	$26,1 \pm 3,62$	$38,40 \pm 5,67$	$17,77 \pm 2,12$	$47,21 \pm 7,50$	$p^1 < 0,01$ ; $p^5 < 0,05$ ; $p^7 < 0,001$
Asp	$74,24 \pm 10,05$	$87,55 \pm 12,93$	$100,37 \pm 11,40$	$126,26 \pm 14,67$	$114,95 \pm 12,23$	$p^* < 0,05$ ; $p^4 < 0,05$
Cit	$29,89 \pm 5,82$	$49,00 \pm 3,07$	$54,32 \pm 7,35$	$80,29 \pm 4,46$	$52,20 \pm 8,04$	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,01$ ; $p^2 < 0,05$ ; $p^3 < 0,05$ ; $p^4 < 0,05$ ; $p^7 < 0,01$
Glu	$271,83 \pm 13,94$	$308,31 \pm 26,31$	$291,60 \pm 25,65$	$449,51 \pm 32,87$	$349,26 \pm 19,04$	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,01$ ; $p^1 < 0,01$ ; $p^4 < 0,01$ ; $p^7 < 0,05$
Gly	$190,76 \pm 17,41$	$195,53 \pm 28,33$	$230,01 \pm 22,01$	$366,89 \pm 18,76$	$285,15 \pm 18,36$	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,001$ ; $p^4 < 0,001$ ; $p^5 < 0,05$ ; $p^7 < 0,01$
His	$10,67 \pm 3,24$	$12,74 \pm 2,07$	$15,52 \pm 4,74$	$37,06 \pm 2,19$	$12,63 \pm 4,15$	$p^* < 0,001$ ; $p^\circ < 0,001$ ; $p^1 < 0,001$ ; $p^7 < 0,001$



1	2	3	4	5	6	7
Leu	79,40± ±7,54	82,82± ±9,47	88,73± ±10,28	161,96± ±20,53	100,67± ±13,61	p* $<$ 0,01; p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,01; p $^7$ $<$ 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± ±10,82	88,75± ±11,05	162,64± ±7,63	109,13± ±12,69	p* $<$ 0,001; p $^{\circ}$ $<$ 0,001 ; p $^1$ $<$ 0,01; p $^4$ $<$ 0,01; p $^5$ $<$ 0,05; p $^7$ $<$ 0,01
Phe	46,31± ±5,08	45,61± ±3,53	47,62± ±5,91	63,93± ±3,76	58,75± ±6,66	p* $<$ 0,05; p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,05
Pro	53,02± ±8,32	48,75± ±3,16	73,77± ±13,05	108,28± ±8,57	82,04± ±11,3	p* $<$ 0,001; p $^{\circ}$ $<$ 0,001; p $^1$ $<$ 0,05; p $^4$ $<$ 0,05; p $^5$ $<$ 0,01
Ser	57,18± ±10,01	53,33± ±13,32	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	p* $<$ 0,001; p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,001; p $^4$ $<$ 0,01; p $^6$ $<$ 0,05; p $^7$ $<$ 0,01
Tyr	55,27± ±6,92	41,52± ±3,22	46,40± ±4,89	60,20± ±3,60	59,15± ±7,83	p $^{\circ}$ $<$ 0,01; p $^1$ $<$ 0,05; p $^5$ $<$ 0,05
Val	101,56± ±14,15	93,23± ±2,48	104,33± ±8,29	110,50± ±10,78	108,84± ±8,77	

Примітки: p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.; p $^{\circ}$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.; p $^1$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.; p $^2$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.; p $^3$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 4 ст.; p $^4$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з після лікування левокарнітином; p $^5$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з після лікування левокарнітином; p $^6$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з після лікування левокарнітином; p $^7$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 5 ст. з після лікування левокарнітином.

Вміст аланіну у пацієнтів, які отримували левокарнітин, дорівнював 207,45±26,19  $\mu$ М і не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. до лікування, але достовірно перевищував аналогічний показник, отриманий у пацієнтів з ХХН 3 ст. (p $<$ 0,001).

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 ( $p < 0,001$ ) і в 1,8 рази – у порівнянні з результатом, отриманим у пацієнтів з ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ).

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 глютаміну 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 4ст. ( $p < 0,05$ ) і ХХН5 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.

Певна кількість значень співвідношень амінокислот, отриманих у дітей, хворих на ХХН 4-5 ст., які отримували левокарнітин, відрізнялась від аналогічних показників, отриманих до лікування. Дані наведені в таблиці 6.7.

Достовірні відмінності визначені у значенні співвідношень аргінін/аланін ( $p < 0,01$ ), аргінін/фенілаланін ( $p < 0,001$ ), цитрулін/аргінін ( $p < 0,001$ ), цитрулін/фенілаланін ( $p < 0,05$ ) і метіонін/цитрулін ( $p < 0,05$ ) між

пацієнтами, які отримували левокарнітин і пацієнтами до його призначення з ХХН 5 ст. Більш низьке значення співвідношення цитрулін/аргінін у пацієнтів після лікування левокарнітином, інтерпретується на користь останнього. 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. ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.7

## Співвідношення амінокислот у дітей з ХХН 2-5 ст.

Співвідношення	ХХН 2 ст. (n=7)	ХХН 3 ст. (n=11)	ХХН 4 ст. (n=11)	ХХН 5 ст. ГД (n=9)	Після лікування левокарнітином (n=20)	P
Arg/Ala	0,21±0,03	0,27±0,02	0,22±0,02	0,08±0,02	0,24±0,04	$p^* < 0,01$ ; $p^o < 0,001$ ; $p^1 < 0,001$ ; $p^6 < 0,01$
Arg/Phe	0,78±0,16	0,60±0,12	0,79±0,08	0,3±0,05	0,82±0,12	$p^* < 0,05$ ; $p^o < 0,05$ ; $p^1 < 0,001$ ; $p^6 < 0,001$
Cit/Arg	1,15±0,22	2,02±0,31	1,39±0,17	5,14±0,74	1,19±0,16	$p^* < 0,001$ ; $p^o < 0,01$ ; $p^1 < 0,001$ ; $p^2 < 0,05$ ; $p^4 < 0,05$ ; $p^6 < 0,001$
Cit/Phe	0,77±0,11	1,08±0,06	1,09±0,16	1,3±0,13	0,90±0,12	$p^* < 0,01$ ; $p^2 < 0,05$ ; $p^6 < 0,05$
Met/Cit	0,56±0,08	0,28±0,04	0,37±0,06	0,23±0,02	0,36±0,05	$p^* < 0,01$ ; $p^1 < 0,05$ ; $p^2 < 0,01$ ; $p^3 < 0,05$
Met/Phe	0,41±0,05	0,31±0,05	0,36±0,03	0,3±0,03	0,29±0,01	$p^3 < 0,05$ ; $p^5 < 0,05$
Met/Tyr	0,31±0,03	0,34±0,05	0,35±0,02	0,31±0,03	0,30±0,02	
Phe/Tyr	0,8±0,11	1,14±0,14	0,99±0,06	1,07±0,06	1,02±0,07	$p^* < 0,05$
Val/Phe	2,21±0,29	2,10±0,19	2,29±0,13	1,73±0,14	1,94±0,18	$p^1 < 0,01$

Примітки:  $p^*$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 5 ст.;  $p^o$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з ХХН 5 ст.;  $p^1$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з ХХН 5 ст.;  $p^2$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з ХХН 3 ст.;  $p^3$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 2 ст. з після лікування левокарнітином;  $p^4$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 3 ст. з після лікування левокарнітином;  $p^5$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 4 ст. з після лікування левокарнітином;  $p^6$  – достовірність розбіжностей у порівнянні ХХН 5 ст. з після лікування левокарнітином.

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. Дані наведені на рисунку 6.1. На момент обстеження тільки у 7 пацієнтів (18,4%) діагностовано анемію, у 4 - нижче 100 г/л, але не нижче 89 г/л, решта пацієнтів була скорегована, за рахунок перманентного застосування препаратів заліза і епо-терапії. Отримані результати, підтверджують рекомендацію 3.16.2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (2012): не застосовувати в якості ад'ювантів для епо-терапії - вітамін С, вітамін Д, вітамін Е, фолієву кислоту, L-карнітин і пентоксифілін [225].

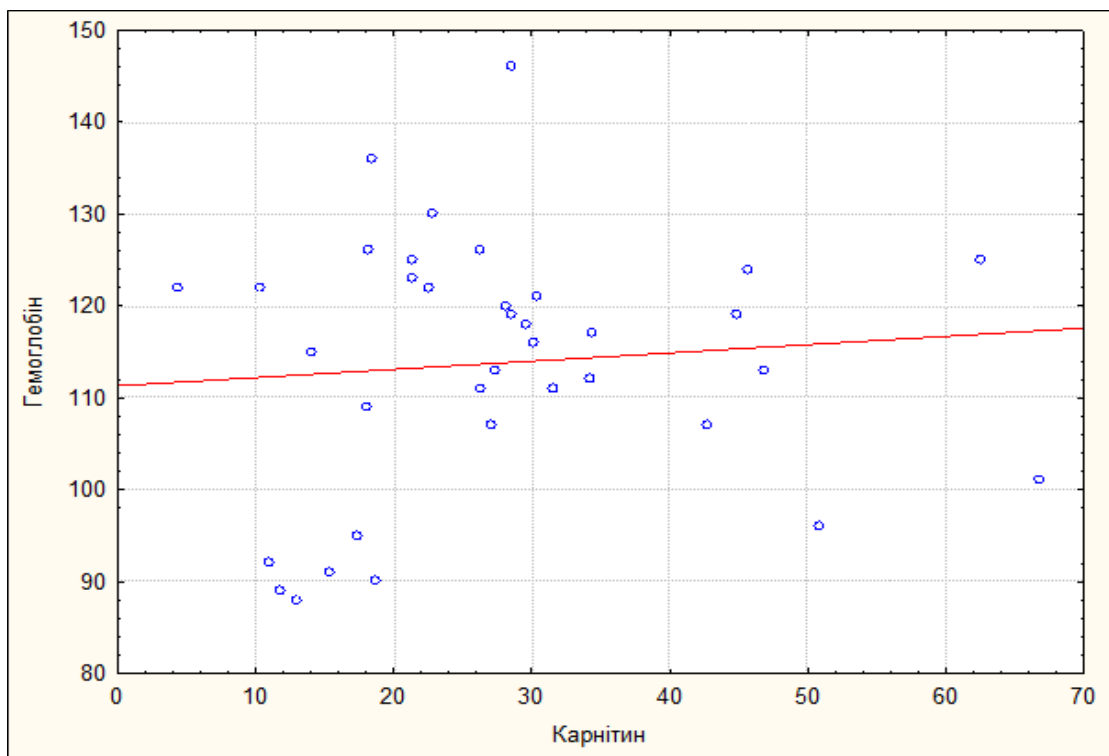


Рисунок 6.1 Кореляційний зв'язок рівня вільного карнітину і вмісту гемоглобіну у дітей, хворих на ХХН 2-5 ст.

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. Дані наведені в таблиці 6.8. 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 ( $p\chi^2 < 0,05$ ). В той же час необхідно відмітити, що у дітей з ХХН, особливо 4-5 ст. не можливо розраховувати на 100% позитивний ефект з боку показників ССС.

Таблиця 6.8

**Динаміка показників ЕКГ та ЕХО-КГ у дітей з ХХН 4-5 ст. на тлі терапії левокарнітином**

Показник	до лікування (n=20)		через 2 місяці лікування (n=20)	
	n	%	n	%
Надшлуночкові екстрасистоли	6	30	1	5*
Зниження ФВ	5	25	1	5
Дихальна аритмія	6	30	1	5*
Зміни зубця Т	16	80	10	50*

Примітка: \* – достовірність розбіжностей  $p\chi^2 < 0,05$  у порівнянні з до лікування

Наявність АГ, електролітних змін, метаболічного ацидозу, уремічних токсинів, анемії, застосування НЗТ все це в комплексі впливає на стан ССС і

загальний стан маленьких пацієнтів з ХХН, і без комплексної терапії, спрямованої на ліквідацію вищеперерахованих обтяжуючих факторів досягнути успіху не можливо.

За період спостереження нами не відмічено небажаних ефектів від застосування левокарнітину серед дітей з ХХН 4-5 ст. У жодної дитини не спостерігалось розвитку алергічних реакцій і розладів шлунково-кишкового тракту. Левокарнітин гарно переносився, батьки і діти відмічали зручність застосування препарату.

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, відновити пул вільного карнітину, у поєднанні з комплексною терапією досягнути стабілізації функціонального стану ССС. Доведена ефективність і безпека застосування левокарнітину у дітей з ХХН 4-5 ст. на підставі змін показників карнітинового статусу, метаболомічного амінокислотного профілю, динаміки показників ЕКГ та ЕХО-КГ. Левокарнітин добре переносився і може бути рекомендований в педіатричній практиці для включення в комплексне лікування дітей, хворих на ХХН 4-5 ст.

#### **6.4 Дієто-нутриційна терапія у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок**

ДНТ є важливим компонентом консервативного лікування пацієнтів хворих на ХХН, яка повинна передувати і бути інтегрованою з фармакологічною терапією [31-33, 60]. Цілі ДНТ складаються з підтримки оптимального стану харчування, запобігання і/або усунення ознак, симптомів і ускладнень, пов'язаних з ХХН, і затримки початку діалізу [112, 114, 126, 285]. ДНТ включає модуляцію споживання білка, адекватність споживання калорій, контроль споживання натрію і калію, зниження споживання

фосфору [36, 227]. Для всіх дієтичних і дієтологічних методів лікування, і в особливості тих, які призначені для пацієнта з ХХН, проблема дотримання пацієнтом схеми дієтичного харчування є ключовим елементом успіху і безпеки ДНТ [98, 99]. Впровадження міждисциплінарного і багатопрофільного підходу до інформації, освіти, дієтичного призначення і спостереження є ключовим елементом для кращої поширеності та успіху ДНТ в нефрологічній галузі. Згідно Настановам KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) пункт 3.1.13 пропонує знизити вживання білка до 0,8 г/кг на добу у дорослих з діабетом (2С) або без діабету (2В) і ШКФ<30 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup> (ШКФ категорії 4-5 ст. ХХН) і пункт 3.1.14 рекомендує уникати високого вживання білка (>1,3 г/кг/добу) у дорослих з ХХН з ризиком прогресування (2С) [227].

В той же час, KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update пропонує наступні дієтичні опції, які застосовуються при веденні дітей з різними стадіями ХХН [230]. Дані наведені в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

**Рекомендований розрахунковий вміст протеїну в раціоні дітей  
з ХХН 3-5 стадії і 5-D стадії**

Вікова група	Потреби на добу (г/кг)				
	Здорові (г/кг/добу)	ХХН 3ст. (г/кг/добу)	ХХН 4-5ст. (г/кг/добу)	ГД* (г/кг/добу)	ПД** (г/кг/добу)
0-6 місяців	1.5	1.5-2.1	1.5-1.8	1.6	1.8
7-12 місяців	1.2	1.2-1.7	1.2-1.5	1.3	1.5
1-3 роки	1.05	1.05-1.5	1.05-1.25	1.15	1.3
4-13 років	0.95	0.95-1.35	0.95-1.15	1.05	1.1
14-18 років	0.85	0.85-1.2	0.85-1.05	0.95	1.0

Примітки: \*- +0.1 г/кг/добу для компенсації втрат, пов'язаних з ГД;

\*\* - +0.15-0.3 г/кг/добу залежно від віку пацієнта для компенсації втрат, пов'язаних з ПД.



З метою уповільнення прогресування ХХН і профілактики розвитку БЕН 20 дітям (І група) з ХХН 4 ст.(ШКФ 15-29 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>) віком від 5 до 17 років призначали дієту 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. Батьки пацієнтів отримали відповідні вказівки щодо зміни якісного і кількісного складу харчування.

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 [36]. 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 склала від 12 місяців до 8 років.

Для вирішення поставленої задачі проводили наступні дослідження: оцінювали ШКФ, рівень сечовини, загального кальцію і фосфору в сироватці крові, КОС. Наявність або відсутність порушень нутриційного статусу визначали за наступними параметрами оцінки недостатності харчування: ІМТ, рівень загального білка, альбуміну і трансферину в сироватці крові.

Контроль споживання харчових речовин і антропометричних даних проводили раз на 3 місяці протягом року. Біохімічне дослідження, загальний аналіз крові та КОС проводили щомісячно.

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%. Дієта у поєднанні з КА негативно не відображалась на лабораторних показниках, які характеризують стан

нутриційного статусу пацієнтів з ХХН 4 ст. Дані наведені в таблиці 6.10. Наприкінці 12-місячного періоду спостереження зберігались стабільними показники білкового обміну. Вміст загального білка через 12 місяців застосування КА дорівнював  $72,2 \pm 0,43$  г/л і достовірно не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів групи контролю ( $72,6 \pm 0,9$  г/л). Вміст альбуміну не зазнав негативних змін у пацієнтів обох груп. Через 12 місяців призначення КА вміст сироваткового альбуміну у пацієнтів I групи дорівнював  $41,6 \pm 0,9$  г/л і не відрізнявся від аналогічного показника, отриманого у пацієнтів групи контролю -  $42,4 \pm 1,2$  г/л. Вміст трансферину у пацієнтів I групи при застосуванні ДНТ у поєднанні з КА дорівнював  $2,63 \pm 0,08$  г/л і не відрізнявся від відповідного показника до лікування і результатів, отриманих в групі контролю, що підтверджує стабільність показників білкового обміну і свідчить про відсутність розвитку БЕН у дітей з ХХН 4 ст.

Суттєвим фактором, який прискорює прогресування нефросклерозу, є порушення фосфорно-кальцієвого обміну. В нашому дослідженні 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 I групи, які протягом 12-місячного періоду отримували КА -  $1,76 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Затримка фосфору з виникненням гіперфосфатемії, як і гіпокальціємія, призводять до активації синтезу і секреції ПТГ і розвитку вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ). Слід відмітити, що білок тваринного походження є основним джерелом фосфатів. В той же час при обмеженні вживання тваринного білка зменшується надходження не тільки фосфору, але і кальцію. Тому виникає необхідність додавання кальцію в харчовий раціон з метою попередження його дефіциту. Застосування у наших пацієнтів КА відповідало цій вимозі. Рівень кальцію в сироватці крові пацієнтів, які отримували КА, дорівнював  $2,21 \pm 0,04$  ммоль/л, а у пацієнтів групи контролю відмічалась тенденція до зниження відповідного показника ( $2,08 \pm 0,07$  ммоль/л), але достовірної різниці між групами не отримано.

Позитивний вплив КА на фосфорно-кальцієвий обмін обумовлений тим, що до складу КА входять солі кальцію. Тому вони не тільки служать додатковим джерелом даного катіону, але і мають фосфат-зв'язуючий ефект.

Таблиця 6.10

**Динаміка показників білкового та фосфорно-кальцієвого обміну, азотовидільної функції нирок і ШКФ у дітей з ХХН 4 ст.**

Показники	Група I (n=20)		Група II (контроль) (n=17)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Альбумін, г/л	40,2±0,7	41,6±0,9	41,5±0,8	42,4±1,2	
Загальний білок, г/л	70,4±0,8	72,2±0,4	71,8±1,0	72,6±0,9	
Трансферин, г/л	2,81±0,1	2,63±0,08	2,72±0,1	2,80±0,08	
Фосфор, ммоль/л	1,85±0,07	1,76±0,04	1,82±0,08	2,0±0,1	p* $<$ 0,05
Кальцій, ммоль/л	2,15±0,04	2,21±0,04	2,20±0,06	2,08±0,07	
ШКФ, мл/хв./1.73м <sup>2</sup>	24,1±0,61	22,9±0,88	25,3±0,83	20,7±0,9	p <sup>o</sup> $<$ 0,01; p <sup>1</sup> $<$ 0,001
Сечовина, ммоль/л	20,4±1,1	19,6±0,7	21,7±1,0	23,3±1,4	p* $<$ 0,05

Примітки: p\*– достовірність розбіжностей у порівнянні I групи і II групи після лікування; p<sup>o</sup>– достовірність розбіжностей у порівнянні I групи до- і II групи після лікування; p<sup>1</sup>– достовірність розбіжностей у порівнянні II групи до- і після лікування.

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. I групи - 19,6±0,7 ммоль/л у порівнянні з аналогічним показником пацієнтів групи контролю - 23,3±1,4 ммоль/л (p $<$ 0,05).

Динаміка ШКФ в двох групах свідчила про зниження даного показника в середньому на 2 мл/хв./1.73м<sup>2</sup> за рік у пацієнтів, які отримували КА і на 5 мл/хв./1.73м<sup>2</sup> в групі контролю. В II групі пацієнтів через рік спостереження ШКФ дорівнювала 20,7±0,9 мл/хв./1.73м<sup>2</sup> і достовірно була нижчою ніж вихідні дані ШКФ (25,3±0,83 мл/хв./1.73м<sup>2</sup>; p<0,001) і результати, отримані у пацієнтів I групи до призначення КА (24,1±0,61 мл/хв./1.73м<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%) I 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. Дані наведені в таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

#### Динаміка КОС у пацієнтів з ХХН 4 ст.

Метаболічний ацидоз	Група I (n=20)		Група II (контроль) (n=17)	
	до лікування (абс. к-ть)	після лікування (абс. к-ть)	до лікування (абс. к-ть)	після лікування (абс. к-ть)
Легкий ступінь (рН 7,35-7,30)	2	11	2	- pχ <sup>2</sup> *<0,001
Середній ступінь (рН 7,29-7,21)	14	8	12	11
Тяжкий ступінь (рН 7,2 і нижче)	4	1	3	6 pχ <sup>2</sup> *<0,05

Примітка: pχ<sup>2</sup>\* - достовірність розбіжностей після лікування між групами.

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.

Таким чином, застосовуючи нові методи метаболомічного профілювання амінокислотного спектру крові і карнітинового статусу, спостерігався значний зв'язок між тяжкістю захворювання і рівнем амінокислот, вмістом вільного карнітину та ацилкарнітинів у дітей, хворих на ХХН. Ідентифіковані ситуації, припускаючи як перевиробництво, так і дефіцит, які відбуваються на системному рівні. Ці дані доповнюють розуміння метаболічних модифікацій, пов'язаних з ХХН, і мають значення як предиктори прогресування нефросклерозу, а також для клінічної оцінки пацієнтів, особливо у відношенні метаболічних і нутриційних аспектів.

Патогенетично обґрунтовано призначення левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4-5 ст. Застосування левокарнітину у дітей з ХХН 4-5 ст. дозволяє покращити показники карнітинового статусу, відновити пул вільного карнітину, у поєднанні з комплексною терапією досягнути стабілізації функціонального стану ССС. Доведена ефективність і безпека застосування левокарнітину у дітей з ХХН 4-5 ст. на підставі змін показників карнітинового статусу, метаболомічного амінокислотного профілю, динаміки показників ЕКГ та ЕХО-КГ. Левокарнітин добре переносився і може бути рекомендований в педіатричній практиці для включення в комплексне лікування дітей, хворих на ХХН 4-5 ст.

Патогенетично обґрунтована і доведена ефективність, безпека збалансованої за кількісним та якісним складом дієти з розрахунковим

вмістом протеїну 0,8 г/кг/добу у поєднанні з КА, при достатньо тривалому їх застосуванні у дітей віком від 5 до 17 років, хворих на ХХН 4 ст., яка сприяє підтриманню білкового балансу, регуляції показників фосфорно-кальцієвого обміну та КОС, сповільнює темпи зростання ниркової недостатності і не сприяє розвитку БЕН.

Список робіт, надрукованих за даним розділом дисертації:

1. Кушніренко 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).*

2. Кушніренко 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).*

3. Кушніренко СВ. Чи необхідна дієтотерапія для хворих на хронічну хворобу нирок в додіалізованому періоді?. Почки. Нирки. Kidney. 2014;3:15-20. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, збір даних, аналіз і інтерпретація даних, написання статті).*

4. 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).*

5. 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).*

6. Кушниренко 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.

## РОЗДІЛ 7

### РАННЯ РЕНОПРОТЕКЦІЯ І СТАТУС ВІТАМІНУ Д У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

#### 7.1 Рання ренопротекція у дітей з вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів

Провідною причиною формування ХХН у дітей є ВВРНС (САКУТ - синдром) - від 34 до 59%, що підтверджується щорічними даними реєстру 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 [141, 184, 301].

Лідерство САКУТ-синдрому в структурі ХХН, міждисциплінарний підхід до ведення дітей з ВВРНС за участю педіатра, дитячого уролога і нефролога на сучасному етапі передбачає крім скринінгу і проведення оперативного втручання, застосування ранньої ренопротекції, спрямованої на гальмування прогресування ХХН і відтермінування необхідності проведення НЗТ .

Ренопротективна стратегія передбачає комплекс лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на максимально раннє виявлення дітей з ХХН (зі стійкими ознаками ураження нирок, з протеїнурією і мікроальбумінурією, і/або порушенням фільтраційної функції), усунення факторів ризику і блокування механізмів прогресування нефросклерозу з метою запобігання розвитку ТСНН, зменшення потреби в НЗТ і зниження смертності від серцево-судинних ускладнень [62, 346, 414, 415, 434, 441].

Ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, яка сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, які блокують РААС - ІАПФ і БРА. Їх здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на АТ. Додатковий ренопротекторний потенціал пов'язують зі здатністю вибірково



знижувати тиск в капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції і фіброгенезу в нирках [11, 42, 48].

Протягом тривалого часу ренопротекція призначалась тільки при протеїнуричних захворюваннях нирок. Цікавим є той факт, що ефект ІАПФ у гальмуванні прогресування ниркової патології, частково може бути пов'язаний зі зниженням ступеня ішемії в нирці. ІАПФ блокують вазоконстрикцію судин всередині нирки (за рахунок дії ангіотензину II) і збільшують кровотік, що потенційно обумовлює їх протективну дію при непротеїнуричних захворюваннях. Нормальне функціонування судин мікроциркуляторного русла має велике значення для попередження прогресування ниркової патології. Збереження кількості капілярів клубочків дозволяє підтримувати ШКФ, а нормальна робота перитубулярних капілярів необхідна для забезпечення киснем і поживними речовинами каналців та інтерстиціальних клітин [10, 49].

Таким чином, реалізація превентивного підходу на основі корекції факторів ризику, гальмування прогресування ХХН при ВВРНС є найбільш перспективним напрямком розвитку сучасної педіатрії.

Нами оцінено вплив 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування ХХН 1-3 ст. (3a і 3b) у 69 дітей з ВВРНС на підставі вивчення динаміки ШКФ, АТ, рівня ЦсС, РЕА, САК і рівня СК. ВВРНС були представлені: одно- або двобічним МСР III ступеня, одно- або двобічним уретерогідронефрозом, двобічним мегауретером, гіпоплазією нирки, агенезією нирки та стенозом *a.renalis*. Характеристика хворих і стадій ХХН наведені у таблиці 7.1.

Пацієнти з ВВРНС (за виключенням гіпоплазії нирок, агенезії нирки, дистопії нирки) залучались у дослідження не раніше ніж через 1 рік після проведення оперативного втручання. Стеноз *a.renalis* у пацієнтів усувався

малоінвазивною ангіопластиком з стентуванням. АГ мала місце у 13 пацієнтів (18,8%).

Таблиця 7.1

### Нозологічна структура і стадії ХХН 1-3 ст. (3а і 3б) у дітей з ВВРНС

Нозологія	Кількість пацієнтів, абс.			
	ХХН 1ст.	ХХН 2ст.	ХХН 3ст.	
			ХХН 3а ст.	ХХН 3б ст.
Однобічний МСР III ступеня	9	7		
Двобічний МСР III ступеня	6	5	1	
Однобічний уретерогідронефроз	2	5		
Двобічний уретерогідронефроз	-	2		4
Двобічний мегауретер	2	4		
Гіпоплазія нирок	3	2		1
Агенезія нирки	3	3		
Дистопія нирки	3	3		
Стеноз a.renalis	-	3	1	
Всього	28	34	2	5

Ренопротекторна терапія пацієнтам з ВВРНС призначалась з урахуванням ШКФ, АТ, РЕА, САК і ДП, і відповідно запропонованому алгоритму застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН (рис. 7.1) [11].

Пацієнтам з ХХН 1ст. (n=28) і ХХН 2ст. (n=34) призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом з розрахунку 0,2-0,4 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. Вибір монотерапії ІАПФ у пацієнтів з ХХН 1-2 ст., з ВВРНС обумовлений наявністю протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль.

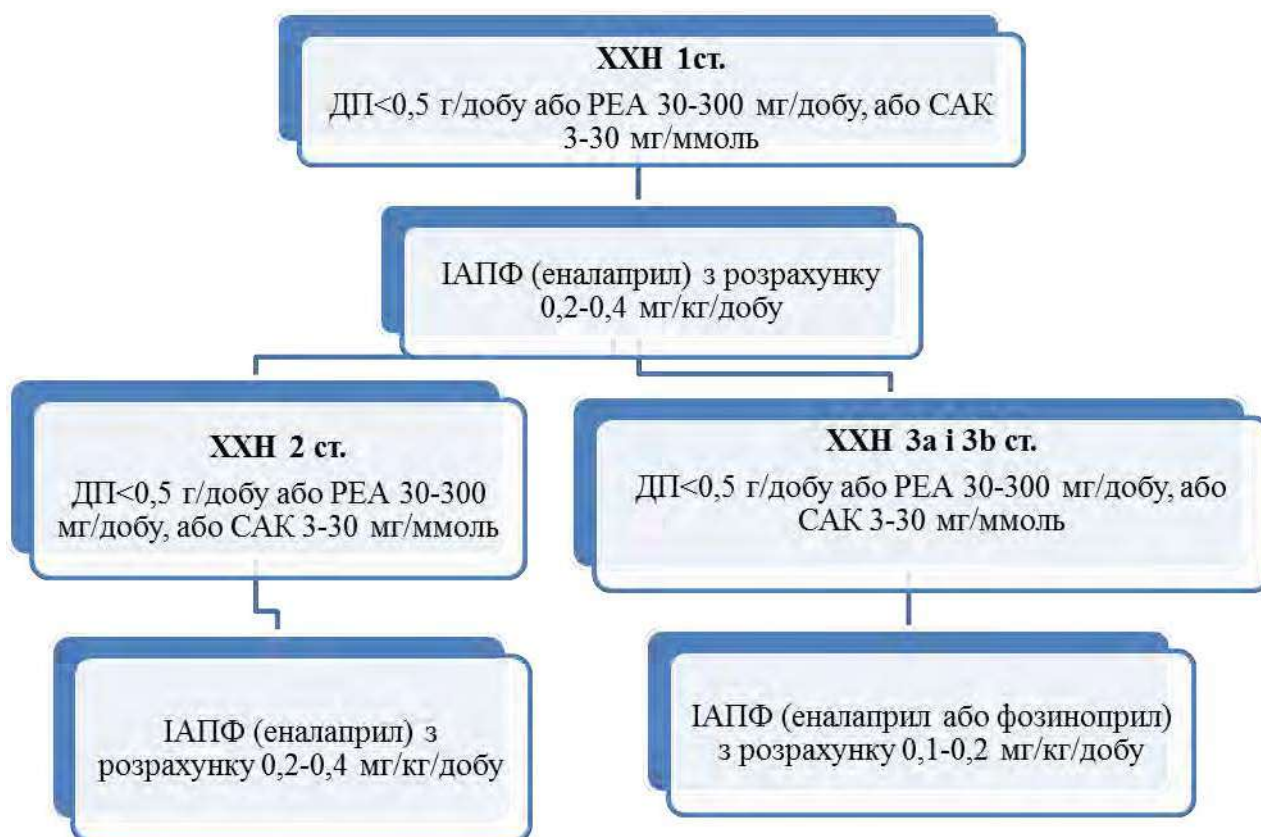


Рисунок 7.1. Алгоритм застосування антагоністів РААС у дітей, хворих на ХХН

Пацієнтам з ХХН 3а і 3б ст. (n=7) призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом або фозиноприлом з розрахунку 0,1-0,2 мг/кг на добу. Як і у пацієнтів з ХХН 1-2 ст., лікування дітям з ВВРНС з ХХН 3а і 3б ст. призначалось індивідуально з поступовим збільшенням доз препаратів. Монотерапія ІАПФ у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст., із ВВРНС ґрунтувалась на наявності протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль. Вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим потенційний ризик гіперкаліємії, стали підставою для розрахункової дози ІАПФ 0,1-0,2 мг/кг на добу у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст. Два пацієнти зі стенозом a.renalis крім ІАПФ отримували моксонідин 0,2 мг/добу.

У пацієнтів з ХХН 1ст. до призначення лікування вміст ЦсС дорівнював  $0,81 \pm 0,004$  мг/л, РЕА -  $46,3 \pm 4,54$  мг/24 год., а САК -  $1,63 \pm 0,24$

мг/ммоль. Дані наведені в таблиці 7.2. Індивідуальний аналіз отриманих даних продемонстрував, що максимальні значення РЕА (126 мг/24 год.) і САК (5,9 мг/ммоль) визначались у пацієнтів з гіпоплазією нирок. У пацієнтів з одnobічним та двобічним МСР III ступеня, агенезією нирки, та іншими нозологіями РЕА не перевищував 86,8 мг/24 год., а САК – 3,8 мг/ммоль відповідно.

Таблиця 7.2

**Динаміка ЦсС, рШКФц, РЕА, САК і СК під впливом ренопротекторної терапії у дітей з ВВРНС та ХХН 1 ст.**

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік		5 років	
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (F.J.Hoek)	94,9±0,5 [90,2-100,03] p <sup>^</sup> <0,001	96,1±0,8 [89,1-105,7] p <sup>^</sup> <0,001	100,0±1,4 [92,5-121,2] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>°</sup> <0,05	102,8±2,0 [87,0-129,6] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>°</sup> <0,01
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (M.Zappitelli)	97,2±0,6 [91,8-103,1] p <sup>^</sup> <0,001 p <sup>1</sup> <0,01	98,6±1,0 [90,6-109,7] p <sup>^</sup> <0,001	103,1±1,7 [94,4-128,0] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>&lt;</sup> 0,01 p <sup>°</sup> <0,05	106,3±2,6 [88,2-138,0] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>°</sup> <0,01
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (Cystatin C-based equation (2012))	86,01±0,4 [82,2-90,2]	87,01±0,7 [81,3-94,8]	90,2±1,2 [84,1-107,1]	p* <sup>&lt;</sup> 0,01 p <sup>°</sup> <0,05	92,4±1,8 [79,6-113,7]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>°</sup> <0,01
ЦсС, мг/л	0,81±0,004 [0,77-0,85]	0,8±0,006 [0,73-0,86]	0,77±0,009 [0,64-0,83]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>°</sup> <0,01	0,75±0,013 [0,6-0,88]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>°</sup> <0,001
РЕА, мг/24 год.	46,3±4,54 [31-126]	30,1±2,8 [14,2-73] p* <sup>&lt;</sup> 0,01	24,5±1,7 [4,8-41]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001	27,2±1,6 [3,8-37]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001
САК, мг/ммоль	1,63±0,24 [0,77-5,9]	1,2±0,14 [0,64-3,5]	1,0±0,12 [0,57-3,2]	p* <sup>&lt;</sup> 0,05	1,3±0,13 [0,7-3,4]	
СК, ммоль/л	4,2±0,07 [3,5-5,0]	4,27±0,08 [3,5-5,2]	4,31±0,08 [3,7-5,3]		4,33±0,09 [3,6-5,5]	

*Примітки:* p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні з до лікування; p<sup>°</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з 3 місяцями лікування; p<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з рШКФц (Cystatin C-based equation (2012)); p<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з рШКФц (F.J.Hoek).

Рівень СК до призначення ренопротекторної терапії дорівнював

4,2±0,07 ммоль/л, що узгоджувалось з рекомендаціями Настанов KDIGO: не пропонуйте антагоніст РААС людям із ХХН рутинно, якщо до його призначення концентрація СК перевищує 5,0 ммоль/л.

Через 3 місяці ренопротекторної терапії еналаприлом у пацієнтів з ХХН 1ст. достовірно знизився РЕА в 1,5 рази ( $p<0,01$ ), а динаміка САК набула позитивної тенденції до зниження. Зберігався функціональний стан нирок, що відобразилось у вмісті ЦсС. Безпека призначення ІАПФ у пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1ст. відобразилась у рівні СК, який через 3 місяці ренопротекторної терапії становив 4,27±0,08 ммоль/л. Через 1 рік призначення антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН 1ст. відмічалось достовірне зниження РЕА в 1,9 рази ( $p<0,001$ ) і САК в 1,6 рази ( $p<0,05$ ) у порівнянні з вихідними даними. Рівень ЦсС через 1 рік ренопротекторної терапії становив 0,77±0,009 мг/л, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих до лікування ( $p<0,001$ ), і через 3 місяці застосування еналаприлу ( $p<0,01$ ). Застосування ІАПФ негативно не відобразилось на рівні СК, рівень якого через 1 рік лікування в середньому дорівнював 4,31±0,08 ммоль/л. 5-річний досвід застосування ренопротекторної терапії у пацієнтів з ВВРНС і ХХН 1 ст. продемонстрував, що монотерапія ІАПФ достовірно нормалізувала РЕА до рівня 27,2±1,6мг/24год., знизивши його в 1,7 рази у порівнянні з початковими даними ( $p<0,001$ ). Вміст ЦсС в сироватці крові пацієнтів з ХХН 1ст. через 5 років ренопротекторної терапії дорівнював 0,75±0,013 мг/л і достовірно відрізнявся від даних, отриманих до лікування і через 3 місяці призначеної терапії ( $p<0,001$ ). Вміст СК через 5 років призначеної ренопротекторної терапії достовірно не відрізнявся від попередніх показників і дорівнював 4,33±0,09 ммоль/л.

Цікавою виявилась динаміка ШКФ, яка розраховувалась на підставі ЦсС за трьома рівняннями. Так, до лікування рШКФц, визначена за рівнянням F.J.Ноек склала 94,9±0,5 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>, що достовірно було нижче рШКФц, визначеної за рівнянням M.Zappitelli (97,2±0,6 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ) і достовірно перевищувало рШКФц, отриману за рівнянням Cystatin C-based

equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF ( $86,01 \pm 0,4$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ). Через 3 місяці ренопротекторної терапії рШКФц, визначена за трьома рівняннями, достовірно не відрізнялась від початкових значень. При цьому найнижчі значення рШКФц реєструвались при використанні рівняння Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF ( $87,01 \pm 0,7$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ), і достовірно відрізнялись від аналогічного показника, отриманого при розрахунку за рівнянням M.Zappitelli ( $p < 0,001$ ) і за рівнянням F.J.Ноек ( $p < 0,001$ ). Через 1 рік ренопротекторної терапії достовірно покращувалась функція нирок – в середньому на 4-5 мл/хв/ $1.73\text{м}^2$  збільшилась рШКФц за всіма рівняннями не тільки порівняно з початковими даними ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ), але і з результатами, отриманими через 3 місяці лікування ІАПФ ( $p < 0,05$ ). Через 5 років ренопротекторної терапії рШКФц також достовірно перебільшувала вихідні значення ( $p < 0,001$ ) і результати, отримані через 3 місяці ( $p < 0,01$ ) лікування ІАПФ за всіма трьома рівняннями. Проте, порівняльний аналіз отриманих результатів продемонстрував, що найнижчі показники рШКФц через 5 років монотерапії ІАПФ реєструвались за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF -  $92,4 \pm 1,8$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ , що достовірно відрізнялось від рШКФц, отриманої за рівнянням F.J.Ноек ( $102,8 \pm 2,0$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ) і рШКФц, розрахованої за рівнянням M.Zappitelli ( $106,3 \pm 2,6$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ). Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF штучно занижує показники ШКФ і переводить пацієнтів на більш низький рівень функціонального стану нирок. Отримані дані, ще раз підкреслюють доцільність застосування рівнянь M.Zappitelli і F.J.Ноек для визначення функціонального стану нирок, перебігу захворювання та ефективності і безпеки ренопротекторної терапії, особливо на ранніх стадіях ХХН у дітей. Крім того, раннє призначення ренопротекції дозволило сповільнити прогресування ХХН 1 ст. у 96,4% хворих, що відобразилось не тільки у збереженні, але і у покращенні функціонального стану нирок і нормалізації РЕА та САК.

У пацієнтів з ХХН 2 ст. до призначення лікування вміст ЦсС дорівнював  $1,02 \pm 0,014$  мг/л, РЕА -  $64,1 \pm 6,0$  мг/24 год., а САК -  $2,24 \pm 0,44$  мг/ммоль. Дані наведені в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

**Динаміка ЦсС, рШКФц, РЕА, САК і СК під впливом ренопротекторної терапії у дітей з ВВРНС та ХХН 2 ст.**

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	p	5 років	p
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (F.J.Hoek)	74,5±1,1 [61,5-88,0] p <sup>^</sup> <0,001	77,7±1,5 [61,0-96,1] p <sup>^</sup> <0,01	82,1±1,4 [66,2-98,7] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,05	85,0±2,1 [58,4-108,8] p <sup>^</sup> <0,01	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,01
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (M.Zappitelli)	74,2±1,2 [60,2-89,4] p <sup>^</sup> <0,01	77,8±1,6 [59,6-98,6] p <sup>^</sup> <0,01	82,7±1,5 [65,1-101,6] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,05	85,9±2,3 [56,9-113,4] p <sup>^</sup> <0,01	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,01
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (Cystatin C- based equation (2012))	69,4±0,9 [58,7-80,5]	72,0±1,2 [58,3-87,0]	75,6±1,1 [62,3-89,1]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,05	77,9±1,7 [56,2-97,2]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,01
ЦсС, мг/л	1,02±0,014 [0,87-1,22]	0,98±0,017 [0,8-1,23]	0,93±0,015 [0,78-1,14]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,05	0,9±0,023 [0,71-1,28]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,01
РЕА, мг/24 год.	64,1±6,0 [38-183]	35,3±5,2 [27-152] p* <sup>&lt;</sup> 0,001	30,7±2,7 [4,8-69]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001	28,1±1,6 [3-41]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001
САК, мг/ммоль	2,24±0,44 [0,7-11,3]	1,57±0,21 [0,63-5,8]	1,32±0,1 [0,7-3,0]	p* <sup>&lt;</sup> 0,05	1,37±0,12 [0,77-3,6]	
СК, ммоль/л	4,57± 0,06 [3,5-4,9]	4,61± 0,06 [3,8-5,3]	4,63± 0,07 [3,6-5,4]		4,69± 0,06 [3,9-5,4]	

*Примітки:* p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні з до лікування; p<sup>o</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з 3 місяцями лікування; p<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з рШКФц (Cystatin C-based equation (2012)).

Індивідуальний аналіз початкових даних продемонстрував, що максимальні значення РЕА (183 мг/24 год.) і САК (11,3 мг/ммоль) реєструвались у пацієнтів з двобічним МСР III ступеня, двобічним уретерогідронефрозом і гіпоплазією нирок. Рівень СК до призначення ренопротекторної терапії дорівнював  $4,57 \pm 0,06$  ммоль/л.

Через 3 місяці ренопротекторної терапії еналаприлом у пацієнтів з ХХН 2 ст. достовірно знизився РЕА в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ), а динаміка САК, як і у пацієнтів з ХХН 1 ст., набула позитивної тенденції до зниження. Зберігався також функціональний стан нирок, що відобразилось у вмісті ЦсС і рівні ШКФ. Рівень СК через 3 місяці ренопротекторної терапії становив  $4,61 \pm 0,06$  ммоль/л. Через 1 рік призначення антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН 2 ст. відмічалось достовірне зниження РЕА в 2 рази ( $p < 0,001$ ) і САК в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з вихідними даними. Сироватковий рівень ЦсС через 1 рік ренопротекторної терапії становив  $0,93 \pm 0,015$  мг/л, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих до лікування ( $p < 0,001$ ), і через 3 місяці застосування еналаприлу ( $p < 0,05$ ). Застосування ІАПФ негативно не відобразилось на рівні СК. Через 1 рік ренопротекторної терапії рівень СК дорівнював  $4,63 \pm 0,07$  ммоль/л. Через 5 років застосування еналаприлу у пацієнтів з ВВРНС і ХХН 2 ст. РЕА становив  $28,1 \pm 1,6$  мг/24 год. і достовірно відрізнявся від початкових даних ( $p < 0,001$ ), а САК дорівнював  $1,37 \pm 0,12$  мг/ммоль.

Вміст ЦсС в сироватці крові пацієнтів з ХХН 2 ст. через 5 років ренопротекторної терапії дорівнював  $0,9 \pm 0,023$  мг/л і достовірно відрізнявся від даних, отриманих до лікування ( $p < 0,001$ ), і через 3 місяці призначеної терапії ( $p < 0,01$ ). Вміст СК через 5 років призначеної ренопротекторної терапії достовірно не відрізнявся від попередніх показників і дорівнював  $4,69 \pm 0,06$  ммоль/л.

ШКФ, розрахована на підставі ЦсС, до лікування за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF дорівнювала  $69,4 \pm 0,9$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup> і достовірно була нижче рШКФц, визначеної за рівнянням



F.J.Hoek ( $74,5 \pm 1,1$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ) і за рівнянням M.Zappitelli ( $74,2 \pm 1,2$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,01$ ). Через 3 місяці ренопротекторної терапії рШКФц, визначена за трьома рівняннями, достовірно не відрізнялась від початкових значень. При цьому найнижчі значення рШКФц реєструвались при використанні рівняння Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF ( $72,0 \pm 1,2$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ), і достовірно відрізнялись від аналогічного показника, отриманого при розрахунку за рівнянням M.Zappitelli ( $p < 0,01$ ) і за рівнянням F.J.Hoek ( $p < 0,01$ ). Через 1 рік ренопротекторної терапії достовірно покращувалась функція нирок – в середньому на  $4-8$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$  збільшилась рШКФц за всіма рівняннями не тільки порівняно з початковими даними ( $p < 0,001$ ), але і з результатами, отриманими через 3 місяці лікування ІАПФ ( $p < 0,05$ ). Через 5 років ренопротекторної терапії рШКФц також достовірно перебільшувала вихідні значення ( $p < 0,001$ ) і результати, отримані через 3 місяці ( $p < 0,01$ ) лікування ІАПФ за всіма трьома рівняннями. Проте, порівняльний аналіз отриманих результатів продемонстрував, що найнижчі показники рШКФц через 5 років монотерапії ІАПФ реєструвались за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF -  $77,9 \pm 1,7$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ , що достовірно відрізнялось від рШКФц, отриманої за рівнянням F.J.Hoek ( $85,0 \pm 2,1$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,01$ ) і рШКФц, розрахованої за рівнянням M.Zappitelli ( $85,9 \pm 2,3$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,01$ ).

Призначення ренопротекції дозволило сповільнити прогресування ХХН 2 ст. у  $82,4\%$  хворих, що відобразилось у даної категорії пацієнтів у покращенні або збереженні функціонального стану нирок, РЕА та САК.

У пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) до призначення лікування вміст ЦсС дорівнював  $1,79 \pm 0,14$  мг/л, РЕА –  $126,1 \pm 9,5$  мг/24 год., а САК –  $4,03 \pm 1,22$  мг/ммоль. Дані наведені в таблиці 7.4.

рШКФц до призначення антиРААС терапії за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF дорівнювала  $41,1 \pm 3,1$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$  і достовірно не відрізнялась від рШКФц, визначеної за

рівнянням F.J.Ноек ( $40,6\pm 3,6$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>), і за рівнянням M.Zappitelli ( $38,4\pm 3,7$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>).

Таблиця 7.4

**Динаміка ЦсС, рШКФц, РЕА, САК і СК під впливом  
ренопротекторної терапії у дітей з ВВРНС та ХХН 3 ст. (За і 3б)**

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	5 років
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (F.J.Ноек)	40,6±3,6 [30,2-54,3]	42,9±4,4 [32,5-61,5]	45,9±5,7 [34,7-72,2]	40,3±5,5 [27,6-63,8]
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (M.Zappitelli)	38,4±3,7 [28,2-52,5]	40,8±4,5 [30,5-60,2]	43,8±5,9 [32,6-71,7]	38,2±5,6 [25,7-62,6]
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (Cystatin C-based equation (2012))	41,1±3,1 [32,2-52,7]	43,1±3,7 [34,2-58,7]	45,6±4,8 [36,1-67,6]	40,9±4,6 [29,9-60,6]
ЦсС, мг/л	1,79±0,14 [1,37-2,33]	1,7±0,15 [1,22-2,18]	1,6±0,15 [1,05-2,06]	1,8±0,2 [1,18-2,52]
РЕА, мг/24 год.	126,1±9,5 [87,3-150]	97,7±14,1 [38,4-131,5]	85,3±11,9 [36,0-114,7] p* < 0,05	82,8±9,7 [41,7-106,2] p* < 0,01
САК, мг/ммоль	4,03±1,22 [1,8-9,9]	2,69±0,7 [1,3-5,9]	2,4±0,47 [1,1-4,2]	2,53±0,35 [1,47-3,8]
СК, ммоль/л	4,62±0,18 [3,8-5,0]	4,74±0,21 [4,1-5,5]	4,68±0,26 [4,0-5,7]	4,88±0,18 [4,3-5,5]

*Примітка:* p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні з до лікування.

Через 3 місяці ренопротекторної терапії у пацієнтів з ХХН 3 ст. (За і 3б) РЕА знизився в 1,3 рази, через рік становив  $85,3\pm 11,9$  мг/24 год. ( $p < 0,05$ ), а через 5 років застосування ІАПФ -  $82,8\pm 9,7$  мг/24 год. відповідно ( $p < 0,01$ ). В той же час, не дивлячись на зменшення рівня САК в 1,5 рази через 3 місяці лікування, не отримано достовірної різниці порівняно з початковими даними, в тому числі і через 1, і 5 років лікування ІАПФ.

Через 3 місяці лікування ІАПФ рШКФц за всіма трьома рівняннями не відрізнялась від початкових значень, а через рік відмічена позитивна

тенденція до покращення функціонального стану нирок пацієнтів з ХХН 3 ст., але достовірної різниці у порівнянні з вихідними даними і через 3 місяці антиРААС терапії не отримано. Через 5 років ренопротекторної терапії рШКФц за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –НКФ дорівнювала  $40,9 \pm 4,6$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$  і достовірно не відрізнялась від рШКФц, визначеної за рівнянням F.J.Ноек ( $40,3 \pm 5,5$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ) і за рівнянням M.Zappitelli ( $38,2 \pm 5,6$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ).

Детальний аналіз динаміки рШКФц продемонстрував, що через 1 рік ренопротекторної терапії 1 пацієнт з ХХН 3а ст. мав рШКФц  $>60$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ , що відповідає діапазону значень ХХН 2 ст. 1 пацієнт з ХХН 3а ст. за значеннями рШКФц залишався в межах своєї підстадії, а 5 пацієнтів з ХХН 3б ст. набули позитивної тенденції в динаміці рШКФц, але залишились в межах своєї підстадії. Через 5 років ренопротекторної терапії тільки у 3-х із 7 пацієнтів вдалося загальмувати прогресування ХХН. Таким чином, 5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 42,9% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

Динаміка сироваткового рівня ЦсС, як маркеру функціонального стану нирок, протягом 5-річного періоду ренопротекторної терапії у дітей з ВВРНС і ХХН 3 ст. (3а і 3б), відповідала динаміці ШКФ.

Рівень СК до призначення ренопротекторної терапії у пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) становив  $4,62 \pm 0,18$  ммоль/л. Довготривале застосування ІАПФ тільки у 1 пацієнта з ХХН 3б ст. відобразилось на рівні СК, який через 3 місяці лікування сягнув верхньої межі норми ( $5,5$  ммоль/л), через 1 рік лікування становив  $5,7$  ммоль/л, що стало підставою для переведення пацієнта з дози  $0,2$  мг/кг на добу фозиноприла на дозування  $0,1$  мг/кг на добу і додати в комплекс лікувальних заходів калієвий біндер ПСН. Через 5 років ренопротекторної терапії фозиноприлом в дозі  $0,1$  мг/кг вміст СК пацієнта з ХХН 3б ст. не перевищував верхньої межі норми. 6 пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) протягом всього періоду лікування мали вміст СК в межах референтних значень, що дозволяло довготривало використовувати ІАПФ, без корекції

доза, або відміни терапії.

Під впливом лікування ІАПФ АТ у пацієнтів з АГ нормалізувався. У 3 пацієнтів на фоні лікування еналаприлом відмічалось зниження АТ нижче фізіологічних значень, що потребувало зменшення дози препарату. Застосування ІАПФ у дітей, хворих на ХХН 1-3 ст., негативно не впливало на показники ехокардіографічного та електрокардіографічного обстеження, навпаки - підтримувало показники серцевої діяльності на фізіологічному рівні. Відновлення і збереження функції нирок позитивно вплинуло на загальне самопочуття пацієнтів. У них підвищилась рухова активність покращився сон, поліпшились результати навчання у школі.

Клінічні Практичні Настанови KDIGO 2012 щодо визначення та контролю ХХН рекомендують використання БРА або ІАПФ у дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та РЕА >300 мг/24 год. або протеїнурією >500 мг/24 год. (1 В) [227]. Таким чином, антиРААС препарати, як вказують сучасні рекомендації – є основними медикаментозними засобами, які застосовуються для покращення ниркового прогнозу у протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії 0,5 г/добу в якості основної мети антипротеїнуричної терапії. Тим не менше, ми запропонували алгоритм призначення антагоністів РААС дітям з ВВРНС і ХХН 1-3 ст.(3а і 3b), керуючись наступними критеріями: протеїнурія, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г /добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль. Ефективність і безпеку призначеної терапії оцінювали за динамікою ШКФ, АТ, рівня сироваткового ЦсС, РЕА, САК і рівня СК.

Тривале застосування ІАПФ дозволяє зменшити РЕА і САК, або ліквідувати мікроальбумінурію, покращити або відновити фільтраційну функцію нирок у дітей з ВВРНС і ХХН 1-3 ст.(3а і 3b).

Терапія ІАПФ у дітей з ВВРНС при ХХН 1-2 ст. дозволяє досягти щорічного збільшення ШКФ, а також сприяє збереженню фільтраційної функції нирок у пацієнтів з ХХН 3 ст.(3а і 3b), і як наслідок, зупиняє зниження або відновлює ШКФ.

5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з 1 ст., у 82,4% хворих з 2 ст. і у 42,9% хворих з 3 ст. (3а і 3б). У пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1-3 ст. (3а і 3б) анти-РААС-терапія довела ренопротекторну ефективність і безпеку.

## **7.2 Рання ренопротекція у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок, з іншими етіологічними чинниками**

Виявлення ранніх ознак ураження нирок диктує на необхідність їх додаткової медикаментозної корекції з метою зниження ризику прогресування ниркової недостатності, розвитку серцево-судинних ускладнень і покращення прогнозу [42, 48]. Важливою умовою ефективною ренопротекції є пригнічення надлишкової активності РААС, яка бере безпосередню участь в розвитку та прогресуванні ХХН [9]. У зв'язку з цим в комплексне лікування необхідно включати ІАПФ, яким притаманні виражені нефропротекторні властивості. Ренопротекторний ефект ІАПФ пояснюється як їх гіпотензивною дією, так і здатністю знижувати тонус еферентної артеріоли, що сприяє зменшенню внутрішньоклубочкового тиску. Знижуючи внутрішньоклубочковий тиск ІАПФ зменшують протеїнурію, яка є визнаним фактором ризику прогресування ХХН [10, 11, 48, 73].

Нами оцінено вплив 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б) у 65 дітей з ХТІН, ХГН ГФ, ХГН ІСС, ПХН, СКХ, нефрокальцинозом і синдромом Фанконі на підставі вивчення динаміки ШКФ, рівня ЦсС, ДП, РЕА, САК і рівня СК. Нозологічна структура і стадії ХХН наведені у таблиці 7.5.

Ренопротекторна терапія пацієнтам призначалась з урахуванням ШКФ, РЕА, САК і ДП, і відповідно запропонованому алгоритму застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН (див.рис. 7.1) [11].

Таблиця 7.5

**Нозологічна структура і стадії ХХН 1-3 ст. (3а і 3б) у дітей**

Нозологія	Кількість пацієнтів, абс.			
	ХХН 1 ст.	ХХН 2 ст.	ХХН 3 ст.	
			ХХН 3а ст.	ХХН 3б ст.
ХТІН	3	7	6	2
ХГН ГФ	9			
ХГН ІСС	11			
ПХН	5	8	3	
СКХ	1	3		
Нефрокальциноз	2	2		
Синдром Фанконі		1	2	
Всього	31	21	11	2

Пацієнтам з ХХН 1 ст. (n=31) і ХХН 2 ст. (n=21) призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом з розрахунку 0,2-0,4 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. Вибір монотерапії ІАПФ у пацієнтів з ХХН 1-2 ст., обумовлений наявністю протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль.

Пацієнтам з ХХН 3а і 3б ст. призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом або фозиноприлом з розрахунку 0,1-0,2 мг/кг на добу. Як і у пацієнтів з ХХН 1-2 ст., лікування дітям з ХХН 3а і 3б ст. призначалось індивідуально з поступовим збільшенням доз препаратів. Монотерапія ІАПФ у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст. ґрунтувалась на наявності протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль.

Вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим потенційний ризик гіперкаліємії, стали підставою для розрахункової дози ІАПФ 0,1-0,2 мг/кг на добу у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст.

В процесі обстеження була визначено, що у 14 пацієнтів (21,5%) мала місце АГ, у 10 хворих(15,4%) – анемія. Крім антиРААС терапії при порушенні азотовидільної функції нирок пацієнти додатково отримували сорбенти у відповідних вікових дозах. Пацієнтам з анемією призначали β-еритропоетин підшкірно з стартового розрахунку 60 ОД/кг/тиждень у поєднанні з пероральними формами препаратів заліза з поступовим переходом від фази корекції до підтримуючої терапії у разі досягнення цільового рівня гемоглобіну.

Динамічне спостереження за хворими з ХХН 1 ст., які отримували монотерапію ІАПФ, показало, що вже через 3 місяці лікування виявлено зниження ДП з  $0,27 \pm 0,02$  г/добу до  $0,18 \pm 0,014$  г/добу ( $p < 0,001$ ), а через 1 рік антиРААС терапії до  $0,1 \pm 0,01$  г/добу ( $p < 0,001$ ). Дані наведені у таблиці 7.6.

Через 5 років ренопротекторної терапії ДП дорівнювала  $0,023 \pm 0,015$  г/добу і достовірно відрізнялась не тільки від початкових значень ( $p < 0,001$ ), але і від результатів, отриманих через 3 місяці і 1 рік застосування ІАПФ ( $p < 0,001$ ). РЕА до призначення лікування становив  $141,4 \pm 11,2$  мг/24 год. Індивідуальний аналіз показав, що найвищі показники РЕА (до 280,5 мг/24 год.) реєструвались у пацієнтів з ХТІН і ХГН ІСС. Через 3 місяці лікування ІАПФ РЕА знизився в 1,6 рази ( $p < 0,001$ ), а через рік застосування еналаприлу дорівнював  $63,1 \pm 4,5$  мг/24 год. ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Через 5 років ренопротекторної терапії РЕА дорівнював  $47,5 \pm 6,1$  мг/24 год. і достовірно відрізнявся від початкових значень ( $p < 0,001$ ) і результатів, отриманих через 3 місяці лікування ( $p < 0,001$ ) і через 1 рік ( $p < 0,05$ ). (рис. 7.2).

САК в добовій сечі під впливом ІАПФ поступово знижувалося, і через 3 місяці терапії дорівнювало  $1,74 \pm 0,23$  мг/ммоль ( $p < 0,05$ ), через 1 рік становило -  $1,38 \pm 0,13$  мг/ммоль ( $p < 0,001$ ), а через 5 років ренопротекторної терапії -  $1,43 \pm 0,16$  мг/ммоль ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 7.6

**Динаміка ЦсС, рШКФц, РЕА, САК, ДП і СК під впливом  
ренопротекторної терапії у дітей з ХХН 1 ст.**

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік		5 років	
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (F.J.Hoek)	104,3±2,4 [90,2-144,47] p <sup>^</sup> <0,001	107,3±1,7 [88,0-127,4] p <sup>^</sup> <0,001	110,5±1,9 [91,3-134,2] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>^</sup> <0,05	108,8±1,7 [84,9-123,2] p <sup>^</sup> <0,001	
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (M.Zappitelli)	108,0±2,9 [91,8-156,1] p <sup>^</sup> <0,001	111,5±2,0 [89,4-135,4] p <sup>^</sup> <0,001	115,3±2,2 [93,1-143,6] p <sup>^</sup> <0,001	p* <sup>^</sup> <0,05	113,4±1,9 [85,9-130,4] p <sup>^</sup> <0,001	
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (Cystatin C-based equation (2012))	93,6±1,9 [82,2-125,5]	96,0±1,4 [80,5-112,0]	98,5±1,5 [83,1-117,4]	p* <sup>^</sup> <0,05	97,2±1,4 [77,9-108,7]	
ЦсС, мг/л	0,74±0,013 [0,54-0,85]	0,72±0,011 [0,61-0,87]	0,7±0,013 [0,58-0,84]	p* <sup>^</sup> <0,05	0,71±0,012 [0,63-0,9]	
РЕА, мг/24 год.	141,4±11,2 [28-280,5]	89,7±7,7 [20-193] p* <sup>^</sup> <0,001	63,1±4,5 [27-129]	p* <sup>^</sup> <0,001 p <sup>^</sup> <0,01	47,5±6,1 [3-141]	p* <sup>^</sup> <0,001 p <sup>^</sup> <0,001 p <sup>^</sup> <0,05
САК, мг/ммоль	2,52±0,27 [1,3-7,4]	1,74±0,23 [0,77-5,9] p* <sup>^</sup> <0,05	1,38±0,13 [0,64-3,6]	p* <sup>^</sup> <0,001	1,43±0,16 [0,7-4,2]	p* <sup>^</sup> <0,001
ДП, г/добу	0,27±0,02 [0,033-0,43]	0,18±0,014 [0-0,32] p* <sup>^</sup> <0,001	0,1±0,01 [0-0,24]	p* <sup>^</sup> <0,001 p <sup>^</sup> <0,001	0,023±0,015 [0-0,33]	p* <sup>^</sup> <0,001 p <sup>^</sup> <0,001 p <sup>^</sup> <0,001
СК, ммоль/л	4,12±0,08 [3,4-5,1]	4,27±0,06 [3,6-5,0]	4,26±0,08 [3,5-5,3]		4,32±0,09 [3,6-5,7]	

*Примітки:* p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні з до лікування; p<sup>o</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з 3 місяцями лікування; p<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з 1 роком лікування p<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з рШКФц (Cystatin C-based equation (2012)).

Концентрація СК під час лікування не змінювалася у 29 хворих (93,5%), транзиторне підвищення зареєстровано у 2 пацієнтів. Випадків підвищення рівня СК до значень, які б вимагали відміни препарату, не відзначено.



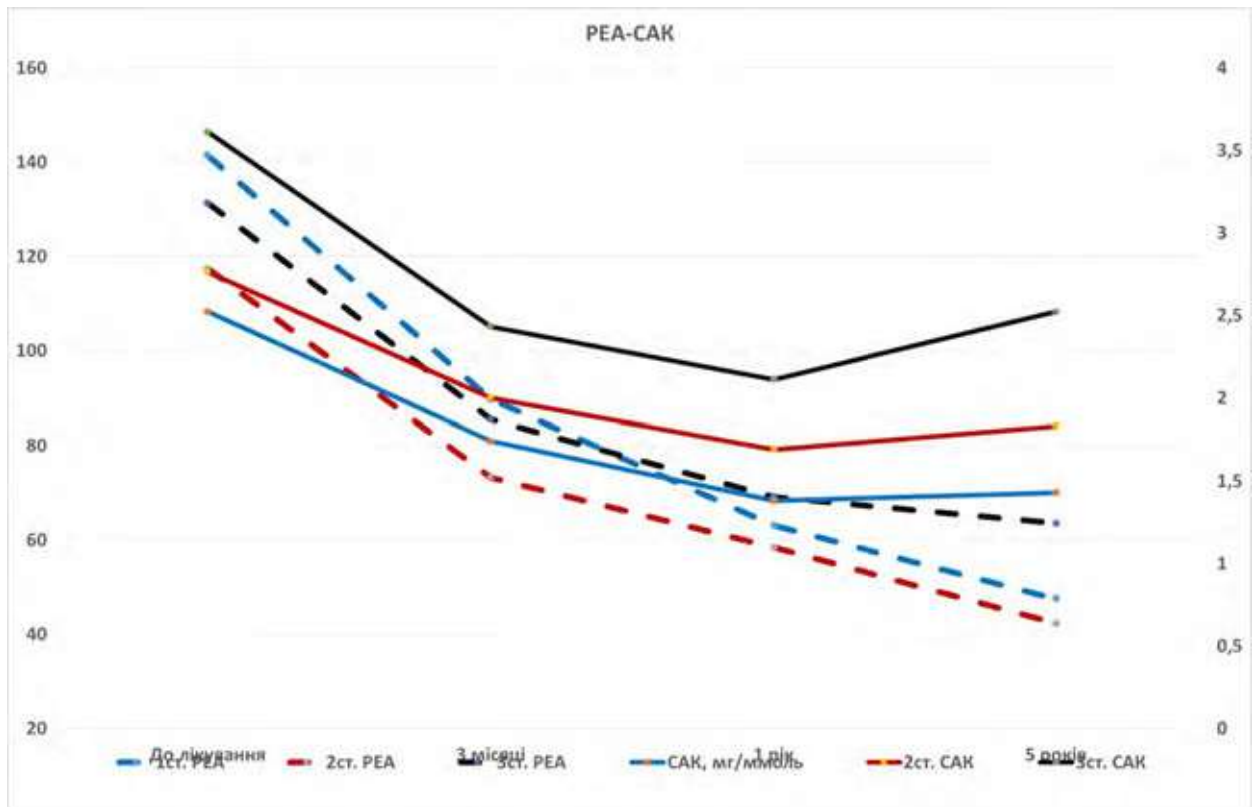


Рисунок 7.2. Динаміка РЕА і САК під впливом ренопротекторної терапії у дітей, хворих на ХХН 1-3 ст.

Під впливом лікування не відбувалося негативної динаміки функціонального стану нирок. Навпаки зі збільшенням рівня рШКФц показники азотовидільної функції нирок залишалися стабільними. Динаміка ЦсС, як чутливого і специфічного маркеру функції нирок, продемонструвала достовірне зниження значень даного показника через 1 рік лікування ІАПФ ( $p < 0,05$ ) до  $0,7 \pm 0,013$  мг/л і збереження функціонального стану нирок у переважної більшості хворих через 5 років ( $0,71 \pm 0,012$  мг/л) ренопротекторної терапії.

До лікування рШКФц, визначена за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, склала  $93,6 \pm 1,9$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$  і достовірно відрізнялась від рШКФц, визначеної за рівнянням F.J.Ноек ( $104,3 \pm 2,4$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ) і за рівнянням M.Zappitelli ( $108,0 \pm 2,9$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ). Дані наведені на рисунку 7.3. Через 3 місяці ренопротекторної терапії рШКФц, визначена за трьома рівняннями,

достовірно не відрізнялась від початкових значень. При цьому найнижчі значення рШКФц реєструвались при використанні рівняння Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF ( $96,0 \pm 1,4$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ), і достовірно відрізнялись від аналогічного показника, отриманого при розрахунку за рівняннями M.Zappitelli ( $p < 0,001$ ) і F.J.Ноек ( $p < 0,001$ ). Через 1 рік ренопротекторної терапії достовірно покращувалась функція нирок – в середньому на  $4-6$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$  збільшилась рШКФц за всіма рівняннями порівняно з початковими даними ( $p < 0,05$ ). Через 5 років ренопротекторної терапії рШКФц залишалась стабільною у переважній більшості хворих. Проте, порівняльний аналіз отриманих результатів продемонстрував, що найнижчі показники рШКФц через 5 років монотерапії ІАПФ реєструвались за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF -  $97,2 \pm 1,4$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ , що достовірно відрізнялось від рШКФц, отриманої за рівнянням F.J.Ноек ( $108,8 \pm 1,7$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ) і рШКФц, розрахованої за рівнянням M.Zappitelli ( $113,4 \pm 1,9$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ ). Отримані дані, ще раз підкреслюють доцільність застосування рівнянь M.Zappitelli і F.J.Ноек для визначення функціонального стану нирок, перебігу захворювання та ефективності і безпеки ренопротекторної терапії, особливо на ранніх стадіях ХХН у дітей.

В цілому сповільнення прогресування ХХН 1 ст. досягнуто у 87,1% хворих. Під впливом лікування ІАПФ АТ істотно не змінювався і залишався в межах фізіологічної норми у 90,3% хворих. У 9,7% пацієнтів на фоні лікування еналаприлом відмічалось зниження АТ нижче фізіологічних значень, що потребувало зменшення дози препарату.

Застосування ІАПФ при ХХН 1 ст. негативно не впливало на показники ехокардіографічного та електрокардіографічного обстеження, навпаки - підтримувало показники серцевої діяльності на фізіологічному рівні. Відновлення і збереження функції нирок позитивно вплинуло на загальне самопочуття пацієнтів. У них підвищилась рухова активність покращився сон, поліпшились результати навчання у школі.

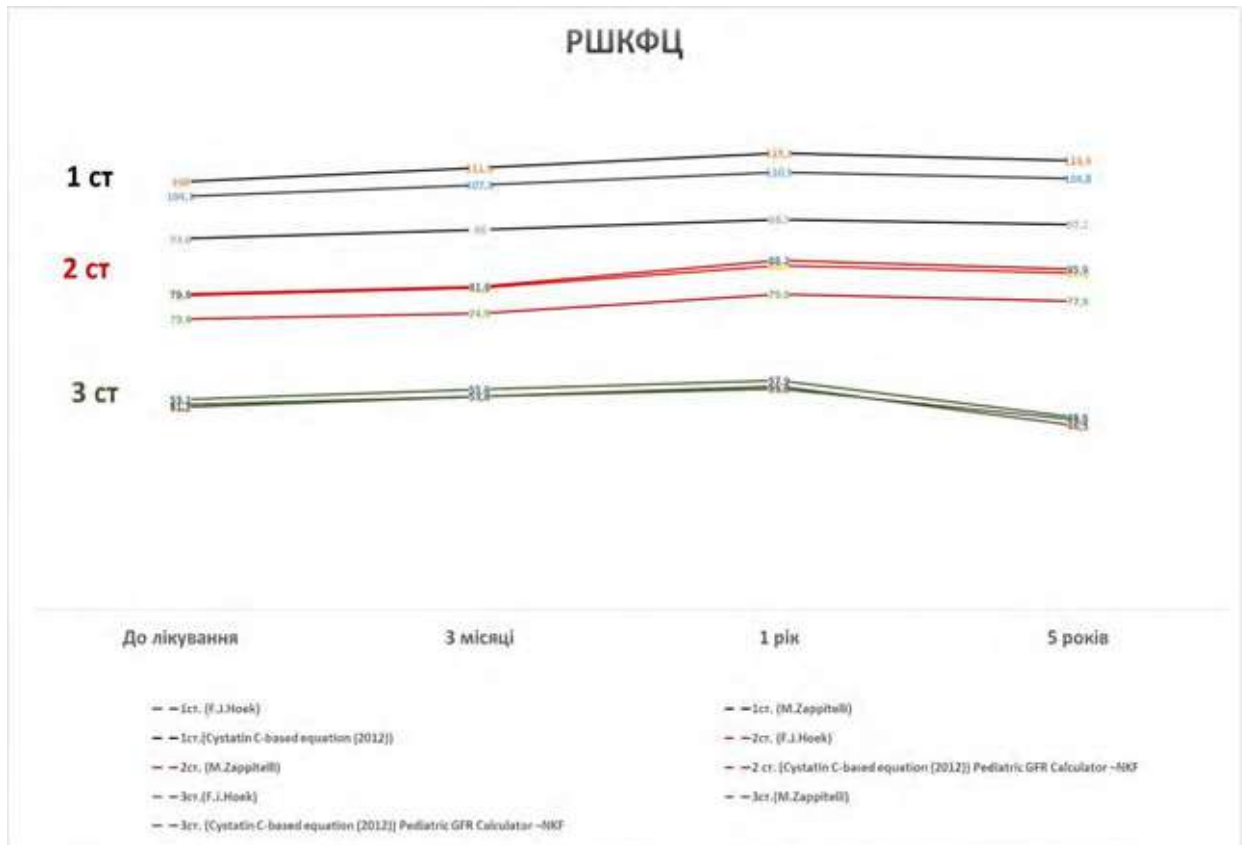


Рисунок 7.3 Динаміка рШКФЦ за рівняннями Cystatin C-based equation (2012), F.J.Hoek, M.Zappitelli у дітей з ХХН 1-3 ст. (3а і 3б)

Динаміка показників загального аналізу крові продемонструвала, що тривале застосування ІАПФ не викликало патологічних змін з боку показників загального аналізу крові у 93,5% пацієнтів. У 6,5% хворих відмічалось зниження рівня гемоглобіну, що вимагало введення в комплекс лікувальних заходів препаратів заліза.

При призначенні лікування у 1 хворого відмічались транзиторні побічні реакції. На фоні прийому еналаприлу у пацієнта зафіксована поява кашлю і сухості у ротовій порожнині. Призначення еналаприлу не викликало негативних змін з боку показників біохімічного аналізу крові, з боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту.

Динамічне спостереження за хворими з ХХН 2 ст., які отримували ІАПФ, показало, що вже через 3 місяці лікування виявлено зниження ДП з  $0,21 \pm 0,016$  г/добу до  $0,16 \pm 0,015$  г/добу ( $p < 0,05$ ), а через 1 рік антиРААС терапії до  $0,11 \pm 0,012$  г/добу ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Дані наведені у таблиці 7.7.

Таблиця 7.7

**Динаміка ЦсС, рШКФц, РЕА, САК, ДП і СК під впливом  
ренопротекторної терапії у дітей з ХХН 2 ст.**

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік		5 років	
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (F.J.Hoek)	79,4±1,6 [60,5-87,0] p <sup>^</sup> <0,01	81,2±1,9 [60,5-92,5] p <sup>^</sup> <0,01	86,9±1,9 [63,2-94,9] p <sup>^</sup> <0,01	p* <sup>&lt;</sup> 0,01 p <sup>o</sup> <0,05	84,9±2,4 [57,5-97,4] p <sup>^</sup> <0,05	
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (M.Zappitelli)	79,6±1,7 [60,2-89,4] p <sup>^</sup> <0,01	81,6±2,1 [59,0-94,4] p <sup>^</sup> <0,01	88,2±2,1 [61,9-97,2] p <sup>^</sup> <0,01	p* <sup>&lt;</sup> 0,01 p <sup>o</sup> <0,05	85,9±2,6 [55,9-100,1] p <sup>^</sup> <0,05	p* <sup>&lt;</sup> 0,05
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (Cystatin C-based equation (2012))	73,4±1,3 [58,7-80,5]	74,9±1,5 [57,9-84,1]	79,6±1,5 [60,1-86,0]	p* <sup>&lt;</sup> 0,01 p <sup>o</sup> <0,05	77,9±1,9 [55,4-88,0]	
ЦсС, мг/л	0,96±0,02 [0,87-1,22]	0,94±0,02 [0,83-1,24]	0,88±0,02 [0,81-1,19]	p* <sup>&lt;</sup> 0,01 p <sup>o</sup> <0,05	0,9±0,028 [0,79-1,3]	
РЕА, мг/24 год.	117,4±18,5 [35-348]	73,2±9,2 [18-173] p* <sup>&lt;</sup> 0,05	58,4±5,6 [20-115]	p* <sup>&lt;</sup> 0,01	42,3±4,3 [12-85]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,01 p <sup>1</sup> <0,05
САК, мг/ммоль	2,76±0,5 [1,7-10,6]	2,0±0,44 [0,7-8,2]	1,69±0,17 [0,64-3,6]	p* <sup>&lt;</sup> 0,05	1,83±0,3 [0,7-5,8]	
ДП, г/добу	0,21±0,016 [0,033-0,31]	0,16±0,015 [0-0,25] p* <sup>&lt;</sup> 0,05	0,11±0,012 [0,033-0,23]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,01	0,062±0,018 [0-0,3]	p* <sup>&lt;</sup> 0,001 p <sup>o</sup> <0,001 p <sup>1</sup> <0,05
СК, ммоль/л	4,22±0,1 [3,4-5,2]	4,36±0,11 [3,6-5,5]	4,28±0,14 [3,3-5,7]		4,42±0,13 [3,5-5,7]	

*Примітки:* p\* – достовірність розбіжностей у порівнянні з до лікування; p<sup>o</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з 3 місяцями лікування; p<sup>1</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з 1 роком лікування; p<sup>^</sup> – достовірність розбіжностей у порівнянні з рШКФц (Cystatin C-based equation (2012)).

Через 5 років ренопротекторної терапії ДП дорівнювала 0,062±0,018 г/добу і достовірно відрізнялась не тільки від початкових значень (p<0,001), але і від результатів, отриманих через 3 місяці (p<0,001) і 1 рік застосування ІАПФ (p<0,05). РЕА до призначення лікування у дітей, хворих на ХХН 2 ст., становив 117,4±18,5 мг/24 год. Індивідуальний аналіз показав, що найвищі показники РЕА (до 348 мг/24 год.) реєструвались у пацієнтів з ХТІН. Через 3 місяці лікування ІАПФ РЕА знизився в 1,6 рази (p<0,05), а через рік

застосування еналаприлу дорівнював  $58,4 \pm 5,6$  мг/24 год. ( $p < 0,01$ ).

Через 5 років ренопротекторної терапії РЕА дорівнював  $42,3 \pm 4,3$  мг/24 год. і достовірно відрізнявся від початкових значень ( $p < 0,001$ ) і результатів, отриманих через 3 місяці лікування ( $p < 0,01$ ) і через 1 рік ( $p < 0,05$ ). САК в добовій сечі під впливом ІАПФ поступово знижувалося, і через 3 місяці терапії дорівнювало  $2,0 \pm 0,44$  мг/ммоль, через 1 рік -  $1,69 \pm 0,17$  мг/ммоль ( $p < 0,05$ ), а через 5 років ренопротекторної терапії -  $1,83 \pm 0,3$  мг/ммоль.

Концентрація СК під час лікування не змінювалася у 19 хворих (90,5%), транзиторне підвищення до 5,7 ммоль/л зареєстровано у 2 пацієнтів (9,5%) через 1 рік і 5 років ренопротекторної терапії, що вимагало зменшення дози еналаприлу з 0,2 мг/кг до 0,1 мг/кг на добу.

Під впливом ренопротекції відмічалась позитивна динаміка функціонального стану нирок у дітей, хворих на ХХН 2 ст. Рівень ЦсС до призначення лікування становив  $0,96 \pm 0,02$  мг/л, через 3 місяці застосування ІАПФ зберігався на рівні  $0,94 \pm 0,02$  мг/л, а через 1 рік антиРААС терапії дорівнював  $0,88 \pm 0,02$  мг/л і достовірно відрізнявся від попередніх результатів ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Через 5 років лікування ІАПФ сироватковий рівень ЦсС дорівнював  $0,9 \pm 0,028$  мг/л.

До лікування рШКФц, визначена за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, склала  $73,4 \pm 1,3$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup> і достовірно відрізнялась від рШКФц, визначеної за рівнянням F.J.Ноєк ( $79,4 \pm 1,6$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) і за рівнянням M.Zappitelli ( $79,6 \pm 1,7$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Через 3 місяці ренопротекторної терапії рШКФц, визначена за трьома рівняннями, достовірно не відрізнялась від початкових значень. При цьому найнижчі значення рШКФц реєструвались при використанні рівняння Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF ( $74,9 \pm 1,5$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>), і достовірно відрізнялись від аналогічного показника, отриманого при розрахунку за рівняннями M.Zappitelli ( $p < 0,01$ ) і F.J.Ноєк ( $p < 0,01$ ). Через 1 рік ренопротекторної терапії достовірно покращувалась функція нирок – в середньому на 6-8 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>

збільшилась рШКФц за всіма рівняннями порівняно з початковими даними ( $p < 0,01$ ) і через 3 місяці лікування ( $p < 0,05$ ). Через 5 років ренопротекторної терапії рШКФц залишалась стабільною у переважної більшості хворих. Проте, порівняльний аналіз отриманих результатів продемонстрував, що найнижчі показники рШКФц через 5 років монотерапії ІАПФ реєструвались за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF -  $77,9 \pm 1,9$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ , що достовірно відрізнялось від рШКФц, отриманої за рівнянням F.J.Hoek ( $84,9 \pm 2,4$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,05$ ) і рШКФц, розрахованої за рівнянням M.Zappitelli ( $85,9 \pm 2,6$  мл/хв/ $1.73\text{м}^2$ ,  $p < 0,05$ ). рШКФц, визначена за рівнянням M.Zappitelli, через 5 років ренопротекторної терапії достовірно перевищувала результати, отримані до лікування ( $p < 0,05$ ).

В цілому сповільнення прогресування ХХН 2 ст. досягнуто у 71,4% хворих. На фоні лікування ІАПФ АТ знаходився в межах вікових референтних значень у 95,2% хворих. У 1 пацієнта (4,8%) відмічалось зниження АТ нижче фізіологічних значень, що потребувало зменшення дози препарату. Застосування ІАПФ при ХХН 2 ст. негативно не впливало на показники ехокардіографічного та електрокардіографічного обстеження, навпаки - підтримувало показники серцевої діяльності на фізіологічному рівні. Відновлення і збереження функції нирок позитивно вплинуло на загальне самопочуття пацієнтів. У них підвищилась рухова активність покращився сон, поліпшились результати навчання у школі.

Динаміка показників загального аналізу крові продемонструвала, що тривале застосування ІАПФ не викликало патологічних змін з боку показників загального аналізу крові у 90,5% пацієнтів. У 9,5% хворих відмічалось зниження рівня гемоглобіну, що є результатом не стільки застосування антиРААС терапії, а проявом і ускладненням ХХН, яке посилюється за мірою зниження функціонального стану нирок і вимагає введення в комплекс лікувальних заходів препаратів заліза, а за певними показами і епо-терапії [66, 67, 412]. Призначення еналаприлу не викликало негативних змін з боку показників біохімічного аналізу крові, з боку серцево-

судинної системи і шлунково-кишкового тракту.

Динамічне спостереження за хворими з ХХН 3 ст. (3а і 3б), які отримували ІАПФ, показало, що вже через 3 місяці лікування виявлено зниження ДП з  $0,26 \pm 0,037$  г/добу до  $0,16 \pm 0,03$  г/добу ( $p < 0,05$ ), а через 1 рік антиРААС терапії до  $0,12 \pm 0,04$  г/добу ( $p < 0,05$ ). Дані наведені у таблиці 7.8.

Таблиця 7.8

**Динаміка ЦсС, рШКФц, РЕА, САК, ДП і СК під впливом  
ренопротекторної терапії у дітей з ХХН 3 ст. (3а і 3б)**

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	5 років
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (F.J.Ноек)	$53,1 \pm 2,5$ [30,0-59,4]	$55,6 \pm 2,7$ [32,7-63,8]	$57,9 \pm 3,5$ [34,3-75,2]	$48,5 \pm 3,9$ [14,8-60,5]
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (M.Zappitelli)	$51,2 \pm 2,6$ [28,1-57,9]	$53,9 \pm 2,8$ [30,7-62,6]	$56,4 \pm 3,7$ [32,2-75,1]	$46,5 \pm 3,9$ [14,2-59,0]
рШКФц, мл/хв/1.73м <sup>2</sup> (Cystatin C-based equation (2012))	$51,7 \pm 2,2$ [32,0-57,0]	$53,8 \pm 2,3$ [34,4-60,6]	$55,8 \pm 2,9$ [35,7-70,0]	$47,9 \pm 3,4$ [18,6-57,9]
ЦсС, мг/л	$1,4 \pm 0,09$ [1,26-2,34]	$1,34 \pm 0,08$ [1,18-2,17]	$1,29 \pm 0,09$ [1,01-2,08]	$1,52 \pm 0,25$ [1,24-4,2]
РЕА, мг/24 год.	$131,3 \pm 22,6$ [38-300]	$85,4 \pm 16,5$ [27-218]	$69,1 \pm 11,3$ [25-156] $p^* < 0,05$	$63,5 \pm 28,9$ [17-351] $p^* < 0,05$
САК, мг/ммоль	$3,61 \pm 0,81$ [1,2-10,6]	$2,43 \pm 0,57$ [0,8-7,4]	$2,11 \pm 0,38$ [1,4-5,8]	$2,52 \pm 0,45$ [1,0-6,2]
ДП, г/добу	$0,26 \pm 0,037$ [0,033-0,47]	$0,16 \pm 0,03$ [0-0,35] $p^* < 0,05$	$0,12 \pm 0,04$ [0,033-0,5] $p^* < 0,05$	$0,073 \pm 0,045$ [0-0,53] $p^* < 0,01$
СК, ммоль/л	$4,53 \pm 0,12$ [3,5-4,9]	$4,72 \pm 0,14$ [3,9-5,5]	$4,58 \pm 0,12$ [4,1-5,5]	$4,49 \pm 0,15$ [4,0-5,7]

*Примітка:*  $p^*$  – достовірність розбіжностей у порівнянні з до лікування.

Через 5 років ренопротекторної терапії ДП дорівнювала  $0,073 \pm 0,045$  г/добу і достовірно відрізнялась від початкових значень ( $p < 0,01$ ).

РЕА до призначення лікування у дітей, хворих на ХХН 3 ст. (3а і 3б) становив  $131,3 \pm 22,6$  мг/24 год. Індивідуальний аналіз показав, що найвищі показники РЕА (до 300 мг/24 год.) реєструвались у пацієнтів з ХТІН. Через 3 місяці лікування ІАПФ РЕА знизився в 1,5 рази, а через рік застосування еналаприлу дорівнював  $69,1 \pm 11,3$  мг/24 год. ( $p < 0,05$ ). Через 5 років ренопротекторної терапії РЕА дорівнював  $63,5 \pm 28,9$  мг/24 год. і достовірно відрізнявся від початкових значень ( $p < 0,05$ ). САК в добовій сечі під впливом ІАПФ поступово знижувалося, і через 3 місяці терапії дорівнювало  $2,43 \pm 0,57$  мг/ммоль, через 1 рік -  $2,11 \pm 0,38$  мг/ммоль, а через 5 років ренопротекторної терапії -  $2,52 \pm 0,45$  мг/ммоль, але достовірної різниці між результатами не отримано.

Концентрація СК знаходилась в межах референтних значень протягом першого року лікування ІАПФ у всіх пацієнтів. У 2 пацієнтів (15,4%) між першим і п'ятим роком антиРААС терапії виникали епізоди гіперкаліємії легкого ступеня (до 5,7 ммоль/л), що потребувало введення в комплекс лікувальних заходів калієвого біндеру – ПСН, не тільки для корекції електролітного розладу, але і для продовження ефективної ренопротекції.

Рівень ЦсС у дітей, хворих на ХХН 3 ст. (3а і 3б), до призначення лікування становив  $1,4 \pm 0,09$  мг/л, через 3 місяці застосування ІАПФ -  $1,34 \pm 0,08$  мг/л, а через 1 рік антиРААС терапії дорівнював  $1,29 \pm 0,09$  мг/л. Через 5 років лікування ІАПФ сироватковий рівень ЦсС дорівнював  $1,52 \pm 0,25$  мг/л.

У дітей, хворих на ХХН 3 ст. (3а і 3б), до лікування рШКФц, визначена за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, склала  $51,7 \pm 2,2$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup> і достовірно не відрізнялась від рШКФц, визначеної за рівнянням F.J.Ноек і за рівнянням M.Zappitelli на відміну від значень, отриманих у дітей, хворих на ХХН 1-2 ст., у яких до призначення антиРААС терапії, через 3 місяці, 1 рік і 5 років лікування найнижчі показники рШКФц реєструвались за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF. Через 3 місяці ренопротекторної



терапії рШКФц, визначена за трьома рівняннями, достовірно не відрізнялась від початкових значень. Через 1 рік ренопротекторної терапії відмічалась позитивна тенденція до покращення функціонального стану нирок, але достовірної різниці у порівнянні рШКФц за всіма рівняннями з вихідними даними і результатами, отриманими через 3 місяці застосування ІАПФ не отримано. Через 5 років ренопротекторної терапії рШКФц за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –НКФ склала -  $47,9 \pm 3,4$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>, і достовірно не відрізнялась від рШКФц, отриманої за рівнянням F.J.Hoeck ( $48,5 \pm 3,9$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>) і рШКФц, розрахованої за рівнянням M.Zappitelli ( $46,5 \pm 3,9$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup>).

В цілому сповільнення прогресування ХХН 3 ст. (3а і 3б) у дітей, досягнуто у 30,8% хворих. Протягом 5-річного періоду антиРААС терапії 4 пацієнти залишились в стадії 3а, 6 пацієнтів перейшли із стадії 3а в 3б, 2 пацієнта із стадії 3 б - в 4 ст. і 1 пацієнт в ТСНН.

На фоні лікування ІАПФ АТ знаходився в межах вікових референтних значень у всіх пацієнтів. Застосування ІАПФ при ХХН 3 ст. негативно не впливало на показники ехокардіографічного та електрокардіографічного обстеження. Динаміка показників загального аналізу крові відображала не стільки вплив антиРААС терапії, а скільки прогресуючий дефіцит еритропоєтину і заліза, що паралельно корегувалось відповідними препаратами. Призначення еналаприлу не викликало негативних змін з боку показників біохімічного аналізу крові, з боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту.

Динамічне спостереження за хворими на амбулаторному етапі здійснювалось за загальноприйнятою схемою. Особлива увага приділялась контролю АТ, результатам загального аналізу сечі, РЕА, САК і ДП, контролю показникам загального і біохімічного аналізу крові, а також переносимості і безпеці призначеної терапії.

Наш власний досвід, а також результати досліджень закордонних колег, дозволяють рекомендувати ІАПФ для лікування дітей з

прогресуючими захворюваннями нирок.

Нами розроблено алгоритм призначення ренопротекторної терапії. Під час розробки алгоритму призначення антиРААС терапії дітям з ХХН 1-3 ст. враховувались результати лабораторного обстеження, ШКФ, РЕА, САК, ДП, вік пацієнтів, можливі ускладнення і побічні реакції.

Слід відмітити, що зниження функції нирок вимагає зменшення дози препаратів у відповідності з їх кліренсом, а для антагоністів РААС перехід на медикаменти, які мають переважно позанирковий шлях виведення, або зміну на інші групи антигіпертензивних препаратів.

Істотних відмінностей у виникненні побічної дії перерахованих заходів у порівнянні з дорослими пацієнтами нами не встановлено. Діти легше переносили антигіпертензивний ефект ІАПФ. Відомо, що досягнення антипротейнуричного і антисклеротичного ефекту потребує застосування більш високих доз препаратів, ніж для досягнення антигіпертензивного ефекту. Разом з тим, продовжується накопичення знань в лікуванні ХХН в педіатрії. Необхідним є подальше проведення рандомізованих багатоцентрових досліджень.

5-річний досвід застосування ренопротекції у 69 дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з 1 ст., у 82,4% хворих з 2 ст. і у 42,9% хворих з 3 ст. (3а і 3b).

5-річний досвід застосування антиРААС терапії з у 65 дітей з ХТІН, ХГН ГФ, ХГН ІСС, ПХН, СКХ, нефрокальцинозом і синдромом Фанконі дозволив сповільнити прогресування ХХН 1 ст. у 87,1% хворих, ХХН 2 ст. – у 71,4% хворих, ХХН 3 ст. (3а і 3b) – у 30,8% хворих.

Раннє призначення ренопротекції у дітей з у 134 дітей з ХХН 1-3 ст. (3а і 3b) дозволив сповільнити прогресування ХХН у 91,5% хворих з 1 ст., у 78,2 хворих з 2 ст. і у 35% хворих з 3 ст. (3а і 3b).

У пацієнтів з ХХН 1-3 ст.(3а і 3b) анти-РААС-терапія довела ренопротекторну ефективність і безпеку.

### 7.3 Статус вітаміну Д у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок

Порушення мінерального метаболізму у пацієнтів, хворих на ХХН, займають позиції лідера серед факторів, які збільшують смертність, значно випереджаючи анемію і неадекватний діаліз [307, 326]. Одним із поширених варіантів порушення мінерального обміну при ХХН є ВГПТ.

Гіперсекреція ПТГ є наслідком комбінованого впливу падінь рівней  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитріола) і кальцію (Ca), а також підвищення фосфатів сироватки (P), кожен з яких діє за своїм механізмом, стимулюючи ріст паращитоподібних залоз і вироблення ПТГ.

Рівень Д-гормону — кальцитріолу — може знижуватися вже на 2-й стадії ХХН, коли Ca і P плазми ще не змінені [57, 226, 229]. Зниження обумовлено зменшенням синтезу і активності 1 альфа-гідроксилази внаслідок поступового зменшення залишкової паренхіми нирок в процесі прогресування ХХН, дії гіперфосфатемії, гіперурикемії, ацидозу і деяких сполук, які накопичуються при уремії. Певний вплив здійснює поширений в популяції дефіцит  $25(\text{OH})\text{D}_3$  — субстрата, з якого синтезується кальцитріол. До ХХН-специфічних причин падіння рівня кальцитріолу відносяться протеїнурія (втрата  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -зв'язуючого протеїну — DBP) і низька чутливість шкіри до ультрафіолету. Вплив кальцитріолу на тканини і органи, в тому числі паращитоподібні залози, здійснюється шляхом активації розташованих в них вітамін-Д-рецепторів. Кальцитріол має прямий інгібуючий ефект на паращитоподібні залози через супресію мРНК ПТГ на рівні транскрипції гену. Кальцитріол впливає на секрецію ПТГ також непрямим шляхом, підвищуючи рівень Ca сироватки за рахунок посиленої адсорбції в кишківнику [1].

Ступінь активації вітамін-Д-рецепторів для організму перевершує за своїм значенням рамки ВГПТ. Знижений рівень кальцитріолу веде до зниження активації вітамін-Д-рецепторів, розташованих практично у всіх тканинах і органах, включаючи кишківник, нирки, кістки, імунні клітини,

шкіру, серце і мозок, що викликає різноманітні функціональні і морфологічні порушення, які спостерігаються як при ВГПТ, так і у хворих з ХХН без зниження ШКФ. Навпаки, активація вітамін-Д-рецепторів метаболітами вітаміну Д здатна запобігти або значно зменшити негативні наслідки ХХН і знизити швидкість втрати ниркової паренхіми. Класична дія активаторів вітамін-Д-рецепторів передбачає пряму стимуляцію вітамін-Д-рецепторів на клітинах парацитоподібних залоз і зниження продукції ПТГ.

Дефіцит вітаміну Д та його активних метаболітів напряму пов'язаний з атеросклерозом, ендотеліальною дисфункцією і розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ХХН [56, 57, 322]. В дослідженнях здорової дорослої популяції нутриційний дефіцит вітаміну Д асоціюється з підвищеним рівнем медіаторів запалення, пов'язаних з атеросклерозом, таких як тканинні металлопротеїнази 2 і 9, С-реактивний білок. Нівелювання дефіциту вітаміну Д призводить до зниження рівня цих маркерів. Активація вітамін-Д-рецепторів суттєво знижує синтез індукторів кальцифікації, таких як колаген I типу, кістковий морфогенний протеїн (BMP2) та ін. [89, 395], і підвищує синтез інгібіторів кальцифікації, включаючи матрикс-гла-протеїн (MGP), фетуїн А, остеопонтин і колаген IV типу [25]. Кальцитріол знижує синтез інтерферону гамма, який є важливим компонентом включення макрофагів в патогенез атеросклеротичного ураження.

Кілька експериментальних робіт показали, що активація вітамін-Д-рецепторів діє як прямий негативний ендокринний регулятор РААС, пригнічуючи гени, відповідальні за синтез реніну і ангиотензину II, що, в свою чергу, нормалізує рівень АТ і розміри серця [32]. Зниження агрегації тромбоцитів і підвищення рівня антикоагулянта тромбоспондину під впливом активації вітамін-Д-рецепторів, а також модулювання експресії інгібітора активатора плазміногену (PAI-I) в ендотеліальних клітинах зменшують ризик ССЗ.

Плейотропні ефекти вітамін-Д-рецепторів, включаючи протизапальні, антипроліферативні і регулюючі РААС, можуть пояснити ренопротективну

дію активаторів вітамін-Д-рецепторів [119]. Пригнічення синтезу цитокінів і покращення структури і функції подоцитів сприяє зменшенню протеїнурії [32, 124, 275].

На превеликий жаль в нашій країні оцінка статусу вітаміну Д у дітей при ХХН і засоби медикаментозної корекції, враховуючи обмежений спектр активаторів вітамін-Д-рецепторів, представлені поодинокими науковими працями, що стало підставою для оцінки рівня 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові пацієнтів з ХХН 1-5 ст.

Досліджено статус вітаміну Д у 45 дітей, хворих на ХХН 1-5 ст. АГ зареєстрована у 37,8% пацієнтів, гіпопротеїнемія з гіпоальбумінемією мала місце у 35,6% пацієнтів, анемія – у 42,2% пацієнтів відповідно. Легкий ступінь ацидозу зареєстровано у 28,9% пацієнтів, середній ступінь у 33,3% пацієнтів, тяжкий ступінь у 11,1% пацієнтів. Нормальні показники КОС визначались у 26,7% пацієнтів. Екскреція білка в добовій сечі до 0,5 г відмічена у 35,6% пацієнтів, від 0,5 до 1,0 г/добу – у 28,9% пацієнтів, >1,0 г/добу – у 13,3% пацієнтів. У 6,7% пацієнтів з ТСНН водовидільна функція була відсутня.

Діагностика МКП 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 і з включенням пацієнтів з ХХН 1 ст. [226, 229]. 24 пацієнта (53,3%) на момент дослідження отримували активатор вітамін-Д-рецепторів альфакальцидол 0,25–0,75 мкг на добу.

Достатній рівень 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові (>75 нмоль/л) визначався у 6,7% пацієнтів з ХХН (рис. 7.4).

В групу пацієнтів, з достатнім рівнем 25(ОН)Д<sub>3</sub> увійшли 2 пацієнта з ХХН 2 ст., і 1 пацієнт з ХХН 4 ст., які на момент обстеження мали цільове значення ПТГ і отримували 0,25-0,5 мкг альфакальцидола щоденно. Недостатність вітаміну Д (50-75 нмоль/л) реєструвалась у 13 пацієнтів

(28,9%). Серед них 46,1% – пацієнти з ХХН 1 ст., які до і на момент обстеження не отримували препарати вітаміну Д у зв'язку з відсутністю ВГПТ. Дефіцит вітаміну Д (<50 нмоль/л) мав місце у 29 пацієнтів (64,4%). Серед них 13 (44,8%) пацієнтів мали рівень 25(ОН)Д<sub>3</sub> <25 нмоль/л.



Рисунок 7.4. Розподіл пацієнтів з ХХН за рівнем 25(ОН)Д<sub>3</sub>

У більшості пацієнтів з ХХН 1 ст. (75%) рівень 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові перевищував 50 нмоль/л. В середньому вміст 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові пацієнтів з ХХН 1 ст. становив  $46,51 \pm 3,81$  нмоль/л у порівнянні з пацієнтами з ХХН 3 і 5 ст., у яких вміст 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові в 1,5 раза був нижчим і склав відповідно  $29,19 \pm 4,86$  нмоль/л і  $31,5 \pm 4,87$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХХН 2 і 4 ст. отримані настільки різноманітні результати, що на нашу думку з урахуванням невеликої вибірки досліджуваних пацієнтів було б не коректно представляти середнє значення 25(ОН)Д<sub>3</sub> в цих групах. Виражений дефіцит 25(ОН)Д<sub>3</sub> (<25 нмоль/л) зареєстровано у 13 пацієнтів (28,9%). В цю групу увійшли пацієнти з ХХН 3 ст. з ВГПТ до призначення активних метаболітів вітаміну Д<sub>3</sub> і ХХН 5 ст. з рівнем ПТГ, який перевищував цільові значення в 5-6 разів (максимальний рівень ПТГ дорівнював 1900 пг/мл) і, які не отримували адекватні дози вітаміну Д через гіперфосфатемію. Також в цю групу увійшли 4 дитини з катастрофічно низьким рівнем 25(ОН)Д<sub>3</sub> – 1,038–3,366 нмоль/л. Це 3 пацієнта з ХХН 2 ст.

ХГН ЗФ з рівнем ПТГ, який не перевищував 70 пг/мл, які протягом тривалого попереднього періоду отримували глюкокортикостероїди і цитостатики. Патогенетична терапія ХГН не підкріплювалась систематичним прийомом вітаміну Д. Безумовно високі дози глюкокортикостероїдів, а також тривалий прийом цих препаратів викликає порушення мінерального обміну та остеопороз. Дія глюкокортикостероїдів на вітамін Д-залежний метаболізм кальцію включає прямий інгібіторний ефект на опосередковані вітаміном Д всмоктування кальцію в кишківнику і мобілізацію кісткових мінералів, а також підвищення чутливості кісткових клітин до  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  за рахунок або стабілізації рецепторів  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , або збільшення спорідненості, або числа цих рецепторів. У хворих, які протягом тривалого часу отримують глюкокортикостероїди, концентрація  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  і  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сироватці крові знижується. Також не слід забувати, щодо причин падіння рівня кальцитріолу і кальцидіолу відноситься протеїнурія (втрата  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -зв'язуючого протеїну — DBP). Один пацієнт з ТСНН з множинними вродженими вадами розвитку мав рівень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  – 1,038 нмоль/л. Кожний сеанс ГД і міждіалізний період у даного хворого супроводжувались появою клоніко-тонічних судом, що розцінювалось неврологами, як прояв епісиндрому.

Таблиця 7.9

**Розподіл пацієнтів за стадіями ХХН і рівнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$**

Стадія ХХН	Кількість пацієнтів (абс.)			
	Вміст $25(\text{OH})\text{D}_3$			
	>75нмоль/л	50-75 нмоль/л	<50 нмоль/л	<25 нмоль/л
1 ст.		6	2	
2 ст.	2	2		3
3 ст.		2	6	5
4 ст.	1	3	2	1
5 ст.			6	4

11 (84,6%) пацієнтів з ХХН 3 ст. мали рівень  $25(\text{ОН})\text{D}_3 < 50$  нмоль/л. Це пацієнти з вперше виявленим ВГПТ, які не отримували до моменту обстеження препарати вітаміну  $\text{D}_3$ .

У пацієнтів з ХХН 4 ст. отримані наступні результати: у одного пацієнта рівень  $25(\text{ОН})\text{D}_3$  в сироватці крові становив  $>75$  нмоль/л; недостатність вітаміну  $\text{D}$  (50-75 нмоль/л) зафіксована у 3 пацієнтів з цільовим рівнем ПТГ на момент обстеження (не перевищував 110 пг/мл) і, які отримували 0,5 мкг альфакальцидола щоденно; дефіцит вітаміну  $\text{D}$  ( $<50$  нмоль/л) реєструвався у 3 пацієнтів (у одного  $<25$  нмоль/л), у яких рівень ПТГ перевищував цільові значення в 3–6 разів (макс. 635 пг/мл) і, які отримували 0,25 мкг альфакальцидола щоденно, що стало підставою для підвищення дози активного метаболіту вітаміну  $\text{D}_3$  до 0,75 мкг на добу.

Проведений кореляційний аналіз продемонстрував наступні результати. Між рівнем  $25(\text{ОН})\text{D}_3$  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  $25(\text{ОН})\text{D}_3$  в сироватці крові (рис.7.5).

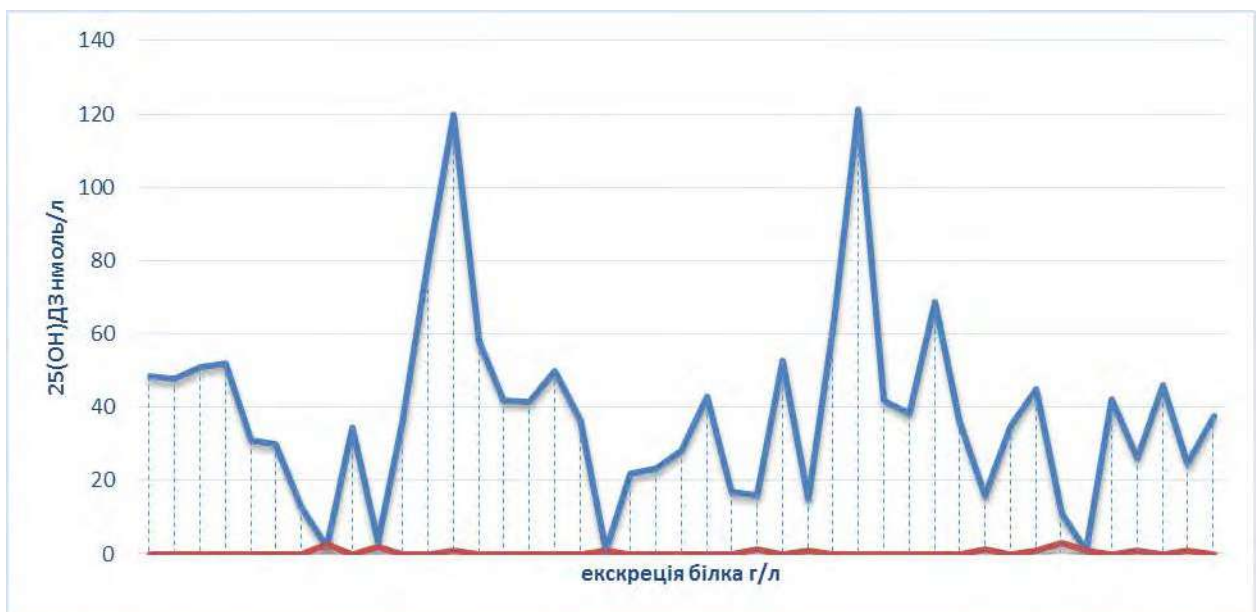


Рисунок 7.5. Графік кореляційної залежності між рівнем  $25(\text{ОН})\text{D}_3$  і екскрецією білка з сечею



Висока пряма кореляційна залежність ( $r=0,76$ ) визначена між рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> і рівнем загального білка (рис.7.6). Середній зворотній ступінь зв'язку ( $r=-0,35$ ) визначено між рівнем ПТГ і вмістом 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові – чим вищий рівень ПТГ, тим нижчий вміст 25(OH)D<sub>3</sub> (рис.7.7). Виключенням при індивідуальному аналізі стали 3 пацієнта з ХХН 2 ст. ХГН 3Ф з рівнем ПТГ, який не перевищував 70 пг/мл, які мали наднизькі значення 25(OH)D<sub>3</sub>.

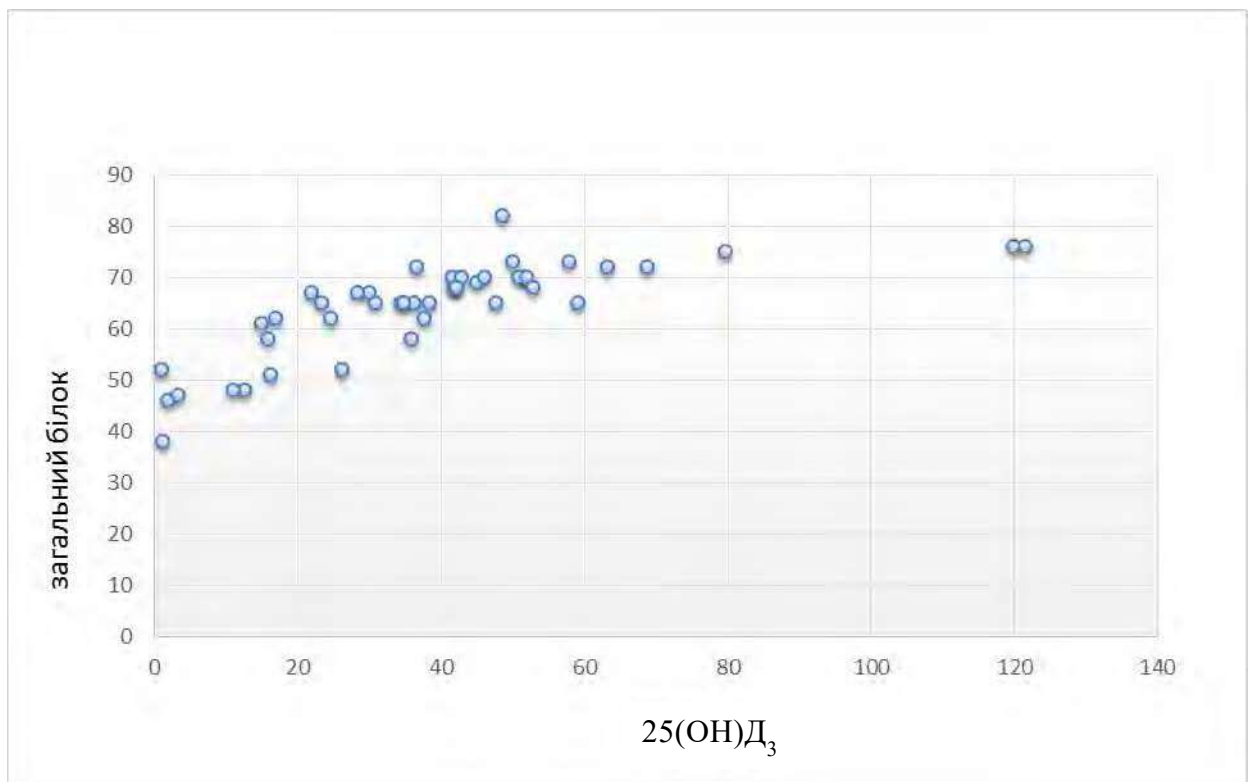


Рисунок 7.6. Графік кореляційної залежності між рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> і загального білка в сироватці крові пацієнтів з ХХН

Таким чином, на сучасному етапі спостерігається значна еволюція знань про вітамін Д, уточнені метаболічні шляхи і нові рецепторно опосередковані механізми дії, в тому числі і при ХХН [116, 218, 282, 331, 332]. Становлення життєвих програм розвитку в умовах зниженої інсоляції, відсутність прихильності до здорового способу життя, порушення дієтичних рекомендацій, недостатність рівня щоденного фізичного навантаження, наявність шкідливих звичок, які деформують вітамінний баланс, недостатня система інформованості пацієнтів та їх батьків про наслідки порушення

фосфорно–кальцієвого обміну приводить до дефіциту вітаміну Д на ранніх стадіях ХХН з наступним приєднанням ВГПТ, гіперфосфатемії, а також до обмеження рухової активності і зниження якості життя пацієнтів.

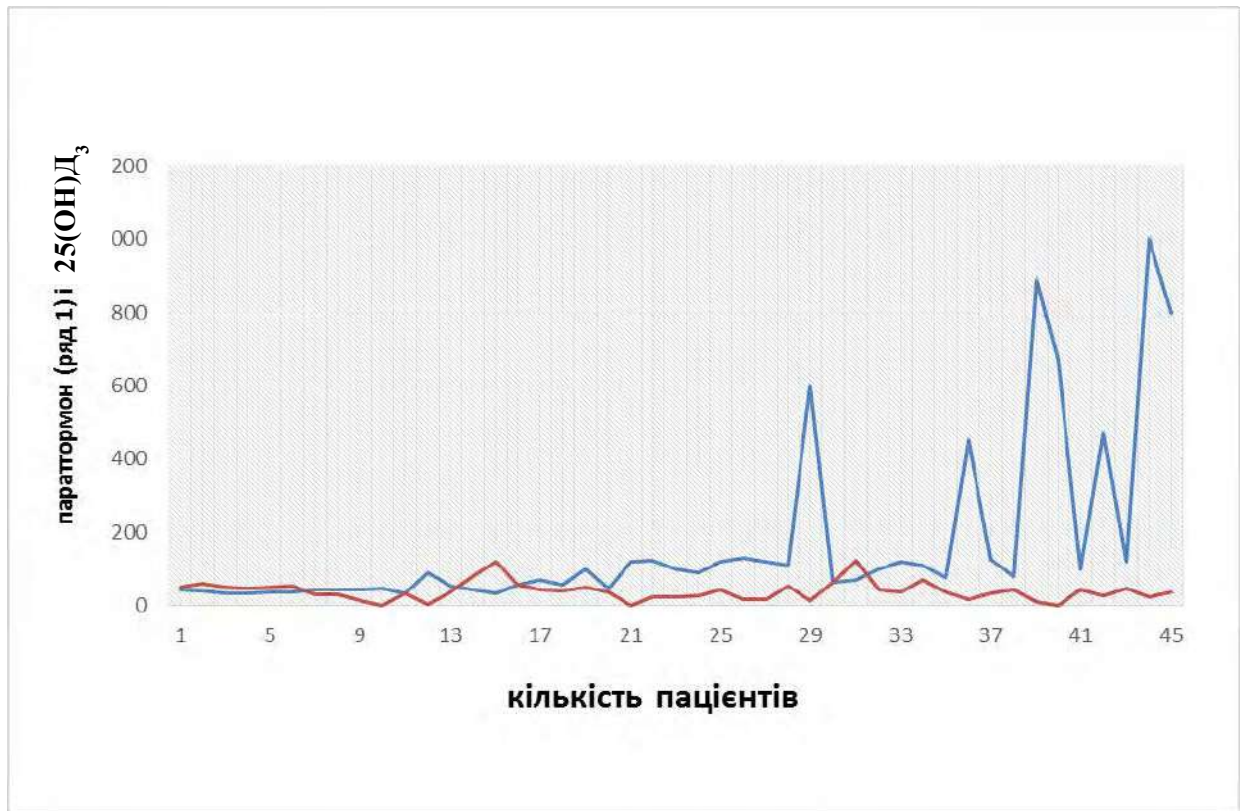


Рисунок 7.7. Графік кореляційної залежності між рівнем 25(ОН)Д<sub>3</sub> і паратгормоном

Тому призначення активаторів вітамін-Д-рецепторів на ранніх стадіях ХХН не тільки підтримує статус вітаміну Д, а також сприяє уповільненню прогресування нефросклерозу і подовженню тривалості життя пацієнтів.

Отримані результати продемонстрували, що достатній рівень 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові (>75 нмоль/л) реєструвався у 6,7% пацієнтів з ХХН. Недостатність вітаміну Д (50-75 нмоль/л) визначалась у 28,9% пацієнтів. Дефіцит вітаміну Д (<50 нмоль/л) мав місце у 64,4% пацієнтів.

У пацієнтів з ХХН 2 ст., ХГН 3Ф реєструвались наднизькі значення 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові, що диктує необхідність призначення активаторів вітамін-Д-рецепторів, починаючи з дебюту захворювання і продовжуючи прийом вітаміну Д на етапі підтримуючої терапії.

Отримані результати диктують на необхідність включення в комплекс лікування пацієнтів з ХХН 1–2 ст. навіть за відсутності ВГПТ активаторів вітамін-Д-рецепторів з метою підтримання рівня і запобігання розвитку дефіциту 25(ОН)Д<sub>3</sub>.

Висока пряма кореляційна залежність ( $r=0,76$ ) виявлена між рівнем 25(ОН)Д<sub>3</sub> і рівнем загального білка. Середній зворотній ступінь зв'язку ( $r=-0,35$ ) виявлено між рівнем ПТГ і вмістом 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові, і рівнем екскреції білка з сечею і 25(ОН)Д<sub>3</sub> ( $r=-0,46$ ).

Таким чином, 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 протягом 5-річного періоду дозволило 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).

Список робіт, надрукованих за даним розділом дисертації:

1. Иванов ДД, Кушніренко 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. Кушніренко СВ. Особенности лечения ренальной остеодистрофии у детей з хронічною нирковою недостатністю. Український журнал нефрології та діалізу.2006;1:14-7.
3. Кушніренко 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).*
4. Кушніренко СВ. Ренопротекція у дітей з хронічною хворобою нирок. Український журнал нефрології та діалізу.2008;3:20-6.

5. 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).*
6. Кушниренко СВ. Сосудистые препараты в нефрологии. Фармакологический практикум. Почки. Нирки. Kidney. 2013;2:47-50.
7. Кушниренко СВ, Иванов 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).*
8. Кушниренко СВ. Гіперфосфатемія: ускладнення зниження функції нирок і ліміт для ренопротекції. Почки. Нирки. Kidney.2020;1:57-64.
9. Кушниренко СВ. Вплив ранньої ренопротекції на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;2:12-6.
10. Кушниренко СВ. Современные подходы к диагностике и лечению анемии у детей с хронической болезнью почек. Здоров'я України.2014;7:34-5.
11. Кушниренко СВ. Эритропоэтин-стимулирующие агенты в лечении анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Здоров'я України. 2015;1(2):30-1.
12. Кушниренко 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.
13. Кушниренко 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.
14. 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).*

15. Кушниренко 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.

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

17. 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).*

## РОЗДІЛ 8

### МЕНЕДЖМЕНТ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Хронічна гіперкаліємія є одним із ускладнень ХХН, яке часто зустрічається, віщує поганий прогноз і потребує ретельного лікування нефрологом. Сучасні стратегії, спрямовані на профілактику і лікування гіперкаліємії, як і раніше не є оптимальними, про що свідчить відносно висока поширеність гіперкаліємії у пацієнтів, які знаходяться в умовах стабільної нефрологічної допомоги, і навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень, де краще лікування і моніторинг є обов'язковими [96, 108, 170, 190].

Вперше проаналізовано частоту гіперкаліємії за рівнем ШКФ у дітей, хворих на ХХН 1-5 ст. Запропоновано поетапний підхід при гіперкаліємії у дітей, хворих на ХХН з досвідом застосування калієвого біндеру ПСН.

У 300 зразках крові дітей, хворих на ХХН 1-5 ст., після виключення псевдодетермінант гіперкаліємії визначали рівень СК [63]. Для інтерпретації результатів використовували наступну градацію: СК < 5,0 ммоль/л; СК 5,0-5,4 ммоль/л; СК 5,5-5,9 ммоль/л; СК 6,0-6,4 ммоль/л; СК ≥ 6,5 ммоль/л. Дані наведені в таблиці 8.1. Визначення гіперкаліємії варіює. СК > 5,0 ммоль/л вказує на дисбаланс калію. Для визначення ступеня тяжкості застосовуються порогові значення, такі як: легкий ( $K^+ = 5,5-5,9$  ммоль/л), середній ( $K^+ = 6,0-6,4$  ммоль/л), тяжкий ( $K^+ \geq 6,5$  ммоль/л).

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), керуючись Європейськими пороговими значеннями, визначили 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.

Таблиця 8.1

**Рівень СК у пацієнтів із ХХН 1-5 ст. (абс./%)**

ХХН	<5,0 ммоль/л	5,0-5,4 ммоль/л	5,5-5,9 ммоль/л	6,0-6,4 ммоль	$\geq 6,5$ ммоль/л
ХХН 1 ст. (N=85) абс./%	65/76,5	12/14,1	7/8,2	1/1,2	-
ХХН 2 ст. (N=85) абс./%	51/60	20/23,5	9/10,6	3/3,5	2/2,4
ХХН 3 ст. (N=57) абс./%	30/52,6	13/22,8	8/14,0	3/5,3	3/5,3
ХХН 4 ст. (N=26) абс./%	7/26,9	6/23,1	5/19,2	2/7,7	6/23,1
ХХН 5 ст. (N=47) абс./%	7/14,9	9/19,2	12/25,5	12/25,5	7/14,9
Всього, абс.	160	60	41	21	18

Детальний аналіз вмісту СК залежно від рівня ШКФ продемонстрував, що рівень СК < 5,0 ммоль/л, але вище ніж > 3,5 ммоль/л реєструвався у 76,5% пацієнтів з ХХН 1 ст., 60% з ХХН 2 ст., 52,6% з ХХН 3 ст., 26,9% з ХХН 4 ст. і 14,9% з ХХН 5 ст. Діапазон значень СК 5,0-5,4 ммоль/л визначався у 14,1% пацієнтів з ХХН 1 ст., 23,5% з ХХН 2 ст., 22,8% з ХХН 3 ст., 23,1% з ХХН 4 ст. і 19,2% з ХХН 5 ст. Оцінюючи динаміку рівня СК відповідно до європейських порогових значень і значень, прийнятих у США, 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. Дані наведені на рисунку 8.1.

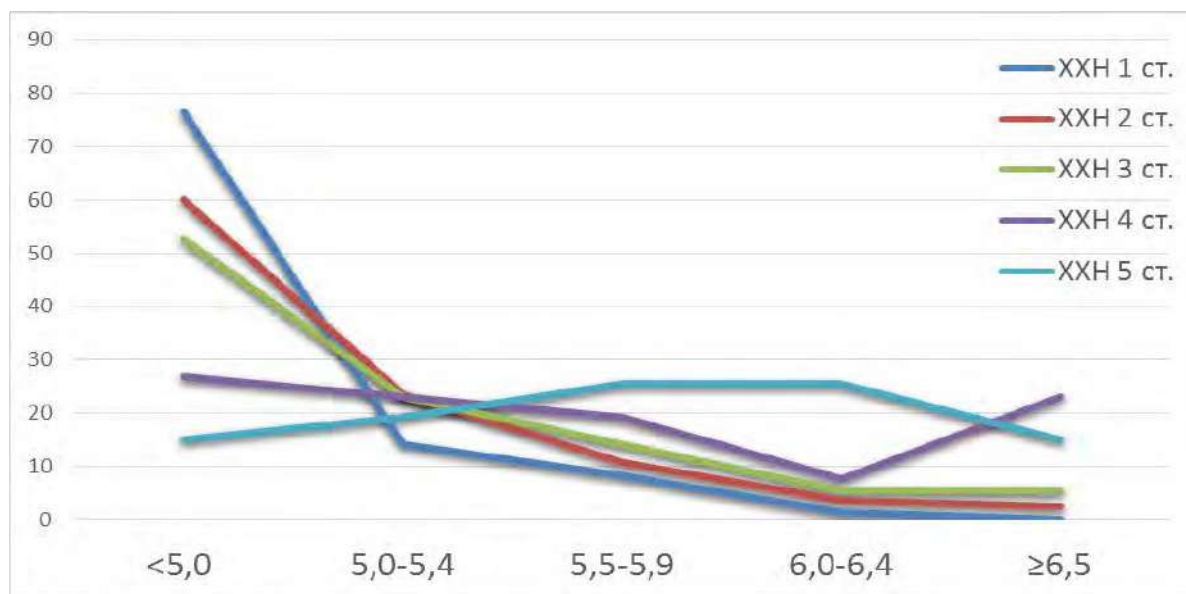


Рисунок 8.1. Рівень СК у пацієнтів з ХХН 1-5 ст.

В той же час динаміка кількості пацієнтів з рівнем СК 5,0-5,4 ммоль/л, який європейськими пороговими значеннями інтерпретується як нормокаліємія, продемонструвала зовсім іншу тенденцію, починаючи збільшуватися з 14,1% пацієнтів з ХХН 1 ст. і до 23,1% пацієнтів з ХХН 4 ст. Декілька менша кількість пацієнтів з ХХН 5 ст. (19,2%) пояснюється збільшенням кількості пацієнтів зі всіма ступенями гіперкаліємії. Частка хворих з легким ступенем гіперкаліємії (5,5-5,9 ммоль/л) також мала тенденцію до збільшення зі зменшенням ШКФ. Так, серед хворих із ХХН 1 ст. кількість пацієнтів з легким ступенем гіперкаліємії дорівнювала 8,2%, з ХХН 2 ст. - 10,6%, з ХХН 3 ст. - 14,0%, з ХХН 4 ст. - 19,2% і з ХХН 5 ст. - 25,5%. Отже, 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>.

Середній ступінь гіперкаліємії (6,0-6,4 ммоль/л) реєструвався у 1,2% пацієнтів з ХХН 1 ст., 3,5% пацієнтів з ХХН 2 ст., 5,3% пацієнтів з ХХН 3 ст., 7,7% пацієнтів з ХХН 4 ст і 25,5% пацієнтів з ХХН 5 ст. 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. Тяжкий ступінь гіперкаліємії визначено у 2,4% пацієнтів із ХХН 2 ст., у 5,3% - із ХХН 3 ст., у 23,1% -із ХХН 4 ст. і у 14,9% пацієнтів з ХХН 5 ст. 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).

Таким чином, можна констатувати, що дисбаланс рівня СК у пацієнтів з ХХН 1-5 ст. 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.

На сьогодні немає єдиної думки, скільки тестів, які показують збільшення СК, необхідно для виявлення клінічно значимої гіперкаліємії. Керуючись принципами KDIGO, вимірювання СК рекомендується протягом 1 тижня після початку антиРААС-терапії, або титрування дози у пацієнтів зі зниженою нирковою функцією. Аналогічно принципам KDIGO, рекомендується вимірювання СК перед початком антиРААС терапії, між 1-2 тижнями і в подальшому після кожного збільшення дози (2008 р.). Тому, хоча б одноразове тестування СК може ідентифікувати пацієнтів з ризиком розвитку хронічної гіперкаліємії, особливо з більш розвиненою ХХН і з введеними антиРААС препаратами, тестування щонайменше двічі на рік, мабуть є розумним підходом до правильного виявлення хронічної гіперкаліємії. Оцінка СК у пацієнтів з ХХН стає необхідною перед початком антиРААС терапії, через 1-2 тижні після початку і при кожному збільшенні дози.

Гіперкаліємія у переважної більшості пацієнтів протікала безсимптомно (71,2%), але 23 пацієнта (28,8%) скаржились на такі неспецифічні 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. При хронічній гіперкаліємії брадикардія зустрічається рідко через адаптаційні механізми, моніторинг електрокардіограми дозволяє отримати клінічне уявлення про тяжкість відхилень, пов'язаних з калійзалежними змінами серцевого ритму.

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.

Поетапний практичний підхід менеджменту гіперкаліємії у хворих на ХХН подано в таблиці 8.2 [122, 292]. Лікування є багатогранним, основними складовими якого є моніторинг з ретельним переглядом ліків, які потенційно збільшують СК, дієтичне консультування, застосування калієвих біндерів [240].

У 23 пацієнтів з ХХН 1-5 ст. вивчали ефективність і переносимість ПСН для корекції гіперкаліємії. ПСН - органічна, натрій-містка смола, що не абсорбується, для перорального й ректального застосування. ПСН застосовується упродовж останніх шести десятиріч (затверджений FDA в 1958 році) для лікування хронічної гіперкаліємії шляхом індукції водянистої діареї з залежною втратою калію [75, 172, 255, 284, 295].

ПСН призначали перорально з розрахунку 1 г/кг маси тіла на добу, поділяючи розраховану дозу на 3 прийоми. Дозу порошку перед застосуванням згідно інструкції змішували з невеликою кількістю рідини 3-4 мл води на кожен грам порошку. 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. Через 4 тижні в сироватці крові рівень СК знизився з  $5,9 \pm 0,4$  до  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Дані наведені в таблиці 8.3.

Таблиця 8.2

**Поетапний підхід до гіперкаліємії у хворих на ХХН**

СК<5,0 ммоль/л	Надати інформацію, щоб уникнути надмірного вживання калію з їжею
СК>5,0 ммоль/л	Посилити контроль за СК і перевірити наявність гіперкаліємічних не-антиРААС препаратів
	Корекція метаболічного ацидозу, якщо присутній
	Розглянути питання про зниження дози антагоністів РААС
СК>5,5 ммоль/л	Знизити або зупинити антиРААС терапію
	План дієтичного консультування
	Оптимізувати діуретичну терапію
	Застосування К біндерів
СК>6,5 ммоль/л	Зупинити антиРААС терапію
	Зробити ЕКГ
	У випадку персистенції СК>7.5 ммоль/л, почати внутрішньовенне введення (бікарбонат, інсулін+глюкоза, кальцію глюконат), і врешті-решт - діалізну терапію

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. Рівень СК залишався  $\geq 3,5$  ммоль/л у всіх пацієнтів. Найпоширеніші побічні явища реєструвалися у вигляді діареї або закрепу (13,0% пацієнтів), що є прийнятним для даної категорії пацієнтів.

Терапія ПСН гарно переносилась, тільки 1 із 23 пацієнтів припинив ПСН через шлунково-кишкову непереносимість.

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.

Таблиця 8.3

**Динаміка рівня електролітів у дітей, хворих на ХХН, з гіперкаліємією,  
які отримували ПСН**

Електроліт	До лікування	Після лікування
К, ммоль/л	5,9±0,4	4,7±0,3*
Na, ммоль/л	138,3±2,4	140,7±2,2

Примітка: \* – достовірність розбіжностей  $p < 0,05$  у порівнянні з результатами до лікування

Отримані результати продемонстрували, що нормокаліємія (рівень СК 3,5-5,4 ммоль/л) мала місце у 73,3% дітей з ХХН 1-5 ст. Діапазон значень СК 5,0-5,4 ммоль/л визначено у 60 пацієнтів (20,0%) з ХХН 1-5 ст. Легкий ступінь гіперкаліємії (5,5-5,9 ммоль/л) реєструвався у 13,7% дітей, хворих на ХХН 1-5 ст., середній ступінь гіперкаліємії (6,0-6,4 ммоль/л) – у 7% і тяжкий ступінь гіперкаліємії ( $\geq 6,5$  ммоль/л) – у 6% відповідно.

Таким чином, можна констатувати, що дисбаланс рівня СК у пацієнтів з ХХН 1-5 ст. 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.

Поетапний практичний підхід менеджменту гіперкаліємії є багатограним, основними складовими якого є моніторинг з ретельним переглядом ліків, які потенційно збільшують СК, дієтичне консультування і застосування калієвих біндерів.

Список робіт, надрукованих за даним розділом дисертації:

1. Кушніренко СВ. Гіперкаліємія і хронічна хвороба нирок. Почка. Нирки. *Kidney*.2019;1:15-30.
2. Кушніренко СВ. Менеджмент гіперкаліємії в дітей із хронічною хворобою нирок. Почка. Нирки. *Kidney*.2019;4:18-23.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

ХХН у дітей, хоча і розділяє основні патофізіологічні механізми з одним і тим же захворюванням у дорослій популяції, в деякому сенсі може розглядатися як самостійна нозологічна особливість. Типові характеристики ХХН у дітей, такі як етіологія або серцево-судинні ускладнення, уявляють собою змінні, які не тільки впливають на стан здоров'я пацієнта в дитинстві, але і впливають на життя дорослого. Більш того ХХН здійснює сильний психосоціальний вплив як на пацієнта, так і на членів його родини [76, 350, 353, 358, 371].

Важливим аспектом у підвищенні ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з ХХН є вивчення етіологічної структури причин розвитку ХХН в дитячому віці, модальності НЗТ та впливу різних факторів на виживаність пацієнтів, 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 ЦсС і рШКФц для адаптації оновленої концепції ХХН у дітей до національних умов, 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.

Особливої значимості набуває вивчення патогенетичних механізмів формування нефросклерозу, зокрема визначення ролі метаболомічних порушень, як провідної ланки, ступінь вираженості якої визначає рівень функціонального стану нирок та ймовірності прогресування нефросклерозу.

Розширення уявлень про патогенетичні механізми формування нефросклерозу, визначення ролі метаболомічного амінокислотного профілю, карнітинового статусу, виявлення кандидатів-маркерів, які відображають прогресивний перебіг нефросклерозу, дозволить більш ефективно та патогенетично використовувати сучасні можливості метаболічної та ДНТ для корекції відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і уповільнення прогресування нефросклерозу.

Основні медичні наслідки ХХН включають не тільки прогресування з розвитком ТСНН, але також наростання ризику серцево-судинних ускладнень. Досвід останніх років вказує на те, що ці наслідки прогресування ХХН можуть бути покращені шляхом раннього початку лікування із застосуванням ренопротекції [10, 35, 42, 48, 254].

Залишаються дискутабельними 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.

Таким чином, метою дослідження стало підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей з ХХН на підставі адаптації оновленої концепції ХХН 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 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 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 3b 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).

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 маркеру 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 АТ, загальний аналіз крові, загальний аналіз



сечі, ДП, біохімічне дослідження крові, 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: 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).

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: F.J.Hoek, M.Zappitelli, 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». 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), октеноїлкарнітину (C8:1), деканоїлкарнітину (C10), декеноїлкарнітину (C10:1), декадієноїлкарнітину (C10:2), додеканоїлкарнітину (C12), додекеноїлкарнітину (C12:1), тетрадеканоїлкарнітину (C14), 3-гідрокситетрадеканоїлкарнітину (C14OH), тетрадекеноїлкарнітину (C14:1), тетрадекадієноїлкарнітину (C14:2), гексадеканоїлкарнітину (C16), 3-гідроксигексадеканоїлкарнітину (C16OH), гексадекеноїлкарнітину (C16:1), 3-гідрокси-гексадекеноїлкарнітину (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 МКП 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, ПТГ, 25(OH)Д3.

Під час аналітико-математичної обробки отриманих результатів були використані параметричні та непараметричні статистичні методи. 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). В роботі рівень статистичної значущості прийнято при  $p < 0,05$  для всіх видів аналізу.

Аналіз етіологічної структури ХХН у дітей позиції лідера відвів ВВРНС, які займали 52,8%. ХГН в етіологічній структурі обстежуваних

пацієнтів займав 2-е місце після ВВРНС – 19,6%. До його складу увійшли пацієнти з ХГН ЗФ, ХГН ІСС, ХГН НФ та ХГН ГФ. Третє місце за кількістю хворих, як в абсолютних числах, так і у відсотковому відношенні, належало ПХН – 8,6%. ХТІН, як наслідок перенесеного ГУН, в етіологічній структурі ХХН займав 4-у позицію, випереджаючи за кількістю пацієнтів ХНП, СЧВ, СКХ, нирковий нецукровий діабет, нефрокальциноз, нефронофтїз Фанконі, синдром Деніса-Драша, НТА І типу, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля.

Аналіз результатів щорічного моніторингу дітей м.Києва з ХХН 1-5 ст. за період з 2006 по 2018 рр. продемонстрував, що кількість пацієнтів за 13 років під спостереженням 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 -  $69,7 \pm 1,7\%$ . 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 -  $30,3 \pm 1,7\%$ .

Аналіз динаміки структури ХХН у дітей м.Києва свідчить, що основні нозології САКУТ-синдрому в 2006 році представлені: двобічним уретерогідронефрозом (22,9%), агенезією та дисплазією нирок (17,1% відповідно), гідронефрозом єдиної нирки (14,3%). Статистичні дані 2017-2018 років позиції лідера відвели двобічному МСР (22,5%), гідронефрозу єдиної нирки (20%), дисплазії нирок (20%).

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що провідною причиною формування ХХН у дітей є ВВРНС (САКУТ-синдром), що підтверджується щорічними даними реєстру 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.

Нашими дослідженнями встановлено, що з часом також змінювалась кількість дітей з різними стадіями ХХН. 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).

Лідерство ВВРНС (САКУТ-синдрому) в структурі ХХН в дитячому віці, визначає вектор розвитку сучасної педіатрії. Міждисциплінарний підхід до ведення дітей з САКУТ-синдромом, за участю педіатра, уролога і нефролога повинен стати концепцією профілактики прогресування ХХН.

Нами вперше була вивчена 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. За даними реєстру ESPN/ERA-EDTA за 2016 рік розподіл модальності НЗТ на старті наведено наступним чином: ГД – 41,4%, ПД – 38,0%, додіалізна Тн – 20,3% [141].

Встановлено, що вік початку НЗТ є ключовим фактором виживання пацієнтів. 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. Дані реєстру ESPN/ERA-EDTA послідовно демонструють, що у порівнянні з підлітками ризик смертності приблизно в 4 рази вищий у дітей у віці до 5 років на момент початку діалізу і в 1,5 рази вищий у дітей віком > 5 років [277, 287, 301]. Ризик смертності залишається найвищим у новонароджених і малюків, які знаходяться на діалізі [53, 301], яких технічно складно лікувати через невеликий розмір тіла, високий ризик інфекції, труднощі з харчуванням і зростом, а також через високу поширеність супутніх захворювань [281].

Отримані результати продемонстрували гендерну складову виживаності пацієнтів на НЗТ. 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. В жодному дослідженні не було конкретно вивчено можливий вплив статі на смертність в педіатричній популяції з ТСНН, але дівчата, мабуть мають більш високий ризик смертності, ніж хлопчики [101].

Встановлено, що на виживаність пацієнтів з ТСНН впливають первинні ниркові захворювання. Серед 35 пацієнтів на НЗТ (ГД і ПД) 57,1% з ВВРНС. У 50% пацієнтів з Тн первинні ниркові захворювання представлені ВВРНС. ВВРНС і гломерулонефрит формують найбільш поширену етіологію ниркових захворювань у дітей, складаючи, за даними Chesnaue зі співавт. (2014) і даними звіту USRDS 2015 року (United States Renal Data System), щонайменше половину всіх педіатричних хворих з ТСНН [102, 305]. Пацієнти з САКУТ мають кращу ймовірність виживання серед усіх первинних груп ниркових захворювань, хоча виживаність варіює залежно від етіології [53, 287, 305].

За результатами комплексної оцінки впливу різних факторів на виживаність пацієнтів з ТСНН встановлено, що 10% дітей, які отримували НЗТ, мали множинні вроджені вади розвитку (головного мозку, серця, легенів), синдромний діагноз реєструвався у 7,5% пацієнтів, затримка психомоторного розвитку - у 12,5% пацієнтів відповідно. Багаточисельні

дослідження демонструють, що супутня патологія є важливим предиктором смертності, особливо у пацієнтів з когнітивними, серцевими і легeneвими відхиленнями [287, 309, 393].

Аналіз отриманих даних показав, що антропометричні показники і АТ впливають на виживаність пацієнтів з ТСНН, що узгоджується з даними звіту Північноамериканських педіатричних досліджень нирок і сумісних досліджень (NAPRTCS) [300, 301]. Встановлено, що 48,6% дітей, які отримували ГД і ПД, відставали у зрості, 51,4% - мали АГ. Перед проведенням Тн відставання у зрості і АГ реєструвались у 33,0% пацієнтів відповідно.

Встановлено, що на виживаність пацієнтів з ТСНН впливає також ШКФ на старті НЗТ. 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>. ШКФ на старті НЗТ також є предметом обговорення, як фактор впливу на виживаність пацієнтів на НЗТ. Дослідження, проведене в США, показало, що діти з більш високою ШКФ на старті діалізу мали знижений ризик госпіталізації з приводу АГ і набряку легенів [69]. В іншому дослідженні не визначено відмінностей у виживаності між пізнім і раннім початком. Навпаки відтермінування діалізу на 6 місяців інтерпретувалось як сприятливе для пацієнтів, так і для витрат на медичне забезпечення [110].

В структурі причин смерті дітей на НЗТ в КМДНЦ домінували СН (33,3%) та інфекція (33,3%). ССЗ та інфекції – основні причини смертності серед дітей на НЗТ, які складають відповідно 30 і 20%, хоча показники сильно різняться залежно від країни, віку, раси, методу лікування [102, 303, 318, 410, 411].

За останні десятиріччя виживаність пацієнтів значно зросла як в діалізних, так і в трансплантаційних популяціях, і хоча наймолодші пацієнти несуть найбільший ризик смертності, вони також демонструють поліпшення виживаності з плином часу. Виживаність пацієнтів є багатofакторною,

значною мірою залежить від доступу до лікування, витрат на охорону здоров'я в країні, етіології захворювання, віку, статі, антропометричних показників, можливості трансплантації і наявності супутніх захворювань.

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. В Європі за даними реєстру ESPN/ERA-EDTA виживаність пацієнтів на НЗТ 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.

Нами вперше вивчено інформативність застосування, діагностичну цінність ЦсС і рШКФц в практиці педіатра, дитячого нефролога та уролога, а також визначено діагностично значимі величини для розмежування ХХН 1-3 ст. (3а і 3б), і категорії пацієнтів з прогностично несприятливими формами ниркової патології.

Отримані результати продемонстрували, що сироваткова концентрація ЦсС у дітей з ХХН 1 ст. достовірно була нижче відповідних показників, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст., ХХН 3 ст. 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.) ( $p < 0,001$ ). Рівень ЦсС у пацієнтів з ХХН 3а ст. достовірно був нижче значень відповідного показника, отриманого у пацієнтів з ХХН 3б ( $p < 0,001$ ) і ХХН 3 ст. ( $p < 0,05$ ) і достовірно був вище, ніж значення, отримані у пацієнтів з ХХН 1-2 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.

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 реєструвався у пацієнтів з двобічним уретерогідронефрозом, що достовірно його відрізняло від значень, отриманих у пацієнтів з однобічним уретерогідронефрозом ( $p < 0,05$ ), однобічним або двобічним МСР III ступеня, дистопією нирки, ХГН НФ, ГФ та ІСС ( $p < 0,01$ ). Високий ризик прогресування ХХН виявлено у пацієнтів з ПХН і ХТІН, 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 ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати є логічним продовженням дослідження Parvex P. і співавторів, які застосовували ЦсС і рівень креатиніну в якості оцінки і прогностичних факторів ниркової функції у новонароджених з ВВРНС від моменту народження і до 2 років [319, 320]. Проаналізувавши зміни ниркової функції з віком з урахуванням типу захворювання нирок, двобічності захворювання, пренатально діагностованої пієлоектазії, рефлюксу та ініціальної асиметричної відносної ниркової дисфункції, автори дійшли до висновку, що у багатовимірній моделі рівень ЦсС значно був вищим у пацієнтів з двобічним захворюванням нирок або з асиметричною нирковою дисфункцією. Отриманий результат дає підставу для подальшого спостереження за перебігом захворювання і застосування заходів ранньої ренопротекції у даної категорії пацієнтів.

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.Ноек, M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF.



Встановлено, що отримані середні значення рШКФц за трьома наведеними рівняннями, які відповідали ХХН 1 ст., при індивідуальному аналізі продемонстрували, що рШКФц за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ, потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Крім того, середні значення рШКФц за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з ХХН 2 ст. рШКФц за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF тільки у 1 пацієнта із 53 опустила значення до  $59 \text{ мл/хв./}1.73\text{м}^2$ , рШКФц 52 пацієнтів перевищувала  $60 \text{ мл/хв./}1.73\text{м}^2$ . 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  $6 \text{ мл/хв./}1.73\text{м}^2$  ( $p < 0,001$ ). Тільки значення сироваткової концентрації ЦсС, отримані у пацієнтів з ХХН 3ст і при розмежуванні на 3а ст. і 3б ст., відповідали майже однакової рШКФц, отриманій за трьома різними рівняннями. 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, крім традиційного розрахунку ШКФ за формулою Шварца, 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 (чутливість 73%, специфічність 91%) 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. Математичні розрахунки ШКФ за ЦсС на підставі різних рівнянь демонструють, що для дітей віком від 2 до 17 років з ХХН 1 ст. (ШКФ  $\geq 90$  мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>) рівень ЦсС в сироватці крові повинен становити  $\leq 0,86$  мг/л за рівнянням Zappitelli і співавт.,  $\leq 0,85$  мг/л – за рівнянням F.J. Hoek і співавт.,  $\leq 0,77$  мг/л - за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF. Для ХХН 2 ст. діапазон значень ЦсС за рівнянням Zappitelli поширюється на 0,87-1,23 мг/л, за рівнянням F.J. Hoek – 0,86-1,25 мг/л і за Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF – 0,78-1,2 мг/л, що відповідає ШКФ 89-60 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>. Для ХХН 3 ст. діапазон значень ЦсС за рівнянням Zappitelli становить 1,24-2,24 мг/л і за рівнянням F.J. Hoek – 1,26-2,37 мг/л, за рівнянням Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF 1,21-2,55 мг/л, що відповідає ШКФ 59-30 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>.

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.

Нами 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. Застосовуючи метаболомічний підхід, одночасне вимірювання цільових сполук з високою селективністю і

чутливістю дозволило отримати чітке уявлення про метаболічний стан дітей з ХХН 2-5 ст. Метаболомічне профілювання амінокислотного спектру крові дозволило виявити значний зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем амінокислот у дітей, хворих на ХХН. Визначено, що ТСНН у дітей супроводжується статистично достовірними змінами рівня амінокислот та значень співвідношень амінокислот у порівнянні з додіалізними стадіями ХХН: 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 ХХН у дітей - амінокислоти: аргінін, цитрулін, 5-оксопролін.

Збільшення вмісту 5-оксопроліну все частіше визнається в якості причини метаболічного ацидозу. Поступове збільшення вмісту цитруліну за мірою зниження ШКФ поєднувалось зі зниженням рівня аргініну, що вказує на більш низьку активність аргінінсукцинатсинтази і/або аргінінсукцинатліази. Ряд публікацій підтверджують дану позицію, керуючись результатами, продемонструвавши, що зниження функції нирок пов'язано з більшою екскрецією цитруліну з сечею, підтверджуючи, що підвищений рівень цитруліну не пов'язаний з затримкою, а має метаболічне пристосувальне походження [206, 265, 357]. Отримані результати продемонстрували також значне збільшення орнітину у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. у порівнянні з ХХН 2-3 ст. Орнітин – це проміжний ланцюг циклу сечовини, під час якого він перетворюється в цитрулін. Збільшення в крові цитруліну за мірою прогресування ХХН, вказує на активацію катаболізму орнітину, спрямовану на синтез цитруліну і можливо, синтез проліну.

Отримані результати продемонстрували поступове зниження співвідношень аргінін/аланін, аргінін/фенілаланін за мірою зниження ШКФ. Низьке співвідношення може інгібувати вироблення оксиду азоту (NO) і пояснювати дефіцит NO, який спостерігається у пацієнтів з ХХН на початкових стадіях з нормальним рівнем аргініну [134, 137, 168]. Тим не

менше, отримані результати продемонстрували, що за мірою зниження ШКФ, вміст амінокислоти аргініну знижується, досягаючи найнижчого рівня у пацієнтів з ТСНН. Навпаки, концентрація фенілаланіну збільшувалась у пацієнтів з ХХН 5 ст. Цікавим є той факт, що концентрація фенілаланіну збільшується при запальних захворюваннях і уремії [234]. Крім того, ХХН безпосередньо впливала на метаболізм фенілаланіну завдяки наявності фенілаланін-4-гідроксилази, ниркового і печінкового ферменту, відповідального за перетворення фенілаланіну в тирозин, динаміка значень якого у наших пацієнтів співпадала з аналогічною по відношенню до амінокислоти фенілаланін, і співвідношенням амінокислот фенілаланін/тирозин, яке збільшилось у пацієнтів з ХХН 5 ст. у порівнянні з аналогічними даними, отриманими у пацієнтів з ХХН 2 ст.

Аналогічні результати були отримані Duranton F. зі співавторами, які оцінювали зв'язок між розрахунковою ШКФ і амінокислотними профілями в сечі та плазмі у пацієнтів з різними стадіями ХХН, застосовуючи метаболічне профілювання за допомогою методу рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією і дійшли до висновку, що в залежності від розчинених речовин, підвищені рівні амінокислот в плазмі були пов'язані зі збільшенням або зменшенням екскреції з сечею, що свідчить про уремічну ретенцію або системну гіперпродукцію.

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.

Нами вперше вивчено карнітиновий статус методом тандемної мас-спектрометрії у дітей, хворих на ХХН 2-5 ст. Впровадження мас-спектрометрії дозволило вимірювати вільний карнітин поряд зі специфічним і чутливим визначенням різних ефірів карнітину.

Встановлено, що 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 у порівнянні з додіалізними стадіями ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджується результатами досліджень, проведених у пацієнтів з ТСНН [283, 367].

Найбільш показовою виявилася динаміка C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину), які продемонстрували достовірну різницю у значеннях між групами пацієнтів, поступово збільшуючись від ХХН 2 ст. і досягаючи максимуму значень у пацієнтів з ТСНН. Аргументуючи трансляційними доказами, отриманими в популяційному дослідженні KORA F4, UrosysteOmics і невеликому спеціалізованому дослідженні, проведеному у британських близнюків, можна розглядати C5DC (глутарилкарнітин) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітин), як найбільш значимі потенційні маркери-кандидати прогресування ХХН в класі метаболітів.

Встановлено, що ТСНН у дітей супроводжується статистично достовірними змінами рівня ацилкарнітинів у порівнянні з додіалізними стадіями ХХН: зменшенням вільного карнітину (C0  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ), пропіонілкарнітину (C3  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), метилмалонілкарнітину (C4DC  $p < 0,05$ ), збільшенням глутарилкарнітину (C5DC  $p < 0,01$ ), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), октаноїлкарнітину (C8  $p < 0,05$ ), декеноїлкарнітину (C10:1  $p < 0,01$ ), 3-гідрокситетрадеканоїлкарнітину (C14OH  $p < 0,01$ ) і тетрадекеноїлкарнітину (C14:1  $p < 0,05$ ). Виявлені значимі метаболомічні предиктори прогресування ХХН у дітей – ацилкарнітини: C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Встановлено, що метаболічна терапія з застосуванням левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4-5 стадії, призводить до статистично достовірного збільшення рівня вільного карнітину (C0  $p < 0,001$ ), ацетилкарнітину (C2  $p < 0,05$ ), пропіонілкарнітину (C3  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), 3-гідроксигексадеканоїлкарнітину (C16OH  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), достовірного зниження

рівня глутарилкарнітину (C5DC  $p < 0,05$ ), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC  $p < 0,01$ ); 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 ССС (достовірного зменшення кількості пацієнтів з надшлуночковими екстрасистолами, дихальною аритмією, змінами зубця Т,  $p\chi^2 < 0,05$ ). В той же час необхідно відмітити, що у дітей з ХХН, особливо 4-5 ст. не можливо розраховувати на 100% позитивний ефект з боку показників ССС. Наявність АГ, електролітних змін, метаболічного ацидозу, уремічних токсинів, анемії, застосування НЗТ все це в комплексі впливає на стан ССС і загальний стан маленьких пацієнтів з ХХН, і без комплексної терапії, спрямованої на ліквідацію вищеперерахованих обтяжуючих факторів досягнути успіху не можливо.

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.

ДНТ є важливим компонентом консервативного лікування пацієнтів хворих на ХХН, яка повинна передувати і бути інтегрованою з фармакологічною терапією [31-33, 60]. Цілі ДНТ складаються з підтримки оптимального стану харчування, запобігання і/або усунення ознак, симптомів і ускладнень, пов'язаних з ХХН, і затримки початку діалізу [112, 114, 126, 285]. ДНТ включає модуляцію споживання білка, адекватність споживання калорій, контроль споживання натрію і калію, зниження споживання фосфору [36, 227]. Для всіх дієтичних і дієтологічних методів лікування, і в особливості тих, які призначені для пацієнта з ХХН, проблема дотримання

пацієнтом схеми дієтичного харчування є ключовим елементом успіху і безпеки ДНТ [98, 99]. Впровадження міждисциплінарного і багатопрофільного підходу до інформації, освіти, дієтичного призначення і спостереження є ключовим елементом для кращої поширеності та успіху ДНТ в нефрологічній галузі.

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 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 склала від 12 місяців до 8 років.

Отримані результати продемонстрували, що ДНТ 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 КА сприяла підтриманню білкового балансу, регуляції показників фосфорно-кальцієвого обміну, КОС, зберігала рівень азотемії без негативної динаміки у 90% пацієнтів протягом року, сповільнювала темпи зростання ниркової недостатності (зниження ШКФ за 12 місяців в середньому на 2 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>) і не сприяла розвитку БЕН у дітей з ХХН 4 стадії. Таким чином, нутриційні втручання при ХХН, які застосовуються у

поєднанні з терапевтичними підходами, охоплюють цілий ряд стратегій, таких як дієтичні обмеження і добавки, спрямованих на оптимізацію як біохімічних параметрів пацієнтів, так і їх клінічних результатів [238].

Стратегії дієтичного лікування спрямовані на поліпшення метаболічних і ендокринних порушень, покращення і підтримання нутриційного статусу пацієнтів з ХХН, а також відтермінування необхідності проведення НЗТ [61].

Ренопротективна стратегія передбачає комплекс лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на максимально раннє виявлення дітей з ХХН, усунення факторів ризику і блокування механізмів прогресування нефросклерозу з метою запобігання розвитку ТСНН, зменшення потреби в НЗТ і зниження смертності від серцево-судинних ускладнень [62, 346, 414, 415, 434, 441]. Крім ДНТ, ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, яка сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, які блокують РААС - ІАПФ і БРА. Їх здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на АТ. Додатковий ренопротекторний потенціал пов'язують зі здатністю вибірково знижувати тиск в капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції і фіброгенезу в нирках [11, 42, 48]. Дослідження, спрямовані на вивчення ефективності блокади РААС з метою гальмування прогресування ХХН у дітей, залишили дискутабельними питання про критерії призначення превентивної терапії і впливу блокади РААС на ниркові наслідки, що продиктувало необхідність продовження вивчення багатогранних аспектів ренопротекторної терапії при ХХН у дітей.

Нами оцінено вплив 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 СК і відповідно запропонованому алгоритму застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН. Пацієнтам з ХХН 1-2 ст. призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом з розрахунку 0,2-0,4 мг/кг на добу. Вибір монотерапії ІАПФ у пацієнтів з ХХН 1-2 ст. обумовлений наявністю протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль. Пацієнтам з ХХН 3а і 3б ст. призначали монотерапію ІАПФ – еналаприлом або фозиноприлом з розрахунку 0,1-0,2 мг/кг на добу. Монотерапія ІАПФ у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст. ґрунтувалась на наявності протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль. Вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим потенційний ризик гіперкаліємії, стали підставою для розрахункової дози ІАПФ 0,1-0,2 мг/кг на добу у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст. 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 ренопротекції у 69 дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з 1 ст., у 82,4% хворих з 2 ст. і у 42,9% хворих з 3 ст. (3а і 3б). 5-річний досвід застосування антиРААС терапії з у 65 дітей з ХТІН, ХГН ГФ, ХГН ІСС, ПХН, СКХ, нефрокальцинозом і синдромом Фанконі дозволив сповільнити прогресування ХХН 1 ст. у 87,1% хворих, ХХН 2 ст. – у 71,4% хворих, ХХН 3 ст. (3а і 3б) – у 30,8% хворих.

Клінічні Практичні Настанови KDIGO 2012 щодо визначення та контролю ХХН рекомендують використання БРА або ІАПФ у дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та РЕА>300 мг/24 год. або протеїнурією >500 мг/24 год. (1 В) [227]. Таким чином, антиРААС препарати, як вказують сучасні рекомендації – є основними медикаментозними засобами, які застосовуються для покращення ниркового прогнозу у протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії 0,5 г/добу в якості

основної мети антипротеїнуричної терапії. Тим не менше, ми запропонували алгоритм раннього призначення антагоністів РААС дітям з ВВРНС та іншими етіологічними чинниками (ХТІН, ХГН ГФ, ХГН ІСС, ПХН, СКХ, нефрокальцинозом і синдромом Фанконі) і ХХН 1-3 ст.(3а і 3b), керуючись наступними критеріями: протеїнурія, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г /добу, РЕА в діапазоні 30-300 мг/добу, або САК в межах 3-30 мг/ммоль. Ефективність і безпеку призначеної терапії оцінювали за динамікою ШКФ, АТ, рівня сироваткового ЦсС, РЕА, САК, ДП і рівня СК.

Тривале застосування ІАПФ дозволяє зменшити РЕА і САК, ДП, покращити або відновити фільтраційну функцію нирок у дітей з ХХН 1-3 ст.(3а і 3b). Терапія ІАПФ у дітей при ХХН 1-2 ст. дозволяє досягти щорічного збільшення ШКФ, а також сприяє збереженню фільтраційної функції нирок у пацієнтів з ХХН 3 ст.(3а і 3b), і як наслідок, зупиняє зниження або відновлює ШКФ.

Отримані нами результати продемонстрували, що на сьогодні крім традиційної антигіпертензивної ефективності антагоністи РААС з успіхом реалізують антипротеїнуричний ефект, в тому числі і у пацієнтів з ВВРНС, що підтверджується даними дослідження ESCAPE, в якому антипротеїнурична ефективність ІАПФ оцінювалась у дітей з ХХН, серед яких 68,6% пацієнтів були з нирковою гіпо-дисплазією [434]. Крім того аналіз і додаткова оцінка результатів дослідження ESCAPE, проведена van den Belt Sophie M зі співавт. продемонстрували, що ранній антипротеїнуричний ефект інгібування ангіотензинперетворювального ферменту пов'язаний з довготривалим збереженням функції нирок у дітей з ХХН і зниження протеїнурії слід вважати важливою метою при лікуванні ХХН у дітей [401]. Ці результати також не залежали від первинного ниркового захворювання, вихідного рівня протеїнурії та контролю АТ.

Таким чином, 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 3b).

ІАПФ, блокуючи РААС, застосовуються для гальмування прогресування ХХН. Проте, вітамін Д також може сприяти ренопротекції шляхом пригнічення транскрипції реніну через перехресні шляхи між РААС і вітаміном Д - фактором росту фібробластів-23 (FGF-23)-білком Klotho [181, 332, 375]. Дефіцит вітаміну Д є важливим фактором розвитку ВГПТ і незалежно асоціюється з серцево-судинними і кістковими захворюваннями у пацієнтів з ХХН різного віку.

Нами оцінено статус вітаміну Д у дітей, хворих на ХХН 1-5 ст. Встановлено, що достатній рівень 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові (>75 нмоль/л) реєструвався у 6,7% пацієнтів з ХХН 1-5 ст. 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)Д<sub>3</sub> і рівнем загального білка сироватки крові. Середній зворотній ступінь зв'язку ( $r=-0,35$ ) визначено між рівнем ПТГ і вмістом 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові, і рівнем екскреції білка з сечею і 25(ОН)Д<sub>3</sub> ( $r=-0,46$ ). Призначення активаторів вітамін-Д-рецепторів при ХХН у дітей підтримує статус вітаміну Д, а також сприяє уповільненню прогресування нефросклерозу.

Отримані результати узгоджуються з результатами ряду досліджень, присвячених питанням поширеності дефіциту вітаміну Д та його впливу на перебіг ХХН. Kumar J. зі співавторами вивчали поширеність і кореляції дефіциту 25(ОН)Д<sub>3</sub> у дітей, хворих на ХХН, і дійшли до висновку, що дефіцит 25(ОН)Д<sub>3</sub> поширений у дітей з ХХН і пов'язаний з потенційно модифікуємими факторами ризику, такими як вживання молока, харчові добавки вітаміну Д, і протеїнурія. Дефіцит 25(ОН)Д<sub>3</sub> є фактором ризику розвитку ВГПТ і зниження в сироватці крові 1,25(ОН)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub> у дітей з ХХН [246]. R.Shroff і співавтори визначали вплив рівня вітаміну D на протеїнурію і прогресування ХХН у дітей. Висновком даного дослідження стало наступне, що ниркове виживання виросло на 8,2% на кожні 10 нмоль/л збільшення рівня 25(ОН)Д<sub>3</sub>, незалежно від ШКФ, протеїнурії, АТ, і початкового діагнозу. У дітей, хворих на ХХН, 25(ОН)Д<sub>3</sub>  $\geq 50$  нмоль/л

пов'язаний з більшою збереженістю функції нирок [375]. de Borst МН. і співавтори провели систематичний пошук рандомізованих контрольованих досліджень з розміром виборки  $\geq 50$  за період з 1950 по 2012 рік в базах даних Medline, Embase и Cochrane Library, намагаючись з'ясувати вплив активного вітаміну Д на резидуальні протеїнурії – незалежного фактору ризику прогресування ХХН. Зниження протеїнурії було досягнуто частіше у пацієнтів, які отримували активний аналог вітаміну Д, ніж контрольні пацієнти. Таким чином, активні аналоги вітаміну Д можуть додатково знизити протеїнурію у пацієнтів з ХХН в доповнення до поточного режиму [119].

Хронічна гіперкаліємія є одним із ускладнень ХХН, яке часто зустрічається, особливо у пацієнтів зі ШКФ  $< 45$  мл/хв./ $1.73.m^2$ , віщує поганий прогноз і потребує відповідального відношення клініцистів до призначення антагоністів РААС, особливо в педіатричній популяції, ретельного моніторингу з переглядом ліків, дієтичного консультування і лікування. Сучасні стратегії, спрямовані на профілактику і лікування гіперкаліємії, як і раніше не є оптимальними, про що свідчить відносно висока поширеність гіперкаліємії у пацієнтів, які знаходяться в умовах стабільної нефрологічної допомоги, і навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень, де краще лікування і моніторинг є обов'язковими [96, 108, 170, 190].

Аналізу піддавали результати лабораторного обстеження 300 зразків крові дітей, хворих на ХХН 1-5 ст., у яких після виключення псевдодетермінант гіперкаліємії визначали рівень СК.

Отримані результати продемонстрували, що рівень СК  $< 5,0$  ммоль/л, але вище ніж 3,5 ммоль/л реєструвався у 53,3% пацієнтів з ХХН 1-5 ст. Діапазон значень СК 5,0-5,4 ммоль/л визначено у 20% пацієнтів з ХХН 1-5 ст. Отже, нормокаліємія мала місце у 73,3% досліджуваних пацієнтів з ХХН 1-5 ст. Легкий ступінь гіперкаліємії (5,5-5,9 ммоль/л) визначено у 13,7% дітей з ХХН 1-5 ст. Середній ступінь гіперкаліємії (6,0-6,4 ммоль/л) зареєстровано у 7% пацієнтів з ХХН 1-5 ст. і тяжкий ступінь гіперкаліємії ( $\geq 6,5$  ммоль/л) – у

6% пацієнтів 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 нормокаліємія, 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 2 ст. 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).

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

Запропоновано поетапний практичний підхід в менеджменті гіперкаліємії у дітей, хворих на ХХН, з застосуванням 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 достовірно знизився рівень СК ( $p < 0,05$ ). Застосування ПСН було пов'язано з невеликим підвищенням у сироватці крові рівня натрію, який не виходив за межі нормального діапазону. Найпоширеніші побічні явища реєструвалися у вигляді діареї або закрепи (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.

Таким чином, в роботі на підставі широкого спектру клінічних, функціональних, метаболомічних досліджень доведена єдність патофізіологічних процесів прогресування ХХН у дітей, що обґрунтувала методологічну правомочність, а також діагностичну і прогностичну доцільність застосування сучасної оновленої концепції ХХН в педіатрії, доцільність застосування ЦсС і розрахункових формул ШКФ на підставі ЦсС за рівняннями M.Zappitelli, Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator –NKF, F.J.Ноек в якості маркерів для своєчасної оцінки зміни фільтраційної функції нирок, визначення несприятливих форм ниркової патології і перебігу ХХН у дітей. Встановлено метаболомічні основи прогресування ХХН у дітей на підставі вивчення амінокислотного спектру крові і карнітинового статусу з визначенням кандидатів-маркерів, які відображають прогресивний перебіг нефросклерозу. Патогенетично обґрунтована і доведена ефективність індивідуалізованого підходу корекції метаболічних порушень з застосуванням левокарнітину та ДНТ, ранньої ренопротекції з урахуванням потенційних ниркових наслідків дозволяє оптимізувати систему діагностики, лікування і ранньої ренопротекції у дітей, хворих на ХХН.

## 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 вовчак, 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. Вживаність 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. Обгрунтовано 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.Hoek, 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 ( $p < 0,001$ ), 3a стадії -  $1,41 \pm 0,03$  мг/л ( $p < 0,001$ ) та 3b 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.Hoek ( $r = -0,92$ ;  $r = -0,94$ ;  $r = -0,93$  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, глютаміну, 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)Д<sub>3</sub> 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)Д<sub>3</sub> і рівнем загального білка сироватки крові. Середній зворотній ступінь зв'язку ( $r=-0,35$ ) визначено між рівнем паратгормону і вмістом 25(ОН)Д<sub>3</sub> в сироватці крові, і рівнем екскреції білка з сечею і 25(ОН)Д<sub>3</sub> ( $r=-0,46$ ). 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 діету 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 30-300 мг/добу, або співвідношенням альбумін/креатинін 3-30 мг/ммоль рекомендується призначати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл) з розрахунку 0,2-0,4 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 3a і 3b стадії у дітей з протеїнурією  $< 0,5$  г/добу або рівнем екскреції альбуміну 30-300 мг/добу, або співвідношенням альбумін/креатинін 3-30 мг/ммоль рекомендується призначати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл або фозиноприл) з розрахунку 0,1-0,2 мг/кг маси тіла на добу з обов'язковим контролем артеріального тиску, швидкості клубочкової фільтрації, рівня сироваткового калію.

8. Комплексне ведення пацієнтів з хронічною хворобою 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров АЕ, Борисова ТП, Кривуша ЕЛ. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. 2015;3(63):73-8.
2. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, та ін.. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). *Здоровье ребенка*. 2018;13(1):1-11.
3. Багдасарова ІВ, Фоміна СП. Хронічна хвороба нирок у дітей та стан ниркової замісної терапії в Україні. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015;1(45):3-7.
4. Борисова ОВ, Терехин ГА, Маковецкая ГА, и др. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики. *Педиатрия*. 2012;91(6):50-4.
5. Вельков ВВ. Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL. *Педиатрия*. 2015;3:167-74.
6. Гарманова ТН. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;2:118-24.
7. Гарсиа-Донаире ЖА, Руилопе ЛМ. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология*. 2013;17(1):11-9.
8. Дедов ИИ, Петеркова ВА. *Справочник детского эндокринолога*. М.: Литтера; 2011. 528 с.
9. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология*. 2008;6(3):8-16.
10. Зайкова НМ, Длин ВВ, Синицина Л, и др. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Педиатрия*. 2016;95(5):26-33.

11. Иванов ДД. Нефрология «под микроскопом». Индивидуализация ренопротекции. Український медичний часопис.2018;1(5):68-9.
12. Игнатова МС, Морозов СЛ, Крыганова ТА, и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. Клиническая нефрология. 2013;2:58-64.
13. Казимиров ВГ, Валов АЛ, Беляев АЮ, Любимов АИ. Руководство по трансплантации почек у детей. М.: Репроцентр М; 2009.72 с.
14. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. Нефрология. 2012;1:22-37.
15. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку / під редакцією акад. Тронька М.Д., проф. Большової О.В. К.; 2016. 704 с.
16. Кольбе ОБ, Моисеев АБ, Труфанова АВ, и др. Возможности доплерографического исследования почечных сосудов для оптимизации нефропротективной терапии у детей с аномалиями почек и коррегированными обструктивными уropатиями. Педиатрия.2011;90(3):29-34.
17. Костюшина ИС, Комарова ОВ, Мазо АМ, и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. Педиатрическая фармакология.2013;10(3):32-7.
18. Кузьмин ОБ. Хроническая болезнь почек: механизмы развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Нефрология.2015;19(4):9-15.
19. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Белянин ВВ, Ландарь ЛН. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток. Нефрология.2016;20(4):31-9.
20. Маковецкая ГА, Терехин СС, Данилова ЗБ, и соавт. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уropатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек. Клиническая нефрология. 2011;4:55-9.

21. Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Гасилина ЕС, и др. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек. Педиатрия. 2011;90(3):6-12.
22. Мамбетова АМ, Жетишев РА. Содержание ренина и альдостерона у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией. Педиатрия. 2011;90(3):21-6.
23. Медицина дитинства / за ред. П.С. Мощича. К.: Здоров'я; 1994. Т.1; с.187-8.
24. Миллер Г. Лабораторная оценка заболеваний почек. Клинико-лабораторный консилиум. 2012;3(43):34-9.
25. Михайлова НА. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы. Лечащий врач. 2011;2:82-8.
26. Мондоев ЛГ, Бирюкова ЛС. Применение карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. Нефрология и диализ. 2007;9(4):391-4.
27. Морозова ОЛ, Морозов ДА, Лакомова ДЮ, и др. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. Урология; 2017;4:107-12.
28. Наказ МОЗ України та НАМН України від 11.05.2011 №280/44 «Стандарт надання медичної допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом».
29. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Дина, П.В. Новикова. М.: Оверлей; 2014. 348 с.
30. Наумова ВИ, Папаян АВ. Почечная недостаточность у детей. Л.: Медицина; 1991. 288 с.
31. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 720 с.



32. Омельченко ЛЛ. Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Перинатологія і Педіатрія. Україна. 2017;4(72):115-18.
33. Папаян А.В. Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб: «Левша. Санкт-Петербург»; 2008. 600 с.
34. Пашкова ЮВ, Ситникова ВП. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров. Фундаментальные исследования. 2013;2:140-4.
35. Петросян ЭК, Чугунова ОЛ, Османов ИМ, Шумилов ПВ. Перспективы профилактики и диагностики хронической болезни почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;4(1):26-31.
36. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з пієлонефритом; протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю. Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.05.
37. Раздолькина ТИ. Особенности хронической почечной недостаточности у детей. Трудный пациент. 2013;2-3.
38. Ромаданова ОИ, Семидоцкая ЖД, Власенко ЕМ, Бутикова ЕА. Ренопротективные эффекты малобелковой диеты с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот. Почка. Нирки. Kidney. 2013;4:11-7.
39. Сафина АИ, Абдуллина ГА, Даминова МА. Формирование хронической болезни почек у детей раннего возраста, родившихся глубоко недоношенными. Педиатрия. 2016;95(5):8-14.
40. Сивцева ЕМ. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;1:47-53.
41. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ, Кучер АГ. Концепция хронической болезни почек в педиатрии. Нефрология. 2005;4:7-12.

42. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есяян АМ, и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология*. 2004;3:7-14.
43. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология*. 2006;1:7-13.
44. Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ, Комарова ОВ. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014;17(6):10-5.
45. Токарчук НІ, Вижга ЮВ, Старинець ЛС. Застосування левокарнітину для лікування вторинної кардіоміопатії у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 2016;5:67-70.
46. Томилина НА, Багдасарян АР. Механизмы нефросклероза; фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2004;6(3):226-34.
47. Федорова ИА, Дерюгина ЛА, Краснов ЕИ. Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и патологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;5:45-51.
48. Швецов М. Современная нефропротективная терапия: возможности лизиноприла. *Врач*. 2009;6:36-9.
49. Шишкин АН, Кирилюк ДВ. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология*. 2005;9(2):16-22.
50. Abajo M, Betriu A, Arroyo D, et al. Mineral metabolism factors predict accelerated progression of common carotid intima-media thickness in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017;32:1882-91.
51. Abuelo JG. Treatment of severe hyperkalemia: confronting 4 fallacies. *Kidney Int. Rep*. 2017;7;3(1):47-55.

52. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Semin.Dial.* 2001;14(3):209-17.
53. Alexander RT, Foster BJ, Tonelli MA, et al. Survival and transplantation outcomes of children less than 2 years of age with end-stage renal disease. *Pediatr. Nephrol.* 2012;27:1975-83.
54. Ali FN, Arguelles LM, Langman CB, et al. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. *Pediatrics.* 2009;123(3):791-6.
55. Allegaert K, Mekahli D, J.van den Anker. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015;28(15):1833-8.
56. Alvarez JA, Law S, Coakley K. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96(3):672-9.
57. Alvarez J, Wasse H, Tangpriche V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):118-27.
58. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016;90:1100-8.
59. Anker Stefan D, Kosiborod Mikhail, Zannad Faiez, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(10):1050-6.
60. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: Final consensus. *J. Ren. Nutr.* 2012;22(2):22-4.

61. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids—a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2012;22(2):1-21.
62. Ardissino G, Viganò S, Testa S, et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy—report from the ItalKid Project database. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007;22(9):2525-30.
63. Asirvatham JR, Moses V, Bjornson L. Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician. *N. Am. J. Med. Sci.* 2013;5:255-9.
64. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, et al. Method glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2009;20:2214-22.
65. Ataei N, Bazargani B, Ameli S, et al. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatric Nephrology.* 2014;29:133-8.
66. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011;7:635-41.
67. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, et al. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:1699-706.
68. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, et al. Vitamin D, race, and risk for anemia in children. *J. Pediatr.* 2014;164(1):153-8.
69. Atkinson MA, Oberai PC, Neu AM, et al. Predictors and consequences of higher estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:1153-61.
70. Azevedo VM, Albanesi FM, Santos MA, et al. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J.Pediatr.* 2013;81(5):368-72.

71. Bakris GL. Current and future potassium binders. *Nephrol. News Issues*. 2016;30(4):27-31.
72. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2015;314(2):151-61.
73. Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *CJASN*. 2008;3(1):3-10.
74. Bansal N, Vittinghoff E, Peralta CA, et al. Estimated kidney function based on serum cystatin C and risk of subsequent coronary artery calcium in young and middle-aged adults with preserved kidney function: results from the CARDIA study. *Am.J. Epidemiol*. 2013;178(3):410-7.
75. Batterink J, Lin J, Au-Yeung SHM, Cessford T. Effectiveness of sodium polystyrene sulfonate for short-term treatment of hyperkalemia. *Can. J. Hosp. Pharm*. 2015;68(4):296–303.
76. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):583-91.
77. Belay B, Esteban-Cruciani N, Walsh CA, Kaskel FJ. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. *Pediatr. Nephrol*. 2006;21(3):308-17.
78. Bene J, Csiky B, Komlosi K, et al. Dynamic adaptive changes of the serum carnitine esters during and after L-carnitine supplementation in patients with maintenance haemodialysis. *Scand.J.Clin.Lab.Invest*. 2011;71(4):280-6.
79. Bene J, Csiky B, Wittmann I, et al. Dramatic decrease of carnitine esters after interruption of exogenous carnitine supply in hemodialysis patients. *Ren. Fail.*; 34(5):555-8.
80. Bene J, Szabo A, Komlosi K, Meleg B. Mass spectrometric analysis of L-carnitine and its esters: potential biomarkers of disturbances in carnitine homeostasis. *Curr.Mol.Med*. 2020;20(5):336-54.

81. Best Practices in Managing Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease / NKF. 2016. Available from: [www.kidney.org](http://www.kidney.org).
82. Björk J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatric Nephrology*.2019;34(6):1087-98.
83. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998;101(5):875-81.
84. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children.*Pediatric Nephrology*.1998;12(2):125-9
85. Borzych D, Rees L, Ha IS, et al. International Pediatric PD Network (IPPN) The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2010;78:1295-304.
86. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr. Nephrol*. 2006;21(9):1299-306.
87. Bradley A. Warady, Vimal Chadha. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr. Nephrol*. 2007;22(12):1999-2009.
88. Brady TM, Townsend K, Schneider MF, et al. Cystatin C and cardiac measures in children and adolescents with CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 2017;69(2):247-56.
89. Brancaccio D, Cozzolino M, Cannella G, et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO Survey on treatment and mortality. *Blood Purif*. 2011;2:124-32.
90. Brass EP, Adler S, Sietsema KE, et al. CHIEF Investigators intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am.J.Kidney Dis*. 2001;37(5):1018-28.

91. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am. J. Kidney Dis.* 1994;23(2):171-5.
92. Caletti MG, Balestracci A, Missoni M, Vezzani C. Additive antiproteinuric effect of enalapril and losartan in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013;28(5):745-50.
93. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2004;1033:52–66.
94. Carey WA, Martz KL, Warady BA. Outcome of patients initiating chronic peritoneal dialysis during the first year of life. *Pediatrics.* 2015;136:615-22.
95. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-binding agents for the clinical management of hyperkalemia. *P.T.* 2016;41:43-50.
96. Chang AR, Sang Y, Leddy J, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension.* 2016;67(6):1181-8.
97. Chang HJ, Han KH, Cho MH, et al. Outcomes of chronic dialysis in Korean children with respect to survival rates and causes of death. *Korean J. Pediatr.* 2014;57:135-9.
98. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006863. doi: 10.1002/14651858. CD006863.
99. Chauveau P, Aparicio M. Benefits in nutritional interventions in patients with CKD stage 3-4. *J. Ren. Nutr.* 2011;21:20-2.
100. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:648-53.
101. Chavers BM, Molony JT., Solid CA, et al. One-year mortality rates in US children with end-stage renal disease. *Am. J. Nephrol.* 2015;41:121-8.

102. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: A report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr. Nephrol.* 2014;29:2403-10.
103. Chesnaye NC, Schaefer F, Bonthuis M, et al. Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: An ESPN-ERA/EDTA registry analysis. *Lancet.* 2017;6736:1–10.
104. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int.* 2016;89:1355-62.
105. Chesney RW. The development of pediatric nephrology. *Pediatr Res.* 2002;52:770-8.
106. Cirillo M, Lombardi C, Chiricone D, et al. Protein intake and kidney function in the middle-age population: Contrast between cross-sectional and longitudinal data. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:1733-40.
107. Codoner-Franch P, Ballester-Asensio E, Martinez-Pons L, et al. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatric Nephrology.* 2011;26(2):301–7.
108. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am. J. Nephrol.* 2017;46:213-21.
109. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney International.* 2019;95(4):914-28.
110. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:609–19.
111. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. Behalf of the EC Biomed Concerted Action Project BMH4-97-2487 (DG 12-SSMI) and IgACE European Collaborative Group. IgACE: A placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *JASN.* 2007;18(6):1880-8.



112. Cosola C, Sabatino A, Ighli di Bari, et al. Nutrients, nutraceuticals, and xenobiotics affecting renal health. *Nutrients*. 2018;10(7):808.
113. Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: Satiating effect and kidney and bone health. *Adv. Nutr.* 2015;6:260–6.
114. Cupisti A, Brunori Giuliano, Biagio Raffaele Di Iorio. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J. Nephrol.* 2018;31(4):457–73.
115. Dahlinghaus EK, Neu AM, Atkinson MA, et al. Hemoglobin level and risk of hospitalization and mortality in children on peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2014;29:2387–94.
116. Damasiewicz H, Magliano D, Doly R. 25- hydroxyvitamin D levels and chronic kidney disease in the Aus Diab (Australian Diabets, Obesity and Lifestyle) study. *BMC Nephrol.* 2012; Abstract Jul.
117. Dangle PP, Ayyash O, Kang A, et al. Cystatin C-calculated glomerular filtration rate-a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder. *Urology.* 2017;100:213-7.
118. Davani-Davari D, Sagheb Mohammad Mahdi. The renal safety of L-carnitine, L-arginine, and glutamine in athletes and bodybuilders: [doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.014](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.014)
119. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H. et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24(11):1863-71.
120. de Borst MH, Navis G. Sodium intake, RAAS-blockade and progressive renal disease. *Pharmacol Res.* 2016;107:344–51.
121. Denburg MR, Kalkwarf HJ, de Boer IH. Vitamin D bioavailability and catabolism in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2013;28(9):1843-53.

122. de Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, et al. Chronic Hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *Journal of Nephrology*. 2018;31(5):653-64.
123. de Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, et al. Proteinuria increases plasma phosphate by altering its tubular handling. *J.Am.Soc.Nephrol*. 2015;26(7):1608-18.
124. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9752):1543-51.
125. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2002;40(2):221–6.
126. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;33:804–13.
127. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2013;62:771–8.
128. Di Liberato L, Arduini A, Rossi C, et al. L-carnitine status in end-stage renal disease patients on automated peritoneal dialysis. *J.Nephrol*. 21 feb.2014. doi 10.1007/s40620-014-0076-x.
129. Dobrowolski LC, van Huis M, van der Lee JH, et al. Epidemiology and management of hypertension in paediatric and young adult kidney transplant recipients in The Netherlands. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016;31:1947–56.
130. Dönmez O, Yıldız N, Ediz B. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease.
131. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2012;60:310-5.

132. DSa J, Sukanya Shetty, Roopa Rani Bhandary, Ashalatha V Rao. Association between serum cystatin C and creatinine in chronic kidney disease subjects attending a tertiary health care centre. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(4):9-12.
133. Dunn Jeffrey D, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *The American Journal of Managed Care.* 2015;21(15):307-15.
134. Duranton F, Lundin U, Gayraud N. Plasma and urinary amino acid metabolomic profiling in patients with different levels of kidney function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;9(1):37-45.
135. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events?. *West J. Emerg. Me.* 2017;18:963-71.
136. EI-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015;116(3):107-12.
137. EI-Sadek AE, Behery EG, Azab AA, et al. Arginine dimethylation products in pediatric patients with chronic kidney disease. *Ann.Med.Surg.* 2016;9:22-7.
138. el Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: The global challenge. *Lancet.* 2010;365:331-40.
139. ESPN/ERA-EDTA Registry 2006 // ESPN Registry  
<http://www.espn.org>.
140. ESPN/ERA-EDTA Registry 2008 // ESPN Registry  
<http://www.espn.org>.
141. ESPN/ERA-EDTA Registry 2016 // ESPN Registry  
<http://www.espn.org>.
142. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am.J.Kidney Dis.* 2003;41(4):13-26.

143. Fadel FI, Elshamaa MF, Essam RG, et al. Some amino acids levels: glutamine, glutamate, and homocysteine, in plasma of children with chronic kidney disease. *Int.J.Biomad. Sci.* 2014;10(1):36-42.
144. Filler G, Grimmer J, Huang S-HS, Bariciak E. Cystatin C for the assessment of GFR in neonates with congenital renal anomalies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27 (9):3382-4.
145. Filler G, Yasin A, Medeiros MM. Methods of assessing renal function. *Pediatric Nephrology.* 2014;29(2):183-92.
146. Filler G, Melk A, Marks SD. Practice recommendations for the monitoring of renal function in pediatric non-renal organ transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2016;20(3):352-63.
147. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int.* 2000;57(75):22-6.
148. Fischbach M, Graff V, Terzic J, et al. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatric Nephrology.* 2002;17(2):104-6.
149. Fitch K, Woolley JM, Engel T, Blumen H. The Clinical and economic burden of hyperkalemia on medicare and commercial payers. *American Health & Drug Benefits.* 2017;10(4):202-9.
150. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: A report from the chronic kidney disease in children study. *Hypertension.* 2008;52:631-7.
151. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3).
152. Flynn JT, Daniels SR, Heyman LL, et al. Committee of the Council on cardiovascular disease in young. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Hypertension.* 2014;63:1116-35.

153. Fogo A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007;24:2011-22.
154. Fogo A.B. Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2001;59:804-19.
155. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al. Change in mortality risk over time in young kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011;11:2432-42.
156. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;3:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub3.
157. Fox JA, Dudley AG, Bates C, Jr.Cannon GM. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J. Urol.* 2014;191(5):1602-7.
158. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2015:14-18.
159. Franco MC, Nagasako SS, Machado PG, et al. Cystatin C and renal function in pediatric kidney transplant recipients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2009;42(12):1225-9.
160. Frennby B, Sterner G, Almen T, et al. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure – a comparison between different clearance techniques. *Clinical Nephrology.* 1995;43(1):35-46.
161. Freundlich M, Abitbol CL. Oral paricalcitol: expanding therapeutic options for pediatric chronic kidney disease patients. *Pediatric Nephrology.* 2017;32(7):1103–10.
162. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(20):1892-903.
163. Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circulation Journal.* 2013;43(12):785–92.

164. Furth SL, Stablein D, Fine RN, et al. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: A report of the North American pediatric renal transplant Cooperative study. *Pediatrics*. 2002;109:909–13.
165. Furth SL, Hwang W, Yang C, et al. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr. Nephrol*. 2002;17:450–5.
166. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–52.
167. Gao Z, Zhengmou W, Jiantao L, et al. Evaluation of Renal Function in Children with Congenital Scoliosis and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Med. Sci. Monit*. 2018;24:4667-78.
168. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S, et al. Amino acid and protein metabolism in the human kidney and in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nutr*. 2010;29:424–33.
169. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2016;27:2164–76.
170. Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) project. *NDT*. 2019;34(9):1534-41.
171. Gat-Yablonski G, Phillip M. Nutritionally-induced catch-up growth. *Nutrients*. 2015;7:517–51.
172. Georgianos PI, Liampas I, Kyriakou A, et al. Evaluation of the tolerability and efficacy of sodium polystyrene sulfonate for long-term management of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. *Int.Urol.Nephrol*. 2017;49(12):2217-21.
173. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney international*. 2018;93:325-34.

174. Gerson AC, Riley A, Fivush BA, et al. Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16(5):1427-32.
175. Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int.* 1990;38(5):904–11.
176. Gong Y, Zhang Y, Shen Q, et al. Early detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: cross-sectional results of a community-based screening and referral study in China. *BMJ Open.* 2018; 8(5): e020634. Published online 2018 May 30. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020634
177. Goraya N, Wesson DE. Dietary interventions to improve outcomes in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015;24:505–10.
178. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients.* 2015;7:1538–64.
179. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr. Nephrol.* 2005;20:849–53.
180. Guzzo I, Mancini E., Kengne WS, et al. Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24:1391–7.
181. Haffner D, Leifheit-Nestler M. Extrarenal effects of FGF23. *Pediatric Nephrology.* 2017;32(5):753–65.
182. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:458–65.
183. Harambat J, Van Stralen KJ, Schaefer F, et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am.J. Transplant.* 2013;13:2066–74.
184. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim J, Tizard J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology.* 2012;27(3):363-73.

185. Harambat J, Ekulu PM. Inequalities in access to pediatric ESRD care: A global health challenge. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31:353–8.
186. Hari P, Sahu J, Sinha A, et al. Effect of enalapril on glomerular filtration rate and proteinuria in children with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics.* 2013;50(10):923-8.
187. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatric Nephrology.* 2000;15(1-2):105-8.
188. Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: A nationwide survey during 2006-2011. *Clin.Exp.Nephrol.*2015;19:933-8.
189. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)(2)vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.* 2011;25:543–59.
190. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, et al. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clinical Practice.* 2012;120(1):8–16.
191. Heerspink HJL, Kröpelin TF, Hoekman J, et al. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:2055–64.
192. Helton E, Darragh R, Francis P, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics.* 2015;125:1260-70.
193. Heringer J, Boy N, Burgard P. Newborn screening for glutaric aciduria type I: benefits and limitations. *Int. J. Neonatal Screen.* 2015;1:57-68.
194. Hiep TTM, Ismaili K, Collart F, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:935-40.



195. Hijazi R, Abitbol CL, Chandar J, et al. Twenty-five years of infant dialysis: A single center experience. *J. Pediatr.* 2009;155:111–7.
196. Hilgers KF, Dotsch J, Rascher W, Mann JF. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both?. *Pediatr. Nephrol.* 2004;19(9):956-61.
197. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(10):2024–31.
198. Hofmann AD, Duess JW, Puri P. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) associated with Hirschsprung's disease: a systematic review. *Pediatr. Surg. Int.* 2014;30(8):757-61.
199. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, et al. Gender disparities in access to pediatric renal transplantation in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Am. J. Transplant.* 2016;16:2097–105.
200. Hogas SM, Voroneanu L, Serban DN, et al. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2010;4(3):116-27.
201. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2009;4(2):509-15.
202. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:1911–30.
203. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am.J.Kidney Dis.* 2003;41(4):4–12.
204. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:347–54.

205. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12:245–52.
206. Hundemer GL, Fenves AZ. Acquired 5-oxoproline acidemia successfully treated with N-acetylcysteine. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2017;30(2):169–70.
207. [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorPed](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed)
208. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45(2):198–202.
209. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011;20(6):631-9.
210. IPNA (2017) IPNA website. <https://www.ipna-online.org/>. Accessed 6 Feb 2017
211. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *NDT*. 2014;29(4):878-84.
212. Jacobsen PK, Rossing P, Parving H-H. Impact of renin angiotensin system blockade on night to day blood pressure ratio in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dialys. Transpl.* 2006;21(7):2030-1.
213. Jacobson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clinical Physiology*. 1983;3(4):297-305.
214. Jafari A, Khatami M-R, Dashti-Khavidaki S, et al. Protective effects of L-carnitine against delayed graft function in kidney transplant recipients: a pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Renal Nutrition*. 2017;27:113-26.
215. Jang KM, Min MD, Cho MH. Clinical approach to children with proteinuria. *Child Kidney Dis*. 2017;21(2):53-60.

216. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260–72.
217. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med*. 2017;377:1765–76.
218. Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF, et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;81(7):690–7.
219. Kamei Y, Kamei D, Tsuchiya K, et al. Association between 4-year all-cause mortality and carnitine profile in maintenance hemodialysis patients. Published: august 22, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201591>
220. Kaneko M, Fukasawa H, Ishibuchi K, et al. L-carnitine improved the cardiac function via the effect on myocardial fatty acid metabolism in a hemodialysis patient. *Intern. Med*. 2018;57(24):3593-6.
221. Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, et al. Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney Int*. 2000;57:1681–7.
222. Ke L, Mason RS, Kariuki M, et al. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr. Blood Press. Control*. 2015;8:13–35.
223. Kendrick J, Andrews E, You Z, et al. Cholecalciferol, calcitriol, and vascular function in CKD: a randomized, double-blind trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017;12:1438–46.
224. Khalil WM, Shousha HA, Khalil HF, Mohamedy EM. Comparative Study Between <sup>99m</sup>Tc-MDP and <sup>99m</sup>Tc-DTPA as a predictor for renal function. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2013;7(2):360-7.
225. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl*. 2012;2:279–335.
226. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (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). *Kidney International*. 2009;76(113):1-130.

227. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter., Suppl.* 2013;3:1-150.

228. K/DOQI Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am.J.Kidney Dis.* 2004;43(2):1-290.

229. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2017;7(1):1-59.

230. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;53(3):1–124.

231. Kim HI, Raffler J, Lu W. Fine mapping and functional analysis reveal a role of SLC22A1 in acylcarnitine transport. *Am.J.Hum.Genet.* 2017;101(4):489-502.

232. Kloner RA, Gross C, Yuan J. Effect of patiromer in hyperkalemic patients taking and not taking RAAS inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2018;23(6):524-31.

233. Kölker S, Christensen E, Leonard JV. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011;34(3):677–94.

234. Kopple JD: Phenylalanine and tyrosine metabolism in chronic kidney failure. *J. Nutr.* 2007;137(1):1586–90.

235. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, et al. NECOSAD Study Group Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2003;64:2222–8.

236. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Back to the future: Restricted protein intake for conservative management of CKD, triple goals of renoprotection, uremia mitigation, and nutritional health. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48:725–9.

237. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int. Suppl.* 2016;6:3–6.
238. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:1163–77.
239. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *European Heart Journal.* 2018;39(17):1535–42.
240. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev.Endocr.Metab.Disord.* 2017;18(1):41-7.
241. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;25:1552–7.
242. Kruger C, Nguyen T-T, Breaux C, et al. Proximal Tubular Cell-Specific Ablation of Carnitine Acetyl-Transferase Causes Tubular Disease and Secondary Glomerulosclerosis. *Diabetes.* 2019;68(4):819-31.
243. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol : a method for the assessment of glomerular filtration rate. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1984;104(6):955-61.
244. Ku E, Glidden D, Hsu CY, et al. Association of Body Mass Index with patient-centered outcomes in children with ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27:551–8.
245. Ku E, Fine RN, Hsu C, et al. Height at first RRT and mortality in children. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11:832–9.
246. Kumar J, McDermott K, Abraham AG, et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31(1):121-9.
247. Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17:13. doi: 10.1186/s12882-016-0226-6

248. Laskin BL, Mitsnefes MM, Dahhou M, et al. The mortality risk with graft function has decreased among children receiving a first kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2014;87:1–9.
249. Laster M, Soohoo M, Hall C, et al. Racial–ethnic disparities in mortality and kidney transplant outcomes among pediatric dialysis patients. *Pediatr. Nephrol.* 2017;32:685–95.
250. Lau L, Al-Ismaili Z, Harel-Sterling M, et al. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides. *Pediatric Nephrology.* 2017;32(1):163–71.
251. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014;34:333-9.
252. Ledermann SE, Scanes ME, Fernando ON, et al. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants. *J. Pediatr.* 2000;136:24–9.
253. Lee J, An JN, Hwang JH, et al. Effect of dialysis initiation timing on clinical outcomes: A propensity-matched analysis of a prospective cohort study in Korea. *PLoS One.* 2014;9:e105532. doi: 10.1371/journal.pone.0105532.
254. Lemley KV. When to initiate ACEI/ARB therapy in patients with type 1 and 2 diabetes. *Pediatric Nephrology.* 2010;25(10):2021-34.
255. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2015;10(12):2136-42.
256. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann.Intern.Med.* 1999;130(6):461-70.
257. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am.J.Kidney Disease.* 2014;63(5):820-34.
258. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(12):851-60.

259. Liao C-T, Chen Y-M, Shiao C-C, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:2909–14.
260. Lin HH, Tsai C-W, Lin PN. Survival analysis of pediatric dialysis patients in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17:621–7.
261. Liu D, Alvarez-Elías AC, Wile B, et al. Deviations from the expected relationship between serum FGF23 and other markers in children with CKD: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 28;18(1):204. doi: 10.1186/s12882-017-0623-5. PMID: 28659167.
262. Liu FX, Rutherford P, Smoyer-Tomic K, et al. A global overview of renal registries: A systematic review. *BMC Nephrol.* 2015;16:1–10.
263. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *Lancet.* 2015;385:1975–82.
264. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, et al. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: A marginal structural model analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8:619–28.
265. Lundin U, Weinberger KM. Towards metabolic biomarkers for the diagnosis and prognosis of CKD. Published: November 5<sup>th</sup> 2018. doi:10.5772/intechopen.80335.
266. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2016;11:90-100.
267. Luyckx VA, Naicker S, McKee M. Equity and economics of kidney disease in sub-Saharan Africa. *Lancet.* 2013;382:103-4.
268. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J.Hypertens.* 2013;31:1281-357.

269. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
270. Marmarinos A, Garoufi A, Panagoulia A, et al. Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure. *Clinical Biochemistry*. 2016;49(1-2):150-3.
271. Maruyama T, Maruyama N, Higuchi T, et al. Efficacy of L-carnitine supplementation for improving lean body mass and physical function in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Eur.J. Clin. Nutr.* 2019;73(2):293-301.
272. Matsumoto M, Awano H, Bo R, et al. Renal insufficiency mimicking glutaric acidemia type 1 on newborn screening. *Pediatr. Int.* 2018;60(1):67-9.
273. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:439-47.
274. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. On behalf of the Chinese eGFR Investigation Collaboration: Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2006;17:2937-44.
275. Mazzaferro S, Brancaccio D, Messa P, et al. Management of secondary hyperparathyroidism in Italy: results of the Italian FARO survey. *J. Nephrol.* 2011;24(2):225-35.
276. McCaffrey J, Coupes B, Chaloner C, et al. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(10):1861–71.
277. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2654–62.
278. McIntyre WF, Femenía F, Arce M, et al. Importance of early electrocardiographic recognition and timely management of hyperkalemia in geriatric patients. *Exp. Clin. Cardiol.* 2011;16:47–50.



279. McKenna AM, Keating LE, Vigneux A, et al. Quality of life in children with chronic kidney disease – patient and caregiver assessments. *Nephrol. Dialys. Transpl.* 2006;21(7):1899-905.
280. Mehls O, Lindberg A, Haffner D. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial. *Pediatric Nephrology.* 2015;30(12):2145-51.
281. Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:10-7.
282. Menon S, Valentini RP, Hidalgo G, et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2008;23(10):1831-6.
283. Mercadal L, Coudert M, Vassault A, et al. L-carnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled CARNIDIAL trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7(11):1836-42
284. Mistry M, Shea A, Giguere P, Nguyen ML. Evaluation of sodium polystyrene sulfonate dosing strategies in the inpatient management of hyperkalemia. *Ann. Pharmacother.* 2016;50(6):455-62.
285. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider?. *BMC Nephrol.* 2016;17:80.
286. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: A report of the North American pediatric renal transplant Cooperative study (NAPRTCS). *Am. J. Kidney Dis.* 2005;45:309–15.
287. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, et al. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990–2010. *JAMA.* 2013;309:1921–9.
288. Miyamoto Y, Miyazaki T, Honda A, et al. Retention of acetylcarnitine in chronic kidney disease causes insulin resistance in skeletal muscle. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016;59(3):199–206.

289. Miyata T, van Ypersele, de Strihou C. Renoprotection of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure lowering. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2006;21(4):846-9.
290. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:650–8.
291. Momtaz H-E, Dehghan A, Karimian M. Correlation of cystatin C and creatinine based estimates of renal function in children with hydronephrosis. *Journal of Renal Injury Prevention.* 2016; 5(1):25-8.
292. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia. *JASN.* 2017;28(11):3155-65.
293. Muller F, Dreux S, Audibert F, et al. Fetal serum  $\beta$ 2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenatal Diagnosis.* 2004;24(5):327-32.
294. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int.* 2005;94:23-7.
295. Nakamura T, Fujisaki T, Miyazono M, et al. Risk and benefits of sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in patients on maintenance hemodialysis. *Drugs in R&D.* 2018;18(3):231-5.
296. Nakashima T, Inoue H, Fujiyoshi J, Matsumoto N. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatric Nephrology.* 2016;31(6):983–9.
297. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi S, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018;(22):35-44.
298. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 120. Published online 2017 Apr 3. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0

299. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2015;41:456-63.

300. NAPRTCS Collaborative Studies NAPRTCS (2014) Annual transplant report. Available at [www.naprtcs.org](http://www.naprtcs.org)

301. NAPRTCS (2011) NAPRTCS 2011 annual report. Available at [www.naprtcs.org](http://www.naprtcs.org)

302. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2008) U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>

303. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2011) U.S. Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>

304. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2012) United States Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>

305. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2015) United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Available at <https://www.usrds.org/>

306. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39(1):17-31.

307. Navaneethan SD, Schold SD, Arrigain S, Jolly SE, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am. J. Kid. Dys.* 2011;58(4):536-43.

308. Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, Bissler JJ. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(3):453-61.
309. Neu AM, Sander A, Borzych-Duzalka D, et al. Comorbidities in chronic pediatric peritoneal dialysis patients: A report of the international pediatric peritoneal dialysis network. *Perit. Dial. Int.* 2012;32:410–8.
310. Ng DK, Schwartz GJ, Schneider MF, et al. Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;1:170-7.
311. Nguyen C, Dreux S, Heidet L, et al. Fetal serum  $\alpha$ -1 microglobulin for renal function assessment: comparison with  $\beta$ 2-microglobulin and cystatin C. *Prenatal diagnosis*. 2013;33(8):775-81.
312. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(5):779-92.
313. Noordzij M, Jager KJ. Patient survival on dialysis in Korea: A different story?. *Kidney Int.* 2014;86:877–80.
314. Nordin G. Cystatin C—Incremental Improvement in Measurement and Understanding of Results. *Clinical Chemistry*. 2017;63(4):802-3.
315. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*. 2018;137(13):1320-30.
316. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:2047-56.
317. Paoli S, Mitsnefes MM. Coronary artery calcification and cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014;26:193–7.
318. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J. Pediatr.* 2002;141:191–7.

319. Parvex P, Combescure C, Rodriguez M, et al. Evaluation and predictive factors of renal function progression using cystatin C and creatinine in neonates born with CAKUT. *Clin. Nephrol.* 2015;81(5):338–44.
320. Parvex P, Combescure C, Rodriguez M, Girardin E. Is Cystatin C a promising marker of renal function, at birth, in neonates prenatally diagnosed with congenital kidney anomalies?. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012;27(9):3477–82.
321. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(23):2204–13.
322. Patange AR, Valentini RP, Gothe MP, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased left ventricular mass and diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34:536–42.
323. Peco-Antić A, Paripović D, Kotur-Stevuljević J. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clinical Biochemistry.* 2012;45(15):1173–7.
324. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *JASN.* 2011;22(1):147–55.
325. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, et al. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study. *Am. J. Nephrol.* 2017;46(4):323–32.
326. Pilz S, Iodices S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Kid. Dis.* 2011;58(3):374–82.
327. Ploos van Amstel S, Vogelzang JL, Starink MV, et al. Long-term risk of cancer in survivors of pediatric ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10:2198–204.
328. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in

health and in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(2):459-66.

329. Pollack S, Eisenstein I, Tarabeih M, et al. Long-term hemodialysis therapy in neonates and infants with end-stage renal disease: A 16-year experience and outcome. *Pediatr. Nephrol*. 2015;31:305–13.

330. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016;37:2129–200.

331. Portale AA, Wolf M, Jüppner H, et al. Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2014;9(2):344-53.

332. Portale AA, Wolf MS, Messinger S, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk of CKD progression in children. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2016;7;11(11):1989-98.

333. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017;32(3):497-507.

334. Pruthi R, O'Brien C, Casula A, et al. UK renal registry 15th annual report: Chapter 4 demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2011. *Nephron Clin. Pract*. 2013;123:81–92.

335. Qiu X, Liu C, Ye Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;16;8(42):72985-99.

336. Ramos-Roman MA, Sweetman L, Valdez MJ, Parks EJ. Postprandial changes in plasma acylcarnitin concentrations as markers of fatty acid flux in overweight and obesity. *Metabolism*. 2012;61(2):202–12.

337. Rees L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatr. Nephrol*. 2016;31(9):1421-35.

338. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011;7: 615–23.
339. Rees L, Shroff R. The demise of calcium-based phosphate binders—is this appropriate for children?. *Pediatr. Nephrol.* 2015;30:2061–71.
340. Renda R. Renal outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract system: a single-center retrospective study. *Minerva Urol. Nefrol.* 2018;70(2):218-25.
341. Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin. Pharmacokinet.* 2012;51(9):553–72.
342. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatr. Nephrol.* 2014;29:1987–95.
343. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr. Pathol.* 2014;33(5-6):293–320.
344. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clinical Biochemistry.* 2007;40(5-6):383-91.
345. Roscioni SS, Heerspink HJL, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10:77–87.
346. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *Pediatric Nephrology.* 2017;32(2):321-30.
347. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69:399-405.
348. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine.* 2004;141(12):929-37.

349. Safaridis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int.* 2014;85:536-46.
350. Safder O, Alsharif S, Kari JA. Pediatric CKD and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2014;14:177–84.
351. Salvador CL, Tondel C, Rowe AD, et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatric Nephrology.* 2019;34(2):301–11.
352. Samuel SM, Tonelli MA, Foster BJ, et al. Survival in pediatric dialysis and transplant patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6:1094–9.
353. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76(5):528-33.
354. Sans L, Radosevic A, Quintian C, et al. Cystatin C estimated glomerular filtration rate to assess renal function in early stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One.* 2017 Mar 27;12(3):e0174583. doi: 10.1371/journal.pone.0174583.
355. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GJ. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16:2205-15.
356. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:1234–41.
357. Sawy MAEI, Zaki MM, El-Hakim IZ, et al. Serum amino acid abnormalities in pediatric patients with chronic renal failure with and without history of thromboembolic manifestations. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2012;13(1):73-80.
358. Schiepatti A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implication. *Kidney Int.* 2005;98:7-10.



359. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin–angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017;356:j791
360. Shooter M, Watson A. The ethics of withholding and withdrawing dialysis therapy in infants. *Pediatr. Nephrol*. 2000;14:347–51.
361. Schwartz GJ, Haycock GB, Jr, Edelman CM, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-63.
362. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445–53.
363. Schwartz GJ, Work DE. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *CJASN*. 2009;4(11):1832-43.
364. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2019;20(3):629–37.
365. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am*. 1987;34:571-90.
366. Seeherunvong W, Abitbol CL, Chandar J, et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in children with early chronic kidney disease. *J Pediatr*. 2009;154(6):906-11.
367. Sgambat K, Moudgil A. Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial. Int*. 2016;20(1):63-7.
368. Sharma S, Denburg MR, Furth SL. The association between creatinine versus cystatin C-based eGFR and cardiovascular risk in children with chronic kidney disease using a modified PDAY risk score. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(8):1457–63.

369. Sherief LM, Youssef DM, Sherbiny HS, et al. Screening of renal dysfunction among Burkitt lymphoma survivors by novel markers. *Hematology*. 2017;22(5):265-73.
370. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am. J. Kidney Dis*. 2013;62:595-603.
371. Shroff R, Dégi A, Kerti A, et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2013;28:875–84.
372. Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical practice recommendation for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *NDT*. 2017;32(7):1098-113.
373. Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical practice recommendation for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *NDT*. 2017;32(7):1114-27.
374. Shroff R, Rees L, Trompeter R, et al. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr. Nephrol*. 2006;21:257–64.
375. Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, et al. Normal 25-hydroxyvitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2016;27(1):314-22.
376. Siddique K, Leonard D, Sekaly L, Borders MG. Validation of the CKid formula to estimate GFR in children postrenal transplant. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(3):445-51.
377. Sinha A, Bagga A. Maintenance dialysis in developing countries. *Pediatr. Nephrol*. 2014:211–9.
378. Sirwal IA, Bandy KA, Reshi AR, et al. Estimation of glomerular filtration rate (GFR). *JK Science*. 2004;6(3):121-3.
379. Smith J, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987 – 2010 : A report of the North American pediatric renal trials and collaborative studies. *Pediatr. Transplant*. 2013;17:149–57.

380. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2010;5:2172-9.

381. Staples A, Wong C, Schwartz GI. Iohexol-measured glomerular filtration rate in children and adolescents with chronic kidney disease: a pilot study comparing venous and finger stick methods. *Pediatric Nephrology.* 2019;34(3):459–64.

382. Stein DR, Feldman HA, Gordon CM. Vitamin D status in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2012;27(8):1341–50.

383. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int.* 2016;89(3):546-54.

384. Stokes JB. Peritoneal dialysis is not a superior therapy to hemodialysis: A comparison. *Blood Purif.* 2012;33:160–4.

385. Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr. Nephrol.* 2011;26:93–8.

386. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. New therapeutic approaches for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2018;32(1):99-119.

387. Taylor AT, Lipowska M, Cai H.  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NTA})$  and  $^{1311}\text{-OIH}$ : comparable plasma clearances in patients with chronic kidney disease. *J.Nuc.Med.* 2013;54(4):578-84.

388. The Renal Association «Nutrition in CKD», 2010 // [http://www.renal.org/clinical/guidelines/section/Nutrition in CKD.aspx](http://www.renal.org/clinical/guidelines/section/Nutrition%20in%20CKD.aspx).

389. The Renal Association. UK Renal Registry. The Sixth annual report. 2012.URL: <http://www.renalreg.com/home.htm>.

390. Tjaden LA, Noordzij M, van Stralen KJ, et al. Racial disparities in access to and outcomes of kidney transplantation in children, adolescents, and young adults: Results from the ESPN/ERA-EDTA. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;67:293–301.

391. Tomotaki S, Toyoshima K, Shimokaze T. Association between cord blood cystatin C levels and early mortality of neonates with congenital abnormalities of the kidney and urinary tract: a single-center, retrospective cohort study. *Pediatric Nephrology*. 2017;11:2089-95.
392. Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(8):1297–305.
393. Tsai H, Yang L, Chin T, et al. Outcome and risk factors for mortality in pediatric peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2010;30:233–9.
394. Turer CB, Lin H, Flores G, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):152-61.
395. Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karra SA, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am. J. Kid. Dis.* 2011;58(4):544-53.
396. US Renal Data System (USRDS) Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD. 2013.
397. Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, et al. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: Exploring the high-risk age window. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8:1019–26.
398. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *NDT*. 2006;21(1):77-83.
399. van de Luitgaarden MWM, Noordzij M, Stel VS, et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2940–7.

400. van De Luijngaarden MWM, Jager KJ, Segelmark M, et al. Trends in dialysis modality choice and related patient survival in the ERA-EDTA registry over a 20-year period. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016;31:120–8.
401. van den Belt Sophie M, Heerspink HJL, Gracchi V, et al. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29(8):2225–33.
402. Van de Poll MCG, Soeters PB, Deutz NEP, et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;79(1):185-97.
403. VanDeVoorde RG, Misnefes MM. Hypertension and CKD. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2011;18:355–61.
404. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2004;19(6):688-90.
405. Vanholder R. Chronic kidney disease in adults – UK guidelines for identification, management and referral. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2006;21(7):1776-7.
406. van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int.* 2014;86:168–74.
407. Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, et al. ESPN/ERA-EDTA Registry Infants requiring maintenance dialysis: Outcomes of Hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2016.
408. Viera Antony J, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *American Family Physician.* 2015;92(6):487-95.
409. Vivante A, Kohl S, Hwang D-Y, et al. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatric Nephrology.* 2014;29:695-704.
410. Vogelzang JL, Heestermans LWAA, van Stralen KJ, et al. Simultaneous reversal of risk factors for cardiac death and intensified therapy in

long-term survivors of paediatric end-stage renal disease over the last 10 years. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28:2545–52.

411. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Jager KJ, Groothoff JW. Trend from cardiovascular to non-cardiovascular late mortality in patients with renal replacement therapy since childhood. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28:2082–9.

412. Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2014;29:1493–505.

413. Webb NJA, Lerner G, Warady BA, et al. Efficacy and safety of paricalcitol in children with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology.* 2017;32(7):1221–32.

414. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2013;28(5):737-43.

415. Webb NJ, Lam C, Loes T, et al. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5(3):417-24.

416. Wei L, Ye X., Pei X, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Nephrol.* 2015;84(2):86-94.

417. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(3):211-21.

418. Weir MR, Rolf M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2010;5:531-48.

419. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin. Nephrol.* 2013;33:169–79.

420. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, et al. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;9(5):978-86.

421. Westland R, Abraham Y, Bökenkamp A, et al. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(5):764-72.
422. Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28(7):1844.
423. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease?. *Kidney Int.* 2013;83:377-83.
424. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, et al. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *European Journal of Medical Genetics.* 2005;48(2):131-44.
425. Winter SC, Buist NR. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am. Heart J.* 2014;139:63-9.
426. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2000;36:811-9.
427. Wong CS, Hingorani S, Gillen DL, et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002;61:630-7.
428. Wood EG, Hand M, Briscoe DM, et al. Risk factors for mortality in infants and young children on dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;37:573-9.
429. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-31.
430. Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:1828-35.
431. Wu CK, Lin JW, Caffrey JL, et al. Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates:

NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:1930-6.

432. Wuhl E, Mehls O, Shaefer F. ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2004;66(2):768-76.

433. Wuhl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008;23:705–16.

434. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(17):1639–50.

435. Wunnapuk KL, Liu X, Peak P, et al. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat. *Toxicol. Lett.* 2013;222(3):280-8.

436. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin–angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;67:728–41.

437. Yavuz S, Anarat A, Bayazıt AK. Assessment of cystatin C and cystatin C-based GFR formulas in reflux nephropathy. *J. Pediatr. Urol.* 2014;10(2):262-7.

438. Yosypiv I.V. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder?. *International Journal of Nephrology.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909083>

439. Yu M-Y, Yeo JH, Park J-S, et al. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. *PLoS One.* 2017;12:e0173542.

440. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;48(2):221-30.



441. Zhang Y, Wang F, Ding J, et al. Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(1):67–72.

442. Zhang YM, Zhuo L, Hu J, et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren. Fail*. 2016;38(10):1654–8.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 лікування ренальної остеодистрофії у дітей з хронічною нирковою недостатністю. 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. Почка. Нирки. Kidney.2012; 2:37-43. *(Особистий внесок – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, наукова інтерпретація, написання статті).*

8. Кушніренко 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 додіалізного 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. (3а і 3б). 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. Іванов 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. Кушниренко 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. Кушниренко 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. Кушниренко 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. Іванов 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. Кушниренко 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. Кушниренко 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, Meremies 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)*.

## ДОДАТОК Б

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- реєстровому науково-практичному симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей та підлітків» (Київ, 2012), тема: «Ранні маркери ушкодження нирок у дітей з вадами розвитку сечовидільної системи» (доповідь);

- реєстровій науково-практичній конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок» (Луцьк, 2012), тема: «Діагностика, профілактика, лікування порушень обміну вітаміну Д у дітей з хронічною хворобою нирок» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій Всесвітньому Дню Нирки 2014, «Хронічні захворювання нирок. Віковий аспект» (Київ, 2014), тема: «Анемія при ХХН: вікові і гендерні особливості діагностики і лікування» (доповідь);

- реєстровій науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – 2014» (Харків, 2014), тема: «Хроническая болезнь почек у детей. Стандартные и модифицированные методы диагностики и лечения» (доповідь);

- 51<sup>ST</sup> ERA-EDTA Congress (Амстердам, Королівство Нідерландів, 2014), тема: «Explaining the geographic variation in paediatric RRT incidence in Europe» (тези, стендова доповідь);

- І Національному Республіканському Конгресі з міжнародною участю «Народ и здоровье – Узбекистан» (Ташкент, Республіка Узбекистан, 2014), тема: «Мочекаменная болезнь. Дисметаболические нефропатии: концепция нефрологического подхода» (доповідь);

- науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню Нирки 2015, «Здорові нирки – для всіх» (Київ, 2015), тема: «Ренопротекція в сучасній нефрології» (доповідь);
- науково-практичній конференції «Клінічний випадок в нефрології», щорічній міжнародній нефрологічній академії 8<sup>th</sup> REENA™ SME Course (Київ, 2016), тема: «Рання стадія ХХН у дітей. Синдром САКУТ: Вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів: генетичні розлади» (доповідь);
- реєстровій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (Київ, 2016), тема: «САКУТ-синдром і хронічна ниркова недостатність у дітей – реалії сьогодення» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Невизначеність та доказовість у клінічній практиці та управлінні первинною медичною допомогою» (Київ, 2017), тема: «Ведення пацієнта з хронічною хворобою нирок» (доповідь);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога:кращі практики сімейної медицини» (Київ, 2017), тема: «Хронічна хвороба нирок у дорослих і дітей» (доповідь);
- реєстровій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (Київ, 2017), тема: «Хронічна ниркова недостатність у дітей: біомаркери та моніторинг стану» (доповідь);
- XVIII Національному Конгресі кардіологів України (Київ, 2017), тема: «Хронічна хвороба нирок у кардіологічних пацієнтів – чи можна запобігти та як лікувати» (доповідь);
- реєстровому Всеукраїнському Конгресі «Мистецтво лікування – від профілактики до якості життя» (Київ, 2017), тема: «Підходи до лікування артеріальної гіпертензії при хронічній хворобі нирок» (доповідь);



- V З'їзді нефрологів України (Вінниця, 2017), тема: «Біомаркери ХХН у дітей» (доповідь);
- реєстровій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми спадкової та мультифакторної патології. Орфанні метаболічні захворювання» (Київ, 2018), тема: «Спадково-обумовлені захворювання сечовидільної системи» (доповідь);
- IV З'їзді Євразійської асоціації терапевтів сумісно з Республіканською науково-практичною конференцією терапевтів Узбекистану (Ташкент, Республіка Узбекистан, 2018), тема: «Хроническая болезнь почек: в фокусе мочева кислота» (доповідь);
- 55<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress (Копенгаген, Королівство Данія, 2018), тема: «Cystatin C in CKD 1-3 stages in children» (тези, стендова доповідь);
- 51<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology (Туреччина, Анталія, 2018) тема: «Individualization of renal protection in children with CKD» (тези, доповідь);
- науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога» (Київ, 2019), тема: «ХХН. Лікування в залежності від стадії» (доповідь);
- регіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання нефрології у періоді реформи медицини. Всесвітній День Нирки 2019 в Україні» (Львів, 2019), тема: «ХХН: ренопротекція та її вплив на ниркові наслідки» (доповідь);
- реєстровій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2019), тема: «Хронічна хвороба нирок: сучасні опції медикаментозної терапії» (доповідь);
- XX Національному Конгресі кардіологів України (Київ, 2019), тема: «Захист нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією» (доповідь).