

УДК 616.61-002.2-053.2:612.398.192-035.272

С.В. Кушніренко¹, Н.В. Ольхович²

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

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України, м. Київ, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):31-37; doi 10.15574/SP.2019.101.31

For citation: Kushnirenko SV, Olkhovich NV. (2019). The effect of metabolic therapy on carnitine status and metabolomic amino acid profile in children with chronic kidney disease. Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 31-37. doi 10.15574/SP.2019.101.31**Мета:** вивчити вплив метаболічної терапії левокарнітином на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і функціональний стан серцево-судинної системи у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) 4–5 ст.**Матеріали і методи.** У 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років визначали концентрацію ацилкарнітинів та амінокислот у сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемною мас-спектрометрії. З метою корекції карнітинового статусу у 20 дітей з ХХН 4–5 ст. застосовувався перорально левокарнітин (Агвантар) із розрахунку 50 мг/кг/добу протягом двох місяців. Оцінка ефективності і безпеки левокарнітину проводилась за динамікою показників метаболомічного профілю амінокислот, карнітинового статусу, клініко-лабораторних показників, електрокардіографії та ехокардіографії.**Результати.** Встановлено, що пероральне застосування левокарнітину супроводжувалося достовірною динамікою збільшення вільного карнітину (С0) до рівня $46,11 \pm 2,9$ μM порівняно з даними, отриманими до лікування у пацієнтів з ХХН 2–5 ст. ($p < 0,05$). Вміст C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконилкарнітину) через два місяці лікування левокарнітином зменшився удвічі порівняно з відповідними показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ($p < 0,05$). Прийом левокарнітину не чинив негативного впливу на метаболомічний амінокислотний спектр крові. За два місяці терапії із застосуванням левокарнітину у дітей з ХХН 4–5 ст. вдалося досягти покращання показників функціонального стану серцево-судинної системи і збільшення фізичної витривалості.**Висновки.** Призначення левокарнітину (Агвантар) у дітей з ХХН 4–5 ст. є патогенетично обґрунтованим, дозволяє покращити показники карнітинового статусу, відновити пул вільного карнітину, у поєднанні з комплексною терапією досягти стабілізації функціонального стану серцево-судинної системи. Пацієнти, залучені у дослідження, та/або їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 і відповідало етичним та морально-правовим вимогам, згідно з наказом МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, діти, метаболічна терапія, левокарнітин, карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот.

The effect of metabolic therapy on carnitine status and metabolomic amino acid profile in children with chronic kidney disease

S.V. Kushnirenko¹, N.V. Olkhovich²¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²State Enterprise «Institute for Genetic and Regenerative Medicine» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv**Objective:** to study the effect of metabolic therapy with levocarnitine on carnitine status, metabolomic amino acid profile and the functional state of the cardiovascular system in children with chronic kidney disease (CKD) 4–5 st.**Materials and methods.** The concentration of acylcarnitines and amino acids in dry blood spots was determined in 38 children with CKD 2–5 st. aged from 2 to 17 by liquid chromatography tandem mass spectrometry. To correct the carnitine status in 20 children with CKD 4–5 st., levocarnitine (Agvantar) was administered orally at the rate of 50 mg/kg daily for 2 months. The efficacy and safety of levocarnitine was evaluated based on the value dynamics of metabolomic amino acid profile, carnitine status, clinical and laboratory values, electrocardiography and echocardiography.**Results.** The obtained results showed that oral administration of levocarnitine was accompanied by significant dynamics of an increase in free carnitine (C0) to the level of 46.11 ± 2.9 μM as compared with the data obtained before treatment in patients with CKD 2–5 st. ($p < 0.05$). After 2 months of levocarnitine therapy, the content of C5DC (glutaryl carnitine) and C6DC (3-methylglutaconyl carnitine) decreased twice in comparison with respective values obtained in patients with CKD 5 st. before treatment ($p < 0.05$). Levocarnitine intake did not have a negative effect on the metabolomic amino acid spectrum of the blood. Over 2 months of levocarnitine therapy, improvement of the functional state of the cardiovascular system and an increase in physical endurance was achieved in children with CKD 4–5 st.**Conclusions.** Prescription of levocarnitine (Agvantar) to children with CKD 4–5 st. is pathogenetically justified, it can improve the carnitine status values, restore the free carnitine pool and, in combination with complex therapy, achieve stabilization of the functional state of the cardiovascular system.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: chronic kidney disease, children, metabolic therapy, levocarnitine, carnitine status, metabolomic amino acid profile.

Влияние метаболической терапии на карнитиновый статус и метаболомический профиль аминокислот у детей с хронической болезнью почек

С.В. Кушніренко¹, Н.В. Ольхович²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна²ГУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України, г. Київ**Цель:** изучить влияние метаболической терапии левокарнитином на карнитиновый статус, метаболомический профиль аминокислот и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 ст.**Материалы и методы.** У 38 детей с ХБП 2–4 ст. в возрасте от 2 до 17 лет определяли концентрацию ацилкарнитин и аминокислот в сухих пятнах крови методом жидкостной хроматографии тандемною масс-спектрометрии. С целью коррекции карнитинового статуса у 20 детей с ХБП 4–5 ст. применялся перорально левокарнитин (Агвантар) из расчета 50 мг/кг/сутки на протяжении двух месяцев. Оценка эффективности и безопасности левокарнитина проводилась по динамике показателей метаболомического профиля аминокислот, карнитинового статуса, клинико-лабораторных показателей, электрокардиографии и эхокардиографии.**Результаты.** Полученные результаты продемонстрировали, что пероральное использование левокарнитина сопровождалось достоверной динамикой увеличения свободного карнитина (С0) до уровня $46,11 \pm 2,9$ μM по сравнению с данными, полученными до лечения у пациентов с ХБП 2–5 ст.

($p < 0,05$). Содержание C5DC (глутарилкарнитина) и C6DC (3-метилглутаконилкарнитина) через два месяца лечения левокарнитином уменьшилось вдвое по сравнению с соответствующими показателями, полученными у пациентов с ХБП 5 ст. до лечения ($p < 0,05$). Прием левокарнитина не оказывал негативного влияния на метаболомический аминокислотный спектр крови. За два месяца терапии с использованием левокарнитина у детей с ХБП 4–5 ст. удалось достичь улучшения показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и увеличения физической выносливости.

Выводы. Назначение левокарнитина (Агвантар) детям с ХБП 4–5 ст. является патогенетически обоснованным, позволяет улучшить показатели карнитинового статуса, восстановить пул свободного карнитина, в сочетании с комплексной терапией достичь стабилизации функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Пациенты, вовлеченные в исследование, и/или их родители дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследования были одобрены комитетом по биоэтике Киевской городской детской клинической больницы №1 и отвечали этическим и морально-правовым требованиям в соответствии с приказом МЗ Украины №281 от 01.11.2000 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, метаболомическая терапия, левокарнитин, карнитиновый статус, метаболомический профиль аминокислот.

Вступ

Комплексне лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) передбачає широке застосування таких лікарських засобів, як рекомбінантний людський еритропоетин, препарати заліза, фосфат-біндери, вітамін Д, кальційміметики, гормон росту, що дозволило значно покращити якість лікування пацієнтів, зменшити частоту їх госпіталізації, вплинути на захворюваність і смертність. Протягом останніх років спеціалісти проявляють інтерес ще до одного медикаментозного засобу — карнітину, застосування якого, як продемонстрував ряд досліджень, дозволяє вирішити деякі проблеми пацієнтів із ХХН V ст., які отримують лікування гемодіалізом (ГД), перитонеальним діалізом і після трансплантації нирки [1,4,7]. В умовах тканинної гіпоксії, яка супроводжує уремію, головним джерелом енергії для клітин є жирні кислоти, оскільки, 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 [5].

Карнітин чинить анаболічну, антигіпоксичну та антитиреоїдну дію, активує жировий обмін, стимулює регенерацію тканин, підвищує апетит. Ця природна речовина виступає в якості кофактора метаболічних процесів, які забезпечують підтримання активності коензиму А, знижує основний обмін, уповільнює розпад білкових та вуглеводних молекул, сприяє проникненню через мембрани мітохондрій і розщепленню довголанцюгових жирних кислот з утворенням ацетил-КоА (необхідного для забезпечення активності піруваткарбоксілази у процесі глюконеогенезу, утворення кетонів тіл, синтезу холіну та його ефірів, окислювального фосфорилування та утворення АТФ), конкурентно витісняючи глюкозу, включає жирнокислотний метаболічний шунт, активність якого не лімітована киснем [5].

Дефіцит карнітину буває первинним і вторинним [6]. Вторинна карнітинова недостатність спостерігається у зв'язку з аліментарним дефіцитом карнітину, гіперкатаболічними станами, переважанням втрат карнітину над його надходженням. У пацієнтів із вторинною карнітиновою недостатністю також відмічається значне підвищення екскреції карнітину за рахунок зниження його реабсорбції у нирках. Ознаками недостатності карнітину є сонливість, м'язова слабкість, гіпотонія, серцева недостатність й аритмії, мінущі судоми. Ці симптоми зазвичай важко відрізнити від подібних ознак, пов'язаних з уремією і діалізом [1–3]. Прояви недостатності карнітину посилюються при супутньому порушенні харчування, коли жирні кислоти, як необхідне джерело енергії, надходять у недостатній кількості. Тривале лікування програмним ГД є однією з основних причин розвитку вторинного дефіциту карнітину. Карнітин виводиться під час процедури ГД, його запаси в м'язах виснажуються. Пацієнти, які отримують ГД, мають тенденцію до зниження вільного плазмового карнітину і помітного підвищення рівня ацилкарнітину з поступовим збільшенням нормального співвідношення ацилкарнітину до вільного карнітину [10,12].

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

Мета роботи: вивчити вплив метаболічної терапії левокарнітином на карнітиновий статус, метаболомічний профіль амінокислот і функціональний стан серцево-судинної системи у дітей, хворих на ХХН 4–5 ст.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні брали участь 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років ($7,3 \pm 0,3$ року), які

знаходились на стаціонарному та амбулаторно-му лікуванні в Київському міському дитячому нефрологічному центрі. Чоловічої статі були 24 особи (63,2%), жіночої — 14 (36,8%).

Стадії ХХН визначалися відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI 2002 р. і останнього перегляду, проведеного у 2012 р. (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [8,11]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009), що стало підставою для розподілу їх за стадіями безвідносно до діагнозу, відповідно до класифікації ХХН.

Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: вроджені вади розвитку нирок і сечової системи (73,7% хворих), аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок (10,5% хворих), нефронофтиз Фанконі (5,3% хворих), хронічний гломерулонефрит, змішана форма, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля. Детальна характеристика хворих наведена у таблиці 1.

Пацієнти, залучені у дослідження, та/або їхні 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 з наказом МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

З метою корекції карнітинового статусу у 20 дітей, хворих на ХХН 4–5 ст. застосовувався препарат «Агвантар» — розчин для перорального застосування 20% по 30 мл і 100 мл у флаконах, що містить 200 мг левокарнітину в 1 мл. Педіатрична доза препарату становить 50–100 мг/кг/добу (максимальна доза 3 г) у два-три прийоми. Препарат 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 [2]. 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 Агвантар з розрахунку 50 мг/кг на добу, розподі-

ляючи на три прийоми, за 30 хвилин до їжі, для дозування застосовували дозуючий шприц. Курс лікування становив два місяці. Оцінка ефективності і безпеки препарату «Агвантар» проводилась за динамікою показників метаболомічного профілю амінокислот, карнітинового статусу, клініко-лабораторних показників, електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (Ехо-КГ).

Визначення статусу карнітину та метаболомічного профілю амінокислот здійснювалось на базі ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України. Визначення ацилкарнітинів та сукцинілацетону, концентрації амінокислот проводилось в сухих плямах крові методом тандемної мас-спектрометрії. Концентрація ацилкарнітинів та амінокислот визначалась у 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 до протоколу виробника. Зразки сухих плям крові були зібрані на паперові бланки Whatman №903 шляхом рівномірного просочення. Після отримання плям крові бланки висувували протягом чотирьох годин у горизонтальному положенні на чистій поверхні, без стороннього впливу сонячних променів або тепла. Висушені зразки до аналізу зберігались при температурі +4°C не довше шести місяців. У 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-Oxo Pro), аланіну (Ala), аргініну (Arg), аспартату (Asp), цитруліну (Cit), глютаміну (Glu), гліцину (Gly), гісти-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів	
Характеристика пацієнтів	Параметри
Вік	7,3±0,3
Стать (чоловіча/жіноча)	24/14
Етіологія ХХН (абс./%):	
Вроджені вади розвитку нирок і сечової системи	28/73,7
Аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок	4/10,5
Нефронофтиз Фанконі	2/5,3
Хронічний гломерулонефрит, змішана форма	2/5,3
Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит	1/2,6
Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля	1/2,6

дину (His), лейцину (Leu), метіоніну (Met), орнітину (Orn), фенілаланіну (Phe), проліну (Pro), серину (Ser), триптофану (Trp), тирозину (Tyr), валіну (Val). Також визначали співвідношення: Arg/Ala, Arg/Phe, Cit/Arg, Cit/Phe, Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Phe/Tyr, Val/Phe.

Методом тандемної мас-спектрометрії також визначали концентрацію наступних 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-гідроксибутирилкарнітину (C5OH), ізовалерилкарнітину (C5:1), гексанойлкарнітину (C6), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC), октанойлкарнітину (C8), октенойлкарнітину (C8:1), деканойлкарнітину (C10), деканойлкарнітину (C10:1), декадієнойлкарнітину (C10:2), додеканойлкарнітину (C12), додеканойлкарнітину (C12:1), тетрадеканойлкарнітину (C14), 3-гідрокси-тетрадеканойл-

карнітину (C14OH), тетрадеканойлкарнітину (C14:1), тетрадекадієнойлкарнітину (C14:2), гексадеканойлкарнітину (C16), 3-гідрокси-гексадеканойлкарнітину (C16OH), гексадеканойлкарнітину (C16:1), 3-гідрокси-гексадеканойлкарнітину (C16:1OH), стеаройлкарнітину (C18), олеїлкарнітину (C18:1), 3-гідрокси-олеїлкарнітину (C18:1OH), лінолеїлкарнітину (C18:2) [9].

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакету сучасних прикладних програм для статистичного аналізу та обробки даних Statistica 6.0 з використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Ст'юдента і наводилась у формі таблиць. Для оцінки достовірності отриманих результатів було прийнято рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати продемонстрували, що пероральне застосування левокарнітину супроводжувалось достовірною динамікою збіль-

Таблиця 2

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 карнітином (n=20)
C0	28,62±1,46* [^]	27,17±1,30* [^]	20,50±2,42* [^]	12,97±1,68	46,11±2,9*
C2	13,61±1,10 [^]	22,63±4,59	16,16±2,23	13,56±1,93	20,18±2,01*
C3	1,25±0,10*	1,10±0,16*	0,99±0,19* [^]	0,46±0,06	1,69±0,20*
C3DC	0,46±0,24	0,24±0,04	0,28±0,04	0,33±0,06	0,24±0,03
C4	0,38±0,04	0,41±0,05	0,47±0,08	0,54±0,09	0,67±0,18
C4DC	0,87±0,16*	0,70±0,12	0,61±0,09	0,55±0,03	0,72±0,10
C5	0,35±0,02 [°]	0,28±0,03	0,42±0,08	0,30±0,06	0,35±0,06
C5DC	0,14±0,02* [^] [°]	0,25±0,05*	0,27±0,04*	0,69±0,14	0,29±0,05*
C5OH	0,44±0,07	0,36±0,08	0,32±0,03	0,38±0,05	0,39±0,04
C5:1	0,10±0,01	0,09±0,00	0,14±0,02	0,14±0,02	0,11±0,02
C6	0,11±0,01 [^] [°]	0,16±0,01	0,14±0,02	0,13±0,02	0,15±0,02
C6DC	0,10±0,01* [^] [°]	0,18±0,03*	0,20±0,03*	0,44±0,07	0,18±0,03*
C8	0,14±0,02* [°]	0,3±0,02	0,21±0,06	0,22±0,03	0,22±0,05
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
C10:1	0,15±0,02* [°]	0,31±0,02	0,21±0,06	0,27±0,03	0,19±0,04
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
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
C14:1	0,09±0,01	0,17±0,04	0,11±0,02	0,14±0,02	0,14±0,02
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*
C16:1	0,1±0,02	0,06±0,01 [^]	0,09±0,02	0,06±0,01	0,12±0,02*
C16:1OH	0,09±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01 [°]	0,08±0,01	0,09±0,02
C18	0,48±0,07 [^]	0,92±0,26	0,57±0,04 [^]	0,66±0,2	0,72±0,04
C18:1	0,76±0,07 [#]	1,04±0,20	1,05±0,08	0,69±0,17	1,03±0,11
C18:1OH	0,03±0,00 [°]	0,07±0,01*	0,05±0,01	0,03±0,00	0,05±0,01
C18:2	0,37±0,06	0,32±0,05	0,34±0,05	0,29±0,08	0,43±0,07

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 5 ст.; ^ – достовірність різниці $p < 0,05$ з показником після лікування карнітином; ° – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 3 ст.; # – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.

шення вільного карнітину (C0) до рівня $46,11 \pm 2,9 \mu\text{M}$ порівняно з даними, отриманими до лікування у пацієнтів з ХХН 2–5 ст. ($p < 0,05$) (табл. 2). Паралельно збільшився вміст ацетилкарнітину (C2) до значень $20,18 \pm 2,01 \mu\text{M}$, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих у пацієнтів з ХХН 5 ст. і ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), але не виходило за межі референтних значень тандемної мас-спектрометрії (6–48 μM) і не перевищувало значення, отримані у пацієнтів з ХХН 3–4 ст. Підтвердженням безпеки збільшення рівня C2 стало співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину, яке знизилось і дорівнювало 0,44, що відрізнялось від значень співвідношень, отриманих у пацієнтів до призначення левокарнітину, де за мірою зниження ШКФ простежувалась наочна тенденція до підвищення 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 (C3) через два 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 4–5 ст. до лікування ($p < 0,05$), і не відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2–3 ст. та не виходило за межі референтних значень (0,2–5,25 μM).

Вміст C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину) через два місяці лікування левокарнітином зменшився удвічі порівняно з відповідними показниками, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 3–4 ст.,

але достовірно і прогнозовано був вищим, ніж значення, отримані у пацієнтів з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$). Вміст C16OH (3-гідрокси-гексадеканойлкарнітину) на тлі 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 і з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), але не виходило за межі референтних значень, передбачених тандемною мас-спектрометрією (0–0,2 μM). Вміст C16:1 (гексадеканоїлкарнітин) через два місяці лікування левокарнітином дорівнював $0,12 \pm 0,02 \mu\text{M}$ і був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХХН 5 ст. і ХХН 3 ст. до лікування ($p < 0,05$), та не відрізнявся від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 4 ст. і ХХН 2 ст. до лікування, не виходячи за межі референтних значень (0–0,32 μM). І ще один показник ацилкарнітинів зазнав відповідних змін на тлі лікування левокарнітином – C18 (стеаройлкарнітин), вміст якого через два місяці лікування збільшився тільки порівняно з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 2 ст. і ХХН 4 ст. ($p < 0,05$). Він не зазнав змін порівняно з результатами, отриманими у пацієнтів з ХХН 5 ст. до лікування, і навіть був нижчим за відповідний показник у пацієнтів з ХХН 3 ст., не виходячи за межі референтних значень (0–1,8 μM).

Вивчали також вплив левокарнітину на показники метаболомічного спектра амінокислот у дітей, хворих на ХХН (табл. 3). Враховуючи, що левокарнітином лікували дітей з ХХН 4 і 5 ст., отримані результати займали проміжне положення між показниками до

Таблиця 3

Метаболомічне профілювання амінокислот у дітей з ХХН 2–5 ст.

Амінокислоти	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)
5-Охо Pro	21,35±3,32*	18,28±2,26*	25,65±3,50*	40,46±3,72	28,69±4,06*
Ala	143,44±19,14*	95,10±7,90*	168,89±19,60*^	237,67±20,51	207,45±26,19^
Arg	30,13±6,39	26,1±3,62	38,40±5,67*	17,77±2,12	47,21±7,50*
Asp	74,24±10,05*	87,55±12,93	100,37±11,40	126,26±14,67	114,95±12,23 ^o
Cit	29,89±5,82*^o	49,00±3,07*	54,32±7,35*	80,29±4,46	52,20±8,04**
Glu	271,83±13,94*	308,31±26,31*	291,60±25,65*	449,51±32,87	349,26±19,04**
Gly	190,76±17,41*	195,53±28,33*	230,01±22,01*	366,89±18,76	285,15±18,36*^
His	10,67±3,24*	12,74±2,07*	15,52±4,74*	37,06±2,19	12,63±4,15*
Leu	79,40±7,54*	82,82±9,47*	88,73±10,28*	161,96±20,53	100,67±13,61*
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**
Phe	46,31±5,08*	45,61±3,53*	47,62±5,91*	63,93±3,76	58,75±6,66
Pro	53,02±8,32*	48,75±3,16*	73,77±13,05*	108,28±8,57	82,04±11,3^
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* ^{oo}
Tyr	55,27±6,92	41,52±3,22*	46,40±4,89*	60,20±3,60	59,15±7,83
Val	101,56±14,15	93,23±2,48	104,33±8,29	110,50±10,78	108,84±8,77

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.; ^ – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 3 ст.; ° – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.; * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 2 ст.

Таблиця 4

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)
Arg/Ala	0,21±0,03*	0,27±0,02*	0,22±0,02*	0,08±0,02	0,24±0,04*
Arg/Phe	0,78±0,16*	0,60±0,12*	0,79±0,08*	0,3±0,05	0,82±0,12*
Cit/Arg	1,15±0,22*	2,02±0,31* ^	1,39±0,17*	5,14±0,74	1,19±0,16*
Cit/Phe	0,77±0,11*	1,08±0,06°	1,09±0,16	1,3±0,13	0,9±0,12*
Met/Cit	0,56±0,08* ^	0,28±0,04^	0,37±0,06*	0,23±0,02	0,36±0,05*
Met/Phe	0,41±0,05^	0,31±0,05	0,36±0,03^	0,3±0,03	0,29±0,01
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
Val/Phe	2,21±0,29	2,10±0,19	2,29±0,13*	1,73±0,14	1,94±0,18

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 5 ст.; ^ – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з показником після лікування; ° – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з ХХН 2 ст.

призначення лікування, ближче до значень пацієнтів з ХХН 4 ст. Значення таких амінокислот, як аспарат, цитрулін, глутамін і гліцин, орнітин і триптофан, достовірно відрізнялись від значень пацієнтів з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), що закономірно для отриманих результатів, як і у випадку порівняння результатів до лікування між пацієнтами з ХХН 5 ст. і ХХН 2 ст. ($p < 0,05$). У цілому прийом левокарнітину не чинив негативного впливу на метаболічний амінокислотний спектр крові, 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.

У дітей з ХХН 4–5 ст., які отримували левокарнітин, співвідношення амінокислот переважно не відрізнялись від аналогічних показників до лікування (табл. 4). Достовірні відмінності визначені у значенні співвідношень цитрулін/аргінін і метіонін/цитрулін між пацієнтами, які отримували левокарнітин, і пацієнтами з ХХН 3 ст., яким препарат не призначався ($p < 0,05$). Більш низьке значення співвідношення цитрулін/аргінін у пацієнтів після лікування левокарнітином інтерпрету-

ється на користь останнього. Через два місяці прийому левокарнітину співвідношення метіонін/фенілаланін достовірно відрізнялось від значень, отриманих у пацієнтів з ХХН 2 ст. і ХХН 4 ст. ($p < 0,05$).

Проведено кореляційний аналіз, який продемонстрував відсутність залежності між рівнем вільного карнітину і вмістом гемоглобіну (рис.). На момент обстеження тільки у 7 (18,4%) пацієнтів діагностовано анемію, у 4 – нижче 100 г/л, але не нижче 89 г/л. У решти пацієнтів показники були скореговані за рахунок перманентного застосування препаратів заліза та 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.

Лікування левокарнітином позитивно відбилося на загальному стані пацієнтів: у 15 (75%) дітей збільшилася фізична витривалість, діти стали активнішими, рухливішими.

Щодо показників функціонального стану серцево-судинної системи, то за два місяці терапії із застосуванням левокарнітину вдалося досягти покращання результатів (табл. 5). Якщо до початку терапії надшлуночкові екстрасистоли реєструвались у 30% пацієнтів, то через два 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 два місяці тільки у 1 із 20 пацієнтів реєструвалось зниження ФВ. Кількість пацієнтів з дихальною аритмією достовірно зменшилась порівняно з групою до лікування ($p\chi^2 < 0,05$). І зміни зубця Т, як результат комплексного лікування із застосуванням

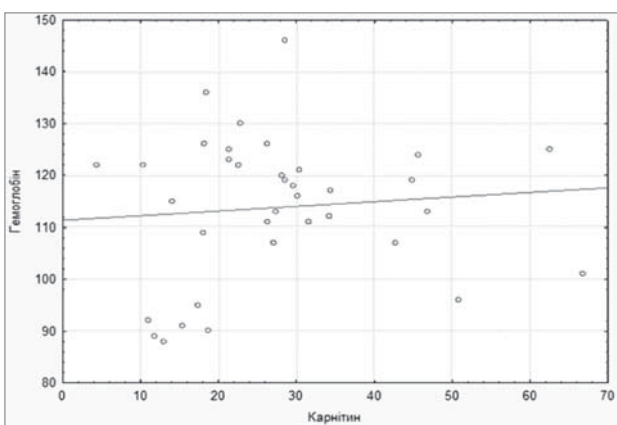


Рис. Кореляційний зв'язок рівня вільного карнітину і вмісту гемоглобіну у дітей з ХХН 2–5 ст.

Таблиця 5

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

Показник	До лікування (n=20)		Через два місяці лікування (n=20)	
	n	%	n	%
Надшлуночкові екстрасистоли	6	30	1	5*
Зниження фракції викиду	5	25	1	5
Дихальна аритмія	6	30	1	5*
Зміни зубця Т	16	80	10	50*

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

левокарнітину, реєструвались у 1,6 разу рідше, ніж у групі до лікування ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дітей з ХХН, особливо 4–5 ст., неможливо розраховувати на 100% позитивний ефект з боку показників серцево-судинної системи. Наявність АГ, електролітних змін, метаболічного ацидозу, уремичних токсинів, анемії, застосування нирковозамісної терапії — усе це в комплексі впливає на стан серцево-судинної системи і загальний стан маленьких пацієнтів з ХХН, і без комплексної терапії, спрямованої на ліквідацію вищеперерахованих обтяжуючих факторів, досягнути успіху неможливо.

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

Висновки

Таким чином, призначення левокарнітину у дітей, хворих на ХХН 4–5 ст., є патогенетично обгрунтованим. Застосування левокарнітину (Агвантар) у дітей з ХХН 4–5 ст. дозволяє покращити показники карнітинового статусу, відновити пул вільного карнітину та у поєднанні з комплексною терапією досягти стабілізації функціонального стану серцево-судинної системи. Доведена безпека застосування левокарнітину (Агвантар) у дітей з ХХН 4–5 ст. на підставі змін показників карнітинового статусу і метаболічного амінокислотного профілю. Препарат добре переноситься і може бути рекомендований у педіатричній практиці у комплексі лікування ХХН 4–5 ступеня.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії «Ерсель Фарма Україна».

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Mondoev LG, Birjukova LS. (2007). Application of carnitine in patients with the chronic renal failure, undergoing long-term hemodialysis. *Nephrology and dialysis*. 9(4): 391–394 [Мондоев ЛГ, Бирюкова ЛС. (2007). Применение карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 9(4): 391–394].
- Tokarchuk NI, Vyzhga YV, Starinets LS. (2016). Prescription of the levocarnitine for the treatment of secondary cardiomyopathy in infants. *Sovremennaya pediatriya*. 5(77): 67–70 [Токарчук Ні, Вижга ЮВ, Старинець ЛС. (2016). Застосування левокарнітину для лікування вторинної кардіоміопатії у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 5(77): 67–70].
- Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA et al. (2013). The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr*. 81(5): 368–372.
- di Liberato L, Arduini A, Rossi C et al. (2014). L-carnitine status in end-stage renal disease patients on automated peritoneal dialysis. *J Nephrol*. 27(6): 699–706.
- El-Hattab AW, Scaglia F. (2015). Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Molecular Genetics and Metabolism*. 116(3): 107–112.
- Fu L, Huang M, Chen S. (2013). Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circulation Journal*. 43(12): 785–792.
- Jafari A, Khatami M-R, Dashti-Khavidaki S. et al. (2017). Protective effects of L-carnitine against delayed graft function in kidney transplant recipients: a pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Renal Nutrition*. 27(2): 113–126.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 3: 1–150.
- Lundin U, Weinberger KM. (2018). Towards metabolic biomarkers for the diagnosis and prognosis of CKD. <https://www.intechopen.com/books/advances-in-nephropathy/towards-metabolic-biomarkers-for-the-diagnosis-and-prognosis-of-ckd>. DOI: 10.5772/intechopen.80335
- Mercadal L, Coudert M, Vassault A et al. (2012). L-carnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled CARNIDIAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7(11): 1836–1842.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 39(1): 17–31.
- Sgambat K, Moudgil A. (2016). Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int*. 20(1): 63–67.

Відомості про авторів:

Кушніренко Стелла Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирково-замісної терапії, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-48-39 <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

Ольхович Наталія Вікторівна — д.біол.н., гол.н.с., зав. лабораторією метаболоміки ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини» НАМН України. Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 67; тел. (044) 468-75-50.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2019 р., прийнята до друку 07.09.2019 р.