

С.В. Кушніренко¹, Н.В. Ольхович²

Карнітиновий статус у дітей, хворих на хронічну хворобу нирок

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 3(79): 20-25; doi 10.15574/PP.2019.79.20

For citation: Kushnirenko SV, Olkhovich NV. (2019). Carnitine status in children with chronic kidney disease. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 20-25. doi 10.15574/PP.2019.79.20

Мета — вивчення метаболічних основ прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей на підставі дослідження карнітинового статусу, визначення потенціальних кандидатів-маркерів прогресування ХХН.

Пацієнти та методи. У 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років визначали концентрацію ацилкарнітинів у сухих плямах крові методом рідинної хроматографії тандемною мас-спектрометрії.

Результати. Певні метаболічні зміни діагностувалися в дітей, хворих на ХХН 2–5 ст. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) простежувалася на 4 ст. ХХН порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), досягаючи мінімуму в пацієнтів із ХХН 5 ст. ($p < 0,05$). Динаміка рівня ацетилкарнітину C2 мала хвилюподібний характер, збільшившись в 1,7 раза в пацієнтів із ХХН 3 ст. порівняно з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), набувши тенденції до зниження в пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Під час оцінки співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалося наочне збільшення показника від 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,79 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Найбільш показово виявилася динаміка C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину), які продемонстрували достовірну різницю у значеннях між усіма групами пацієнтів, поступово збільшуючись від ХХН 2 ст. і досягаючи максимуму значень у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності.

Висновки. Метаболічне профілювання карнітинового статусу крові дає змогу виявити значний зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем ацилкарнітинів у дітей з ХХН. Ідентифіковано ситуації, що припускають як перевиробництво, так і дефіцит, які відбуваються на системному рівні. Визначено потенціальні кандидати-маркери прогресування ХХН: ацилкарнітини — C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Пацієнти, залучені у дослідження, та/або їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження 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.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: карнітиновий статус, діти, хронічна хвороба нирок.

Carnitine status in children with chronic kidney disease

S.V. Kushnirenko¹, N.V. Olkhovich²

¹Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²SE «Institute for Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to study the metabolic basis of the progression of chronic kidney disease (CKD) in children based on a study of carnitine status, to identify potential candidate markers of CKD progression.

Patients and methods. The concentration of acylcarnitines 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.

Results. Certain metabolic changes were diagnosed in children with CKD 2–5 st. A clear tendency to a decrease in the free carnitine (C0) level begins to be traced at 4 st. CKD in comparison with the values obtained in patients with CKD 2 st. ($p < 0,05$), reaching a minimum in patients with CKD 5 st. ($p < 0,05$). The dynamics of the acetylcarnitine C2 level was wave-like, increasing 1.7 times in patients with CKD 3 st. in comparison with CKD 2 st. ($p < 0,05$), acquiring a tendency to decrease in patients with CKD 4–5 st. When assessing the ratio of acetylcarnitine to free carnitine, a clear increase was observed from 0.47 for CKD 2 st. up to 0.79 with CKD 3 st. and up to 1.05 with CKD 2–5 st. The most indicative was the dynamics of C5DC (glutaryl carnitine) and C6DC (3-methylglutaconyl carnitine), which showed a significant difference in values between all groups of patients, gradually increasing from CKD 2 st. and reaching maximum values in patients with end-stage renal disease.

Conclusions. The metabolic profiling of the carnitine status of the blood allows us to determine a significant relationship between the severity of kidney damage and the level of acylcarnitines in children with CKD. Situations allowing both overproduction and shortages and occurring at the system level have been identified. Potential candidates for CKD progression were identified: acylcarnitines — C5DC (glutaryl carnitine), C6DC (3-methylglutaconyl carnitine).

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 were declared by the authors.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: carnitine status, children, chronic kidney disease.

Карнітиновий статус у дітей с хронической болезнью почек

С.В. Кушніренко¹, Н.В. Ольхович²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», г. Киев

Цель — изучение метаболитических основ прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей на основании исследования карнитинового статуса, определение потенциальных кандидатов-маркеров прогрессирования ХБП.

Пацієнти та методи. У 38 дітей з ХБП 2–5 ст. в візасте от 2 до 17 лет определена концентрация ацилкарнитинів в сухих пятнах крови методом жидкостной хроматографии тандемною масс-спектрометрии.

Результати. Определенные метаболитические изменения диагностировались у детей с ХБП 2–5 ст. Четкая тенденция к снижению уровня свободного карнитина (C0) прослеживалась на 4 ст. ХБП в сравнении со значениями у пациентов с ХБП 2 ст. ($p < 0,05$), достигая минимума у пациентов с ХБП 5 ст. ($p < 0,05$). Динамика уровня ацетилкарнитина C2 имела волнообразный характер, увеличившись в 1,7 раза у пациентов с ХБП 3 ст. в сравнении с ХБП 2 ст. ($p < 0,05$), приобретя тенденцию к снижению у пациентов с ХБП 4–5 ст. При оценке соотношения ацетилкарнитина к свободному карнитину прослеживалось наглядное увеличение показателя от 0,47 при ХБП 2 ст. до 0,79 при ХБП 3 ст. и до 1,05 при ХБП 5 ст. Наиболее показательной оказалась динамика C5DC (глутарилкарнитина) и C6DC (3-метилглутаконилкарнитина), которые продемонстрировали достоверную разницу в значениях между всеми группами пациентов, постепенно увеличиваясь от ХБП 2 ст. и достигая максимума у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Выводы. Метаболическое профилирование карнитинового статуса крови позволяет определить значительную связь между тяжестью повреждения почек и уровнем ацилкарнитин у детей с ХБП. Идентифицированы ситуации, допускающие как переизбыток, так и дефицит, которые происходят на системном уровне. Определены потенциальные кандидаты — маркеры прогрессирования ХБП: ацилкарнитин — C5DC (глутарилкарнитин), C6DC (3-метилглутаконилкарнитин).

Пациенты, привлеченные в исследование, и/или их родители дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследования 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: карнитиновый статус, дети, хроническая болезнь почек.

Вступ

Утеперішній час серед механізмів прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) велике значення мають порушення функції судинного ендотелію як локально в нирці, так і в системному руслі. У чисельних експериментальних і клінічних працях доведено, що саме активованій судинний ендотелій є тією структурно-функціональною одиницею, яка об'єднує процеси запалення з внутрішньосудинною коагуляцією, фібринолізом і реологічними порушеннями в нирці [2].

При цьому ендотеліальна дисфункція є одним із провідних ланцюгів у патогенезі хвороб нирок імунного і неімунного генезу.

Чисельні дослідження з вивчення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку патологічного процесу проведені в пацієнтів із діабетичною нефропатією, артеріальною гіпертензією, різними формами гломерулонефритів [1, 4]. У публікаціях останніх років висвітлені питання впливу змін метаболічного амінокислотного профілю і карнітинового статусу на ендотеліальну дисфункцію і прогресування ХХН діабетичного і недіабетичного походження, висувачи на роль кандидатів-маркерів прогресування ХХН аргінін і його похідні, цитрулін, 5-оксопролін, глутарилкарнітин [8].

Аналіз даних наукових праць дає змогу припустити наявність спільності патологічних процесів, які індукують ушкодження ендотелію (ішемія, оксидативний стрес, гемодинамічні порушення, нейромедіаторний вплив, вплив метаболічного профілю), що приводить до порушення цілісності ендотелію, вазоконстрикції, вироблення медіаторів проліферації, адгезії і запалення, підвищення тромбоутворення та активно стимулює склеротичні процеси в нирковій тканині [3, 12].

Мета дослідження — вивчення метаболічних основ прогресування ХХН у дітей на підставі дослідження карнітинового статусу, визначення потенціальних кандидатів-маркерів прогресування ХХН для більш ефективного і патогенетично обґрунтованого використання сучасних можливостей метаболічної та дієто-

нутриційної терапії для корекції відповідних метаболічних порушень, попередження виникнення небажаних наслідків і уповільнення прогресування ХХН.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 38 дітей з ХХН 2–5 ст. віком від 2 до 17 років ($7,3 \pm 0,3$ року), які перебували на стаціонарному й амбулаторному лікуванні в Київському міському дитячому нефрологічному центрі. Чоловічої статі було 24 (63,2%) особи, жіночої — 14 (36,8%).

Стадії ХХН визначали відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду у 2012 р. (KDIGO, 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [6, 11]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували 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 такі 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 тубуло-інтерстиціальний нефрит, синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля. Детальна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

| Параметри | Кількість |
|--|-----------|
| 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 тубуло-інтерстиціальний нефрит | 1/2,6 |
| — синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля | 1/2,6 |

Пацієнти, залучені в дослідження, та їхні батьки дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалено комітетом із біоетики Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 та відповідало етичним і морально-правовим вимогам наказу МОЗ України від 01.11.2000 № 281.

Статус карнітину визначали на базі ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Визначення ацилкарнітинів і сукцинілацетону проводили в сухих плямах крові методом тандемної мас-спектрометрії. Концентрацію ацилкарнітинів визначали 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 і вимірювання концентрації метаболітів проводили відповідно до протоколу виробника. Зразки сухих плям крові збирали на паперові бланки Whatman № 903 шляхом рівномірного просочення. Після отримання плям крові бланки висушували протягом 4 год. у горизонтальному положенні на чистій поверхні, без стороннього впливу сонячних променів або тепла. Висушені зразки до аналізу зберігали за температури +4°C не довше ніж 6 місяців. Досліджували сухі плями крові, які набрали і зберігали за всіх належних умов. Методом тандемної мас-спектрометрії визначали концентрацію таких 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 (C5ОН), ізовалерилкарнітину (C5:1), гексаноїлкарнітину (C6), 3-метилглутаконілкарнітину (C6DC), октаноїлкарнітину (C8), октеноїлкарнітину (C8:1), деканоїлкарнітину (C10), декеноїлкарнітину (C10:1), декадіеноїлкарнітину (C10:2), додеканоїлкарнітину (C12), додекеноїлкарнітину (C12:1), тетрадеканоїлкарнітину (C14), 3-гідрокси-тетрадеканоїлкарнітину (C14ОН), тетрадекеноїлкарнітину (C14:1), тетрадекадіеноїлкарнітину (C14:2), гексадеканоїлкарнітину (C16), 3-гідрокси-гексадекеноїлкарнітину (C16ОН), гексадекеноїлкарнітину (C16:1), 3-гідрокси-гексадекеноїлкарнітину (C16:1ОН), стеароїлкарнітину (C18), олеїлкарнітину

(C18:1), 3-гідрокси-олеїлкарнітину (C18:1ОН), лінолеїлкарнітину (C18:2).

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням пакету сучасних прикладних програм для статистичного аналізу і обробки даних Statistica 6.0 з використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Стюдента і наводили у формі таблиць. Для оцінки достовірності отриманих результатів прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Уперше в Україні вивчено карнітиновий статус дітей, хворих на ХХН 2–5 ст. Дані наведено в таблиці 2. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) простежувалася на 4 ст. ХХН порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН 1 ст. ($p < 0,05$), досягаючи мінімуму в пацієнтів із ХХН 5 ст., які отримують гемодіаліз (ГД) ($p < 0,05$), що підтверджує результати багатьох досліджень пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН). Рівень C0 у пацієнтів із ХХН 5 ст. дорівнював $12,97 \pm 1,68 \mu\text{M}$ при нижній референції, запропонованій методом тандемної хроматомас-спектрометрії — $10 \mu\text{M}$. А якщо керуватися настановами KDIGO Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update, то майже всі пацієнти, починаючи з ХХН 2 ст., мали дефіцит карнітину. Дані наведено в таблиці 3. Індивідуальний аналіз пацієнтів із ХХН 5 ст. показав, що 2 із 9 пацієнтів із ХХН 5 ст. мали наднизькі рівні вільного карнітину $4,422\text{--}6,684 \mu\text{M}$, з часом на нирковозамісній терапії (НЗТ) 1–2 роки. У переважній більшості пацієнтів (4 особи) час на НЗТ на момент обстеження становив 1 рік, у 3 пацієнтів — 2 роки, в 1 пацієнта — 5 років, ще в 1 пацієнта — 11 років. Динаміка рівня ацетилкарнітину C2 мала хвилюподібний характер, збільшившись в 1,7 раза в пацієнтів із ХХН 3 ст. порівняно з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), набувши тенденції до зниження в пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Але під час оцінки співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалося наочне збільшення показника з 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,79 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Вміст пропіонілкарнітину C3 поступово зменшувався в дітей, починаючи з рівня $1,25 \pm 0,10 \mu\text{M}$ при ХХН 2 ст. і досягаючи мінімального рівня при ХХН 5 ст. на ГД — $0,46 \pm 0,06 \mu\text{M}$ ($p < 0,05$). Рівні малонілкарнітину (C3DC) та ізобутирилкарнітину (C4) залишалися стабільними в

пацієнтів із ХХН 2–5 ст. Водночас, найвищий рівень метилмалонілкарнітину (C4DC) реєструвався в пацієнтів із ХХН 2 ст., що достовірно відрізнялося від результатів у пацієнтів із ХХН 5 ст. ($p < 0,05$). А рівень ізовалерил-2-метилбутирилкарнітину (C5) достовірно був вищим у пацієнтів із ХХН 2 ст. порівняно з ХХН 3 ст. C5DC — глутарилкарнітин продемонстрував достовірну різницю у значеннях між усіма групами пацієнтів, збільшуючись від $0,14 \pm 0,02 \mu\text{M}$ у пацієнтів із ХХН 2 ст. до $0,25 \pm 0,05 \mu\text{M}$ у пацієнтів із ХХН 3 ст. ($p < 0,05$), до $0,27 \pm 0,04 \mu\text{M}$ у пацієнтів із ХХН 4 ст. ($p < 0,05$) і досягнувши максимуму значень у пацієнтів із ХХН V ст. — $0,69 \pm 0,14 \mu\text{M}$ ($p < 0,05$).

Глутарилкарнітин у плямах сухої крові використовується як біомаркер для скринінгу глутарової ацидурії типу I. Він є єдиним маркером скринінгу для цього стану, і різні патологічні стани можуть впливати на метаболізм C5DC [5, 7]. Останнім часом підвищення глутарилкарнітину реєструється у випадках ниркової недостатності. Matsumoto M. et al. у журналі «Pediatric International» (2018 р.) опублікували статтю, в якій висвітлили результати обстеження скринінгу новонароджених [9]. Високий рівень глутарилкарнітину асоціювався з виявленою двобічною нирковою гіпоплазією і порушеною функцією нирок. Глутарова ацидурия типу I включена в групу захворювань, що виявляються в деяких країнах шляхом розширеного скринінгу новонароджених протягом останніх 15 років. Lundin U. і Weinberger K. у публікації 2018 р. «Towards metabolic biomarkers for diagnosis and prognosis of CKD» висвітлили питання кандидатів-біомаркерів діагностики і прогресування ХХН, аргументуючи трансляційними доказами потенціальну роль глутарилкарнітину, на підставі популяційного дослідження KORA F4 і невеликого спеціалізованого дослідження, проведеного у британських близнюків [8]. Також у дослідженні UrosysteOmics деякі види ацилкарнітинів, такі як глутарилкарнітин (C5DC) або пеларгонілкарнітин (C9), показали значно вищі рівні в пацієнтів із пізнішими стадіями захворювань нирок, незалежно від етіології — для ХХН діабетичного і недіабетичного походження. Таким чином, глутарилкарнітин (C5DC) можна розглядати як найбільш значущий потенціальний маркер-кандидат прогресування ХХН у класі метаболітів. Водночас, глутарилкарнітин як дикарбонове з'єднання може бути просто продуктом ω-окислення жир-

них кислот, тобто побічним ефектом окислювального стресу.

Рівні C5OH (3-гідрокси-ізовалерил-2-метил-3-гідроксибутирилкарнітину) і C5:1 (ізовалерилкарнітину) залишалися стабільними в пацієнтів із ХХН 2–5 ст. Найнижчі значення гексанойлкарнітину (C6) реєструвалися в пацієнтів із ХХН 2 ст., на відміну від показників у пацієнтів із ХХН 3 ст. ($p < 0,05$), але не відрізнялися від значень у пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Водночас, значення C6DC (3-метилглутаконілкарнітин), як і глутарилкарнітину, достовірно відрізнялися в пацієнтів із ХХН 2 ст. $0,10 \pm 0,01 \mu\text{M}$, від значень пацієнтів із ХХН 3–5 ст. ($p < 0,05$), що дає підстави розглядати C6DC (і C5DC) як потенціальний маркер-кандидат прогресування ХХН. Рівень октанойлкарнітину (C8) достовірно був нижчим у пацієнтів із ХХН 2 ст. порівняно з показниками в пацієнтів із ХХН 3 ст. і ХХН 5 ст. ($p < 0,05$). Октанойлкарнітин (C8:1) мав тільки тенденцію до збільшення в міру прогресування ХХН. Динаміка деканойлкарнітину (C10) мала хвилюподібний 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. ($p < 0,05$) і зафіксувавшись на значеннях $0,21 \pm 0,05 \mu\text{M}$ у пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Рівень деканойлкарнітину (C10:1) в пацієнтів із ХХН 2 ст. удвічі був нижчим, ніж у пацієнтів із ХХН 3 ст., і в 1,4 раза порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН 5 ст. ($p < 0,05$). Вміст C10:2 (декадієноілкарнітину), C12:1 (додеканойлкарнітину), C14 (тетрадеканойлкарнітину), C14:1 (тетрадеканойлкарнітину), C14:2 (тетрадекадієноілкарнітину) і C16 (гексадеканойлкарнітину) мали тенденцію до збільшення в міру зниження ШКФ, але достовірної різниці між групами пацієнтів не отримано. Рівень C12 (додеканойлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 2 ст. достовірно був нижчим за відповідні значення в пацієнтів із ХХН 3 ст. ($p < 0,05$). А рівень C14OH (3-гідрокси-тетрадеканойлкарнітину) у пацієнтів із ХХН 2 ст. достовірно відрізнявся від показників у пацієнтів із ХХН 5 ст. ($p < 0,05$). Значення C16OH (3-гідрокси-гексадеканойлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 3 ст. достовірно були вищими, ніж у пацієнтів із ХХН 5 ст. ($p < 0,05$). Рівень C16:1OH (3-гідрокси-гексадеканойлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 2 ст. дорівнював $0,09 \pm 0,01 \mu\text{M}$ і достовірно не відрізнявся від показників у пацієнтів з іншими стадіями ХХН. А пацієнти з ХХН 3 ст. мали значення C16:1OH $0,11 \pm 0,02 \mu\text{M}$, що достовірно

Таблиця 2

Вміст карнітину й ацилкарнітинів у дітей з хронічними хворобами нирок 2–5 ст.

| Показник | ХХН 2 ст. (n=7) | ХХН 3 ст. (n=11) | ХХН 4 ст. (n=11) | ХХН 5 ст. (n=9) |
|----------|--------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|
| C0 | 28,62±1,46* ^o | 27,17±1,30* | 20,50±2,42* | 12,97±1,68 |
| 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 |
| 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±0,16* | 0,70±0,12 | 0,61±0,09 | 0,55±0,03 |
| C5 | 0,35±0,02 [^] | 0,28±0,03 | 0,42±0,08 | 0,30±0,06 |
| C5DC | 0,14±0,02* ^{^o} | 0,25±0,05* | 0,27±0,04* | 0,69±0,14 |
| 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 |
| C6DC | 0,10±0,01* ^{^o} | 0,18±0,03* | 0,20±0,03* | 0,44±0,07 |
| C8 | 0,14±0,02* [^] | 0,3±0,02 | 0,21±0,06 | 0,22±0,03 |
| 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 |
| C10:1 | 0,15±0,02* [^] | 0,31±0,02 | 0,21±0,06 | 0,27±0,03 |
| 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 |
| 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 |
| C14:1 | 0,09±0,01 | 0,17±0,04 | 0,11±0,02 | 0,14±0,02 |
| 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 |
| 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 [^] | 0,08±0,01 |
| C18 | 0,48±0,07 | 0,92±0,26 | 0,57±0,04 | 0,66±0,2 |
| C18:1 | 0,76±0,07 ^o | 1,04±0,20 | 1,05±0,08 | 0,69±0,17 |
| C18:1OH | 0,03±0,00 [^] | 0,07±0,01* | 0,05±0,01 | 0,03±0,00 |
| C18:2 | 0,37±0,06 | 0,32±0,05 | 0,34±0,05 | 0,29±0,08 |

Примітки: * — достовірність розбіжностей $z < 0,05$ порівняно з ХХН 5 ст.; [^] — достовірність розбіжностей $z < 0,05$ порівняно з ХХН 3 ст.; ^o — достовірність розбіжностей $z < 0,05$ порівняно з ХХН 4 ст.

Таблиця 3

Нормальні рівні сироваткового карнітину ($\mu\text{mol/L}$) (KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update)

| Пацієнти | Вільний карнітин | Загальний карнітин |
|--------------------------|------------------|--------------------|
| Новонароджені | 26–76 | 35–102 |
| Діти | 41,4±10,0 | 56,2±11,4 |
| Підлітки жіночої статі | 39,3±8,1 | 53,2±8,9 |
| Підлітки чоловічої статі | 39,6±9,3 | 53,5±10,5 |
| Дорослі жінки | 19,3–53,9 | 28,1–66,4 |
| Дорослі чоловіки | 34,8–69,5 | 44,2–79,3 |

відрізнялося від зменшеного рівня відповідного показника в пацієнтів із ХХН 4 ст. ($p < 0,05$). Рівні C18:1 (олеїлкарнітину) і C18:1OH (3-гідрокси-олеїлкарнітину) в пацієнтів із ХХН 2 ст. достовірно були нижчими за відповідні показники в пацієнтів із ХХН 4 ст. і ХХН 3 ст. ($p < 0,05$). Вміст лінолеїлкарнітину (C18:2) зали-

шався стабільним у пацієнтів із ХХН 2–5 ст.

Таким чином, певні зміни в дослідженнях метаболоміки, пов'язаних із нефрологією, спостерігалися в класі сполук ацилкарнітинів, яким в основній біохімії не приділяли значної уваги, однак вони стали частиною стандартного діагностичного репертуару з початку епохи мас-спектрометрії в скринінгу новонароджених. Довголанцюгові жирні кислоти є основними субстратами для β -окислення в мітохондріях і, як наслідок, одним із основних джерел енергії в клітині. Однак вони не здатні перетинати подвійну мембрану мітохондрій у вигляді вільних жирних кислот без участі карнітину. Певні метаболомічні зміни діагностувалися в дітей, хворих на ХХН 2–5 ст. Чітка тенденція до зниження рівня вільного карнітину (C0) простежувалася на 4 ст. ХХН порівняно зі значеннями в пацієнтів із ХХН II ст. ($p < 0,05$), досягаючи мінімуму в пацієнтів із ХХН 5 ст., які отримують ГД ($p < 0,05$), що підтверджує результати досліджень у пацієнтів із ТСНН [8, 10]. Рівень C0 у пацієнтів із ХХН 5 ст. становив $12,97 \pm 1,68 \mu\text{M}$ при нижній референції, запропонованій методом тандемної мас-спектрометрії — $10 \mu\text{M}$, хоча час перебування на НЗТ у 77,8% пацієнтів був у діапазоні 1–2 роки. А якщо керуватися настановами KDIGO Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update, то майже всі пацієнти, починаючи з ХХН 2 ст., мали дефіцит карнітину. Динаміка рівня ацетилкарнітину C2 мала хвилеподібний характер, збільшившись у 1,7 раза в пацієнтів із ХХН 3 ст. порівняно з ХХН 2 ст. ($p < 0,05$), набувши тенденції до зниження в пацієнтів із ХХН 4–5 ст. Але під час оцінки співвідношення ацетилкарнітину до вільного карнітину простежувалося наочне збільшення показника з 0,47 при ХХН 2 ст. до 0,79 при ХХН 3 ст. і до 1,05 при ХХН 5 ст. Найбільш показовою виявилася динаміка C5DC (глутарилкарнітину) і C6DC (3-метилглутаконілкарнітину), які показали достовірну різницю в значеннях між усіма групами пацієнтів, поступово збільшуючись від ХХН 2 ст. і досягаючи максимуму значень у пацієнтів із 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 значущі потенціальні маркери-кандидати прогресування ХХН у класі метаболітів.

При цьому кандидати в маркери, безумовно, можуть мати значний потенціал у клінічній хімії, особливо якщо вони будуть успішно відтворені в незалежних клінічних когортах і ретельно вивчені в дослідженнях, спеціально призначених для перевірки їх прогностичної цінності.

Висновки

Метаболомічне профілювання карнітиново-го статусу крові дає змогу виявити значний

зв'язок між тяжкістю ушкодження нирок і рівнем ацилкарнітинів у дітей з ХХН. Ідентифіковано ситуації, що припускають як перевиробництво, так і дефіцит, які відбуваються на системному рівні. Визначено потенціальні кандидати — маркери прогресування ХХН: ацилкарнітини — C5DC (глутарилкарнітин), C6DC (3-метилглутаконілкарнітин).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Kostyushina IS, Komarova OV, Mazo AM et al. (2013). Role of central hemodynamic parameters, intimal medial thickness and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric pharmacology*. 10 (3): 32–37. [Костюшина ІС, Комарова ОВ, Мазо АМ і др. (2013). Роль показателів центральної гемодинаміки, товщини комплексу інтима-медіа і ендотеліальної дисфункції у дітей з ренальною артеріальною гіпертензією. *Педіатрична фармакологія*. 10 (3): 32–37].
2. Sivtseva EM. (2011). Role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 1: 47–53. [Сивцева ЕМ. (2011). Роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хронічних захворювань почек у дітей. *Російський вестник перинатології і педіатрії*. 1: 47–53].
3. Smirnov IE, Kucherenko AG, Komarova OV. (2014). Biomarkers of the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal*. 17 (6): 10–15. [Смирнов ІЕ, Кучеренко АГ, Комарова ОВ. (2014). Біомаркери формування нефросклероза при хронічній хворобі почек у дітей. *Російський педіатричний журнал*. 17 (6): 10–15].
4. Hogas SM, Voroneanu L, Serban DN et al. (2010). Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach. *Journal of the American Society of Hypertension*. 4 (3): 116–127.
5. Heringer J, Boy N, Burgard P et al. (2015). Newborn screening for glutaric aciduria type I: benefits and limitations. *Int J Neonatal Screen*. 1 (2): 57–68.
6. 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.
7. Kolker S, Christensen E, Leonard JV et al. (2011). Diagnosis and management of glutaric aciduria type I — revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 34 (3): 677–694.
8. Lundin U, Weinberger KM. (2018). Towards metabolic biomarkers for the diagnosis and prognosis of CKD. URL: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-nephropathy/towards-metabolic-biomarkers-for-the-diagnosis-and-prognosis-of-ckd>.
9. Matsumoto M, Awano H, Bo R et al. (2018). Renal insufficiency mimicking glutaric acidemia type 1 on newborn screening. *Pediatr Int*. 60 (1): 67–69.
10. Miyamoto Y, Miyazaki T, Honda A et al. (2016). Retention of acetylcarnitine in chronic kidney disease causes insulin resistance in skeletal muscle. *J Clin Biochem Nutr*. 59 (3): 199–206.
11. 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.
12. Noone D, Licht C. (2014). Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatric Nephrology*. 29 (5): 779–792.

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.

УВАГА!

Передплату (з кур'єрською доставкою) можна оформити на сайті підписного агентства «АС-Медиа» web: www.smartpress.com.ua/ або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів. Передплатний індекс «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» — **22811**