© Фоміна С.П., 2017

УДК: 616.379-008.64-053

С. П. ФОМІНА

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ДІАБЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ, ДІТИ: ОКРЕМІ ПИТАННЯ

S. P. FOMINA

DIABETES MELLITUS, DIABETIC NEPHROPATHY, CHILDREN: CERTAIN ISSUES

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

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Ключові слова: *вуглеводи, хронічна хвороба нирок, епідеміологія, діагностика, лікування, прогноз.*
Key words: *carbohydrates, Chronic Kidney Disease, epidemiology, diagnostics, treatment, prognosis.*

Резюме. *В работе представлены наработки последних лет о взаимосвязи сахарного диабета и хронической болезни почек, освещена проблема углеводов в питании и ее место в формировании эпидемиологической ситуации по сахарному диабету. Изложены актуальные данные по диагностике и генетическому тестированию при диабетической нефропатии, особенности в детском возрасте, продемонстрирована доказательная база по ее лечению с учетом функционального состояния почек и уточнением дозирования отдельных лекарственных средств в педиатрической практике.*

Resume. *The report presented the current approach to diabetes and chronic kidney disease relationship, the problem of nutritional carbohydrates and their role in the diabetes epidemiological situation. The relevant diagnostic and genetic tests in diabetic nephropathy, particularly in children, were outlined. Evidence based treatment was considered according to renal function and pediatric specification.*

Цукровий діабет (ЦД) та хронічна хвороба нирок (ХХН) стоять поруч у переліку найактуальніших проблем сучасної медицини, займаючи за темпами приросту серед основних причин смерті друге та третє місця: з 1990 по 2010 рік число випадків смерті від ХХН у світі зросло приблизно на 82%, від ЦД – на 93% (на першому місці ВІЛ/СНІД - 396%) [10].

Сьогодні світ перенасичено вуглеводами, зокрема цукром (рис. 1).

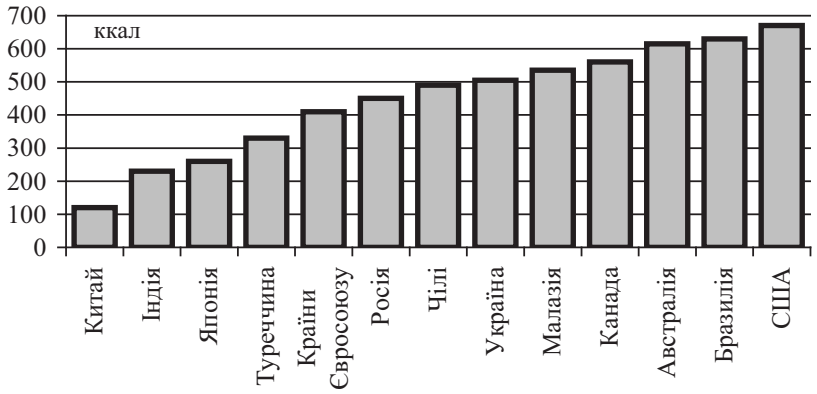


Рис. 1. Насиченість вуглеводами (ккал/доба) на людину в окремих країнах світу (адаптовано [16]).

За даними тривалих попередніх опитувань щодо індивідуального харчування з 1994 року (CSFII) середнє споживання вуглеводів знаходилося між 220 та 330 г/доба для чоловіків, 180-230 г/доба – для жінок [7]. В той же час на той період (результати дослідження були оприлюднені в 2005 році) розрахункова середня потреба вуглеводів мала складати 100 г/доба (у вагітних та годувальниць ця цифра вище, а немовлят – менше: у віці до 6 місяців – 60 г/день, 7-12 місяців – 95 г/день). Враховуючи додаткові витрати енергії на утилізацію глюкози мозком, споживання вуглеводів змінюється ±15% від денної потреби, сягаючи 130 г/день [7]. За прийнятими стандартами 45-65% енергетичної потреби людини на добу було рекомендовано забезпечувати за рахунок вуглеводів у раціоні.

Фоміна Світлана Петрівна
sfomina@meta.ua

Останні настанови ВООЗ по споживанню вуглеводів у дорослих і дітей (Guideline: Sugar intake for adults and children: 2015) наголошують на необхідності зменшення кількості вільного цукру в харчування до 10% від добової кількості калорій, додатково пропонується подальше зниження до 5% [12]. Термін «вільний цукор» включає моно- та дисахариди, додані до їжі та напоїв (виробником, кухарем чи споживачем), та цукор, присутній в меді, сиропі фруктових соках і фруктових концентратах. Можна аргументувати до біохімічних процесів, класифікацій вуглеводів або дискутувати щодо полі-, моно-, ди- та олігосахаридів як складових раціону, але оприлюднені рекомендації підкреслюють нагальність перегляду відношення до кількісного і якісного споживання вуглеводів людиною (виключення становлять пацієнти, які потребують лікувальної дієти або мають розлади харчування).

Надлишок вуглеводів у раціоні асоціюють із появою зайвої ваги – однією з проблем сучасності. Зокрема, до 30% дітей віком від 2 до 18-ти років страждають на ожиріння [18]. Зайва вага призводить до формуванню метаболічного синдрому у дорослих та дітей, проявами якого є цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), інсулінрезистентність, порушення толерантності до глюкози.. Саме перенасиченість цукром визнана одним з чинників зростання кількості пацієнтів з ЦД (рис. 2) [23].

Рис. 2. Залежність поширеності ЦД від доступності цукру.

Розрахунок поширеності ЦД у світі, виконаний на аналізі показників 2010 року, передбачив, що в 2030 році кількість пацієнтів з цим діагнозом зросте до 439 млн. і становитиме 7.7% населення проти 6.4% в 2010 році (або 285 млн.) [22]. Однак цей прогноз виявився занадто оптимістичним: вже у 2014 році в доповіді ВООЗ була оприлюднена нова цифра – в світі було зареєстровано 422 млн. дорослих з ЦД [11]. А за оновленими даними Міжнародної Федерації Діабету (International Diabetes Federation - IDF) при збереженні поточних тенденцій до 2040 року на ЦД страждатимуть не менше 642 млн. чоловік (одна людина з 10-ти дорослих) [4].

Відомо, що 75% таких хворих живуть в країнах з середнім або низьким прибутком, при цьому домінуюча кількість з них 90% мають ЦД 2 [4]. Україна, як країна з обмеженими ресурсами, не відхиляється від світових тенденцій: за станом на 2014 рік кількість хворих з ЦД наближається до 1.4 млн., з них 2 тип діагностовано у 1.14 млн. (93%) [1].

Одночасно з ростом захворюваності на ЦД 2 серед дорослого населення особливістю сьогодення визнано швидке та неаргументоване збільшення поширеності ЦД 1-го типу серед молодих людей в певних регіонах [14].

Вперше в 7-му виданні Атласу Діабету IDF наведені дані щодо поширеності гіперглікемії під час вагітності – стану, який занадто часто не діагностують. Не тільки ЦД матері, але й транзиторне збільшення у неї рівня глюкози крові збільшує ризик розвитку ЦД 2 у дитини. У 2013 році постраждалими від гіперглікемії вагітної визнано 21.4 млн. новонароджених [4].

Вражає розрахунок поширеності ЦД на 2020 рік та прогнозовані витрати на обстеження та лікування хворих з цим діагнозом, виконаний дослідниками зі Швейцарії (табл. 1) [23].

Таблиця 1

Розрахунок поширеності ЦД у дорослих та витрати системи охорони здоров`я у 2007, 2010 і 2020 роках

Група хворих	Поширеність серед дорослих, %		Витрати в доларах США (млрд.)	
	2007	2020*	2007	2020*
Переддіабет	26.3	36.8	27	587
ЦД не діагностований	2.9	4.1	12	253
ЦД 1	0.2	0.2	4	73
ЦД 2	7.6	10.8	110	2.439
Загалом	37.0	51.9	153	3.351

Примітка. *розрахункові дані.

Як зазначив Nam Han Cho (президент IDF у 2016-2017 роках), кожні 2 секунди десь у світі лікарі підтверджують новий випадок ЦД, а кожні 6 секунд - помирає одна людина з цим діагнозом, хоча причину смерті часто навіть не пов'язують саме з ЦД [4]. У 2012 році кількість смертей, тим чи іншим чином залежних від ЦД, сягнула 1.5 млн., додатково 2.2 млн. смертей визнано пов'язаними з гіперглікемією [11]. Критерії, які дозволяють встановити такий зв`язок, в черговий раз було окреслено у Глобальній доповіді ВООЗ за 2016 рік [11]. Найважливішим (ідеальним) маркером знову наголошено саме рівень глікемії та його подовжене вимірювання (через 1 та/чи 2 години після навантаження) (табл. 2). За відсутності клінічної симптоматики перед остаточним діагнозом рекомендовано повторне визначення рівню глюкози наступної доби.

Таблиця 2

Діагностичні критерії ЦД та проміжних станів

Діагноз/стан	Критерій		
	показник	межеве значення	обов'язкова наявність
ЦД	глюкоза плазми натще	≥7.0 ммоль/л	однієї з ознак
	глюкоза плазми через 2 години*	≥11.1 ммоль/л	
	HbA1c	≥6.5%	
Порушення толерантності до вуглеводів	глюкоза плазми натще	<7.0 ммоль/л	обох ознак
	глюкоза плазми через 2 години*	≥7.8 ммоль/л, але <11.1 ммоль/л	
Підвищення глікемії натще	глюкоза плазми натще	6.1-6.9 ммоль/л	обох ознак
	глюкоза плазми через 2 години*	<7.8 ммоль/л	
Гестаційний діабет	глюкоза плазми натще	5.1-6.9 ммоль/л	однієї з ознак
	глюкоза плазми через 1 годину*	≥10.0 ммоль/л	
	глюкоза плазми через 2 години	8.5-11.0 ммоль/л	

Примітка. *після введення 75 г глюкози per os.

Інші інформативні маркери, хоча і мають вагу для діагностики ЦД, однак їх значення залежать від численних факторів, що робить оцінку стриманою та обмежує їх застосування (таблиця 3). Зокрема, що важливо при ХХН, рівень креатиніну та продуктів пуринового обміну може змінювати кінцеві показники.

Таблиця 3

Недоліки окремих діагностичних маркерів ЦД [2]

Показник	Можливі зміни, які впливають на діагноз
HbA1c	– ↑при дефіциті заліза, вітаміну B12, – порушенні еритропоезу, зниженні pH еритроцитів; – ↑ при алкоголізмі, ХНН, спленектомії, гіпербілірубінемії; – ↑ на фоні терапії аспірином, опіатами; – ↓ на фоні терапії еритропоетином, препаратами заліза, вітамінами B12, C, E; – ↓ на фоні терапії аспірином, антиретровірусними препаратами, рибавірином; – ↓ при ретикулоцитозі, гемоглобінопатії, спленомегалії; – ↓ при ревматоїдному артриті, гіперхолестеринемії
глікозильований альбумін	– ↑ або ↓ при гіпоальбумінемії, гіперліпідемії, гіпербілірубінемії, гемолізі, збільшенні сечової кислоти чи креатиніну сироватки, альбумінурії; – ↑ або ↓ цирозі печінки, дисфункції щитовидної залози; – ↑ або ↓ надлишковій вазі, зміні нутриційного статусу, палінні; – ↑ або ↓ залежно від віку пацієнта; – ↑ або ↓ на фоні терапії аспірином

фруктозамін	– ↑ або ↓ при ХНН; – ↑ або ↓ при нефротичному синдромі, дисфункції щитовидної залози; – ↑ або ↓ при цирозі печінки, жовтяниці; – ↑ або ↓ на фоні терапії глюкокортикостероїдами
1.5-ангідроглюцитол	– ↑ або ↓ на фоні фітотерапії; – ↑ або ↓ при тубулопатії, ХНН

Примітка. ХНН: хронічна ниркова недостатність.

Скільки пацієнтів з ЦД мають ураження нирок – остаточно не відомо. ХХН у пацієнтів з ЦД може бути наслідком численних супутніх не діабетичних захворювань нирок, а саме - макросудинної ангіопатії, інтерстиціального нефриту через токсичний вплив лікарських засобів, рецидивуючої інфекції сечових шляхів, які за клінічними проявами можуть бути подібними між собою. Нефробіопсія, яка залишається стандартом в уточненні варіанту пошкодження нирок при ХХН, може привести до несподіваних гістологічних знахідок за наявності супутнього ЦД та радикально змінити план терапії. У [21] з 28 узагальнених оглядів за період з 1975 року (від 300 до 14000 нефробіопсій в кожному центрі) ЦД не був приводом для виконання дослідження в жодному разі, хоча і супроводжував 1-8% випадків. Основними гістологічними діагнозами при ЦД виявилися IgA-нефропатія (від 3 до 59%, залежно від клініки), гострий інтерстиціальний нефрит (від 18 до 49%), фокально-сегментарний гломерулосклероз (від 6 до 38%), мембранозна нефропатія (від 7 до 35%). Важкі судинні зміни, можливо – як ознака діабетичної нефропатії (ДН), визначено у 15% спостережень.

В класичному розумінні ДН – це діабетичний гломерулосклероз (ураження клубочків: мезангіальна експансія, потовщення базальної мембрани, гломерулярний склероз; залучення артеріол: гіалінові депозити), який може мати вузловий чи дифузний характер. Саме ДН, на яку страждає до третини дорослих осіб з ЦД, найчастіше призводить до ХХН, супроводжується значною серцево-судинною захворюваністю та смертністю [8].

Сьогодні існує багато експериментальних маркерів ДН, але клінічна практика орієнтується здебільшого на наявність альбумінурії, яка маніфестує як дорослих, так і дітей в середньому через 5 років від початку ЦД. Швидкість прогресування ДН при природному перебігу безперечно залежить від рівня альбуміну сечі: за рік уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 0.3% за умови нормо альбумінурії, 1.5% - при мікроальбумінурії, 5.7% - при макроальтбумінурії (визначення ознак наведено у табл. 4) [24] .

Таблиця 4

Прийняті варіанти визначень рівня альбумінурії

Ознака	Визначення			
	екскреція		концентрація, мг/л	альбумін/ креатинін сечі, мг/ ммоль
	ранок, мг/хв	доба, мг		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2.5 (3.5)
Мікроальбумінурія	20-200	30-300	20-200	2.5 (3.5)-25
Макроальтбумінурія	>200	>300	>200	>25

Діагноз ДН вірогідно не підтвердиться не тільки у випадку, якщо альбумінурію виявлено у пацієнта з анамнезом ЦД <5-ти років, але й при її появі:

– «гостро» (без поступового збільшення),
– в поєднанні зі змінами в сечовому осаді (циліндри, еритроцити),
– без супутньої нейропатії та/чи ретинопатії.

Водночас з тим наявність альбумінурії в педіатричній практиці часто провокують фізична активність (зміни зберігаються не менш ніж добу після завершення навантаження), гіпертермія, синдром циклічної блювоти, менструальні втрати, синдром артеріальної гіпертензії. Рівень альбуміну в сечі зростає, також, при інфекційних процесах, патології серцево-судинної системи, інфекції сечових шляхів – цей перелік можна продовжувати. Може саме тому кожен третій випадок альбумінурії при ЦД має зворотній характер [24]. Але поява макроальбумінурії або протеїнурії свідчить про прогресування патологічного процесу в нирках, а її ступінь корелює зі швидкістю втрати функції нирок.

Нажаль, відсутність альбумінурії не гарантує стабільний стан нирок у пацієнта з ЦД. За даними різних дослідників від 23 до 69% хворих з ЦД мають документовану ХХН III-V, при якій рівень альбуміну сечі <30 мг/д [20]. Сьогодні вже очевидно, що існує і нормоальбумінуричний шлях розвитку ХХН, можливо пов'язаний з макроангіопатією чи не діагностованими епізодами гострого пошкодження нирок.

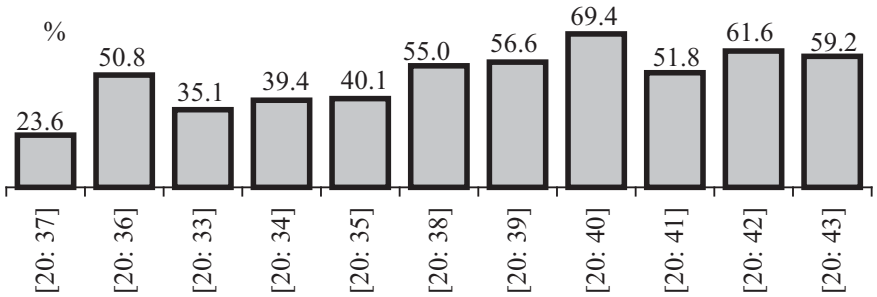


Рис. 3. Частка хворих з нормоальбумінурією при ХХН III-V ст. та ЦД (адаптовано [20]).

Майже половина хворих з ЦД та ХХН у високотехнологічних країнах потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), до половини випадків термінальної ХНН (End Stage Renal Disease – ESRD) становлять саме ці пацієнти [8, 15]. Аналіз даних по 54 країнам, проведений експертами ВООЗ в 2015 році, показав, що мінімум 80% ESRD було обумовлено ЦД чи артеріальною гіпертензією, або їх комбінацією, з коливанням частки ЦД від 15 до 55% [11].

Виживання при ЗНТ у пацієнтів із ЦД протягом 5-ти років не перевищує 40%. На рис. 4 представлено дані, отримані протягом 2003-2007 років, однак результати більш пізніх досліджень практично не змінилися, з покращенням наслідків в межах 1% [8].

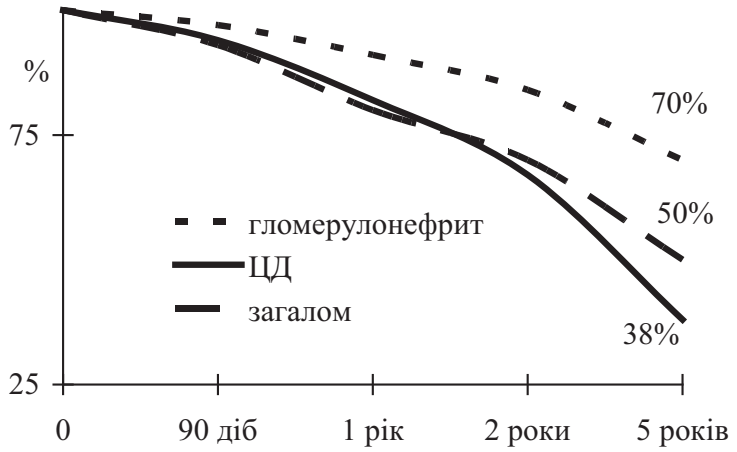


Рис. 4. Вірогідність виживання хворих з ХХН, які отримують ЗНТ (не скоригована).

Сучасні класифікації ЦД враховують супутню ХХН, а не орієнтуються тільки на дефіцит інсуліну чи інсулінорезистентність [15]. Контрольований рівень глікемії зменшує ризик розвитку ДН та прогресування ХНН, при швидкій втраті діючих нефронів та уповільненні ШКФ важче компенсувати ЦД (табл. 5).

Таблиця 5

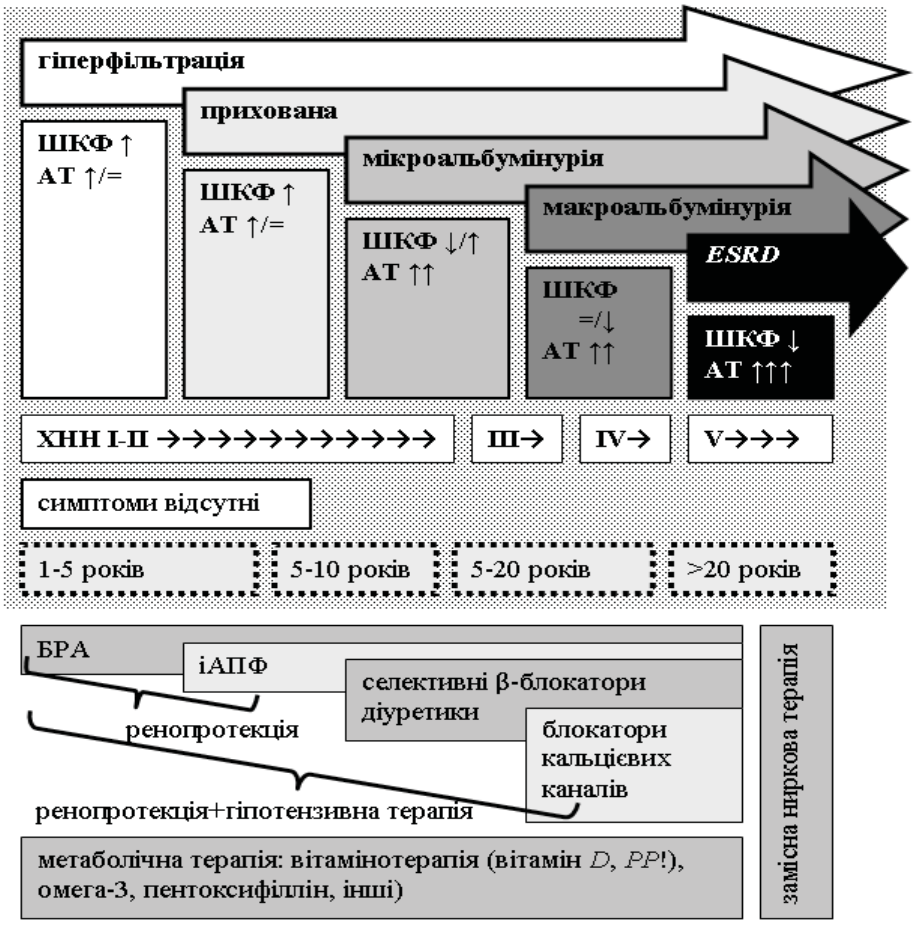
Класифікація ЦД з урахуванням ступеню дефіциту інсуліну та інсулінрезистентності

Варіант ЦД	Дефіцит інсуліну	Інсулін-резистентність	Прогресу-вання ХХН	Корекція гіперглікемії
ЦД 1	+++++	+++	швидке	інсулін
		+/-	повільне	
ідіопатичний ЦД	++++	++	?	інсулін (+/-метформін за умови резистентності)
кетоацидоз, який призводить до ЦД				
ЦД 2	++	+++++	швидке	оральні агенти або інсулін, або антагоністи рецепторів GLP-1
		+++	повільне	

Продовження табл. 5

Варіант ЦД	Дефіцит інсуліну	Інсулін-резистентність	Прогресування ХХН	Корекція гіперглікемії
моногенний ЦД	++	+	?	оральні агенти (сульфонілсечовина) чи інсулін (при мутації глюкокінази – дієта+стиль життя)
мітохондріальний ЦД	+++	+/-	?	оральні агенти (метформін обережно)+інсулін
латентний аутоімунний ЦД дорослих	+++	+	?	інсулін (+/-метформін за умови резистентності)
хвороби підшлункової залози з порушенням екзокринної функції	+++	+/-	?	інсулін

Природній перебіг ДН включає 5 послідовних класичних стадій, які відрізняються функціональним станом нирок, наявністю артеріальної гіпертензії, рівнем альбумінурії (рис. 5). Від цих стадій залежить терапевтичний супровід.



Примітки:

1. ШКФ швидкість клубочкової фільтрації;
2. АТ артеріальний тиск;
3. ESRD термінальна ниркова недостатність;
4. ↑, ↓, = направленість змін;
5. іАПФ інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту;
6. БРА блокатори рецепторів ангіотензина II.

Рис. 5. Стадії природного перебігу ДН та вибір лікарських засобів (адаптовано [17]).

До 45% випадків ЦД супроводжує ДН з клінічними проявами, звичайно поєднана з іншими мікроваскулярними захворюваннями (ретинопатією, нейропатією). Для завершення стадійності ДН та розвитку термінальної ХНН потрібно в середньому від 10 до 20 років.

В педіатричній практиці ДН вважають рідкістю, відповідно – епідеміологічні дані лімітовані. Частіше цей діагноз (що логічно) зустрічається вже після 12-ти років. У 2016 році були оприлюднені результати великого дослідження по ЦД у дітей, яке охоплює період 12 років і стосується специфічної когорти соціально захищених пацієнтів (застрахованих) [19]. З 2002 року кількість хворих подвоїлася, складаючи в 2013 році 3 дитини на кожні 1000 обстежених з дитячого населення (рис. 6).

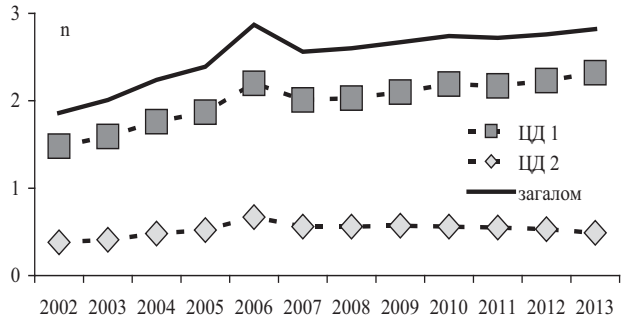


Рис. 6. Поширеність ЦД (на 1000 дитячого населення).

Можна дискутувати питання зростання поширеності захворювання чи покращення його діагностики в якості причин такого росту, однак безперечним фактом є те, що у дітей домінує ЦД 1 на відміну від дорослих (див. рис. 6). Документовано, також, стрімке збільшення кількості хворих з ДН: у 2013 році її діагностовано в 3.4% випадках (рис. 7).

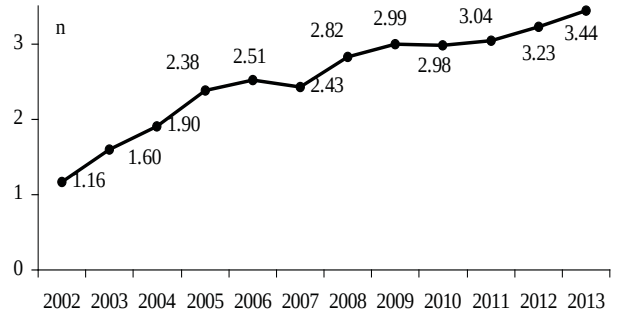
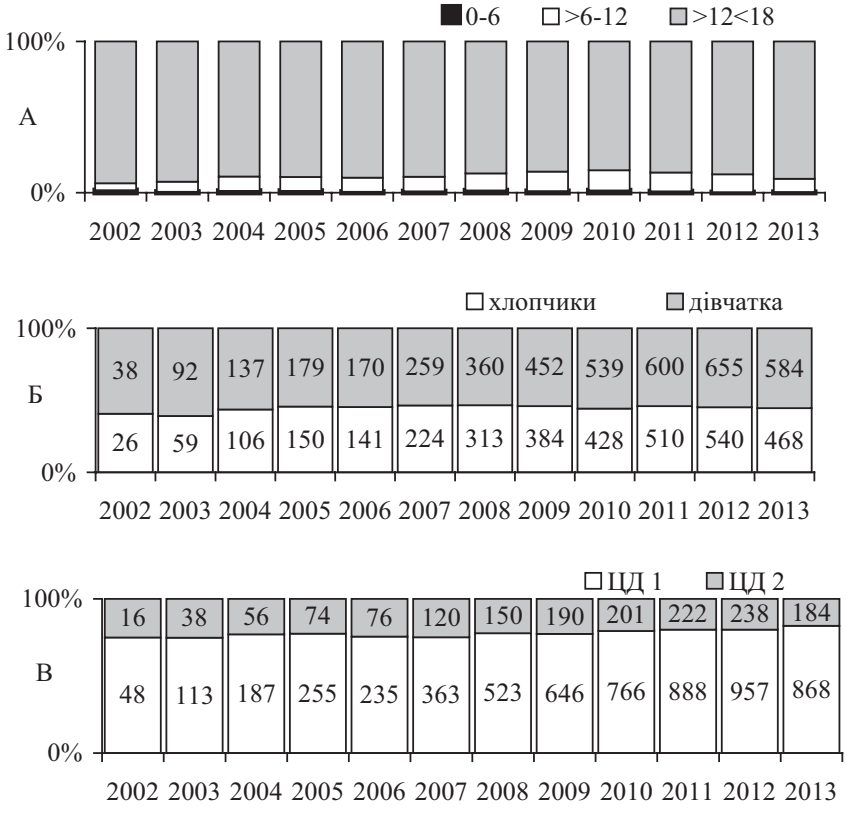


Рис. 7. Поширеність ДН (на 100 дітей, хворих на ЦД).

В кожній з аналізованих років, як не дивно, ДН визначали у декількох дітей молодше 6-ти років (від 1 до 14-ти осіб), хоча для її формування потрібна певна тривалість анамнезу (рис. 8А); серед цих пацієнтів переважали дівчатка (рис. 8Б) і, як вже було згадано, хворі з ЦД 1 (рис. 8В).



Примітка. В стовпчиках діаграм зазначена абсолютна кількість пацієнтів з відповідними характеристиками.

Рис. 8. ДН у дітей: розподіл за віком (А), статтю (Б), типом (В).

На відміну від ЦД 1, при зменшенні ваги дитини можна попередити розвиток ЦД 2 або призупинити його прогресування. Крім того, особливістю ЦД 2 в дитячому віці є більш часте (ніж при ЦД 1) виявлення альбумінурії та високий ризик розвитку термінальної ХНН (частіше в 5 разів порівняно з дорослими пацієнтами). Гістологічні зміни в нирках часто представлені вторинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом (за рахунок ожиріння).

Щоб не пропустити ДН у дітей, хворих на ЦД, експерти [18] рекомендують як мінімум: при ЦД 1 з 5-ти річним і більше анамнезом - скринінг альбумінурії 1 раз на рік, акцент на хворих з нейропатією та/чи ретинопатією; при ЦД 2 - дослідження співвідношення альбумін/креатинін у сечі 1 раз на рік, акцент на дітей з зайвою вагою та/чи курців.

В дитячій практиці частіше зустрічається спадковий ЦД, частка якого складає до 3%. Сьогодні вже визначено основні фенотипові категорії хворих, які дають можливість припустити наявність відповідної мутації, виконати генетичний скринінг та провести корекцію програми терапії (табл. 6). Генетики наголошують на детермінованості ДН при ЦД у дітей: відповідні гени ідентифіковано на хромосомах 7q21.3, 10p15.3 та інших [9].

Таблиця 6

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young або ЦД 2 у молодих)

Мутація	Прояви (основні фенотипові категорії)	Терапія
Kir6.2 (відповідає за формування на бета-клітині субодиниці сульфаніламідного рецептора SUR1)	виникає в перші 6 місяців життя: абсолютна інсулінова недостатність	сульфаніламіди в високій дозі, можливо - інсулін
ферменту глюкокінази	стабільна помірна гіперглікемія натще	специфічне лікування
в факторах транскрипції NHF-1α (ядерний фактор 1-α гепатоцитів) та NHF-4α	сімейний анамнез	сульфаніламіди в мінімальній дозі
NHF-1β, мітохондріальна мутація m.324A>G	значні екстра-панкреатичні прояви, можлива глухота	інсулін

Терапія ДН базується на традиційних підходах: модифікація стилю життя, регуляція глікемії, контроль артеріального тиску і ренопротекція [3, 17] (див рис. 5). Крім того, використовують нововведення (витратні, але ефективні) та продовжують перспективні експериментальні розробки, які дають надію на майбутнє (табл. 7).

Таблиця 7

Терапія ДН: сучасність та перспективи [3]

Стан розробки	Точки впливу
підтверджено	блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС): іАПФ, БРА; контроль артеріального тиску; регуляція глікемії
нововведення	інгібітори DDP-4 (dipeptidyl peptidase-4); інгібітори SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter); селективні антагоністи рецепторів ЕТ (ендотеліну); активатори VDR (vitamin D receptor); MRA (mineralocorticoid receptor antagonists)
експеримент	антиоксиданти: NAC (N-acetylcysteine), Nox інгібітори (NADPH oxidase), ...; інгібітори протеїнкінази С: Ruboxistaurin; антифібротична терапія: анти-TGF-B антитіла; ХО інгібітори: allopurinol, febuxostat; модуляція хемокінів: анти-CCR2/5; інгібітори матриксної металлопротеіназа

Для корекції глікемії і досягнення цільових значень HbA1C при ЦД 2 останні настанови для пацієнтів з ХХН IIIb-V (ШКФ<45 мл/хв) в якості засобу першої лінії рекомендують метформін (з адаптацією його дози щодо ШКФ) (1В: рекомендуємо, якість доказів середня) [6]. Додаткові рекомендації та пропозиції щодо використання гіпоглікемічних засобів наведено в таблиці 8.

Таблиця 8

Гіпоглікемічні оральні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів

Заходи	Сила та якість доказів
додаткове призначення препарату з низьким ризиком гіпоглікемічних станів (за необхідності)	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
тимчасова відміна метформіну при зневодненні, при проведенні рентгенконтрасних досліджень та при високому ризику гострого пошкодження нирок	1C: рекомендуємо, якість доказів низька
ретельний контроль глікемії у випадку епізодів важкої гіпоглікемії	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
посилений контроль глікемії для зниження рівня HbA1c при його значенні >8.5%	1C: рекомендуємо, якість доказів низька
посилений контроль глікемії для зниження рівня HbA1c у всіх інших випадках	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька
дотримання інтенсивного самоконтролю тільки для запобігання гіпоглікемії при високому ризику її розвитку	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька

При використанні метформіну ризик гіпоглікемії не високий, він зростає при застосуванні інсуліну та наявності окремих особливих станів, в тому числі – термінальної ХНН (рис. 9) [5].

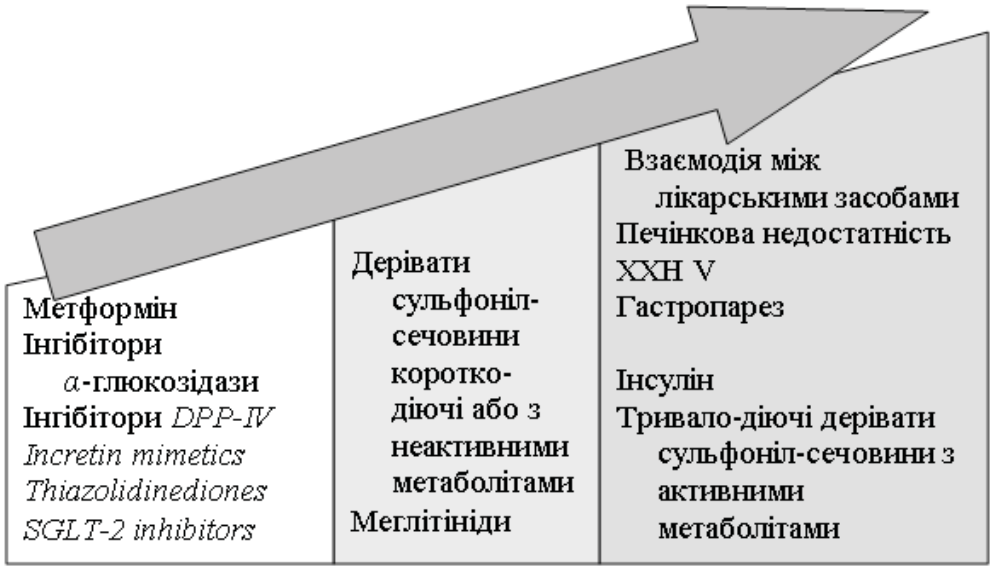


Рис. 9. Ризик гіпоглікемії залежно від використаних препаратів та з урахуванням окремих станів.

Особливості дозування препаратів, які застосовують для корекції гіперглікемії, з обмеженням залежно від ШКФ представлено в таблиці 9 [5].

Таблиця 9

Добова доза гіпоглікемічних препаратів з урахуванням стадії ХХН

Лікарський засіб		ХХН, стадія					
		I	II	III	IV	V	VD
Metformin				1.5-0.85 г	0.5 г	?	
Sulfonylureas	Chlorpropamide			100-125 мг			
	Acetohexamide						
	Tolazamide						
	Tolbutamid	250-750 мг					
	Glipizide						
	Glicazide	низька доза, титрування кожні 1-4 тж.					
	Glyburide						
	Glimepiride	1 мг					
	Gliquidone						

Продовження табл. 9

Лікарський засіб		ХХН, стадія					
		I	II	III	IV	V	VD
Repaglinide						0	
Nateglinide						60 мг	
α-gluc inhibitors	Acarbose				<50 мг		
	Miglitol	0					
Ploglitazone							
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin			50 мг	25 мг		
	Vildagliptin			50 мг			
	Saxagliptin			2.5 мг			
	Linagliptin						
	Alogliptin			12.5 мг			
Incretin mimetics	Exenatide		5-10 мкг				
	Liraglutide	0					
	Lixisenatide		обережно!				0
Pramlintide		0					
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin	0					
	Canagliflozin	обережно!					
	Empagliflozin	0					

Примітки. Темно-сірий колір: звичайний режим; світло-сірий колір: можливе застосування з редукцією дози; X: уникати використання; 0: досвід відсутній; ?: дискутується.

Обов'язковою опцією терапії хворого з ЦД та ХХН при уповільненні ШКФ є призначення статинів (рекомендовані дози для дорослих окреслено в [25]) (табл. 10). Чіткі вікові особливості або категоричні обмеження для цієї групи лікарських засобів в дитячому віці не оприлюднені, а з огляду на те, що комбінація зазначених діагнозів (ЦД та ХХН) притаманна старшим дітям (пацієнтам-підліткам з наближеними до дорослих росто-ваговими характеристиками), відмінності дозування в клінічній практиці відсутні.

Використання статинів доцільно вже при уповільненні ШКФ <45 мл/хв (табл. 11), але угоди щодо їх припинення у пацієнтів з ЦД і ХХН VD немає [5].

Таблиця 10

Максимальні дози статинів, які використовують при ЦД та ХХН

Лікарський засіб	Добова доза (мг)
Lovastatin	нема даних
Fluvostatin	80
Pravastatine	40
Simvastatin	
Atorvastatin	20
Simvastatin	
Rosuvastatin	10
Ezetimibe	
Pitastatin	2

Таблиця 11

Гіпохолестеринемічні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів

Заходи	Сила та якість доказів
починають у пацієнтів з ЦД при ХХН IIIb і IV	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
використовують у пацієнтів з ЦД і ХХН V	2C: пропонуємо, якість доказів низька
не починають у пацієнтів з ЦД та ХХН VD	1A: рекомендуємо, якість доказів висока
використовують фібрати у пацієнтів з ХХН IIIb, які не сприймають статіни,	2B: пропонуємо, якість доказів середня

Щодо гіпотензивних препаратів при ЦД, експерти наголошують на недоцільності комбінації БРА та іАПФ (табл. 12) [3, 5]. Ця рекомендація має вищу силу та якість доказу - 1А. Починають корекцію тиску з селективних бета-блокаторів з перевагою ліпофільним, а не гідрофільним засобам.

Таблиця 12

Гіпотензивні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів

Заходи	Сила та якість доказів
не комбінують різні класи лікарських засобів (іАПФ, БРА, прямі інгібітори реніну)	1А: рекомендуємо, якість доказів висока
використання селективних бета-блокаторів в якості стартової терапії у пацієнтів при ХХН IIIb і вище	2С: пропонуємо, якість доказів низька

В настанові не згадані, але залишаються актуальними для корекції артеріального тиску традиційні сечогінні препарати, селективні блокатори кальцієвих каналів (див. рис. 5).

Дитячий вік та стадія ХХН потребує додаткової корекції доз лікарських засобів, які використовують при синдромі артеріальної гіпертензії [13] (табл. 13).

Таблиця 13

Окремі препарати для лікування синдрому артеріальної гіпертензії у дітей та їх дозування при уповільненні ШКФ

Препарат, доза		ШКФ, мл/хв		
		20-50	10-20	<10
атенолол	0.5-2 мг/кг/доба (<100 мг/доба): в 1-2 рази на добу	50%	25-50%	25%
бісопролол	0.04 мг/кг/доба (<10 мг/доба): 1 раз на добу	75%	50-75%	50%
метопролол	1-6 мг/кг/доба (<200 мг/доба): в 2 рази на добу	100%	50%	25-50%
пропранолол	1-4 мг/кг/доба (<640 мг/доба): в 2-3 рази на добу			
амлодипін	0.06-0.3 мг/кг/добу (<10 мг/доба): 1 раз на добу	100%		
ісрадипін	0.05-0.8 мг/кг/доза (<20 мг/доба): в 3-4 рази на добу			
ніфедипін	0.25-3 мг/кг/доба (<120 мг/доба): в 1-2 рази на добу			
апрессин	0.25-7.5 мг/кг/доба (<200 мг/доба): 1 раз а добу			
моксонидин	<12 років: 0.1-1 мг/кг/доба (<50 мг/доба), >12 років: 5-100 мг/доба			
каптоприл	0.3-0.6 мг/кг/доза (<6 мг/кг/доба): 2-3 рази на добу	75% 12 год	50% 12-24 год	50% 24 год
еналаприл	0.1-0.6 мг/кг/доба, 2-4 мг/м^2/доба (<40 мг/доба): 1-2 рази на добу	75-100%	50%	
беназеприл	0.2-0.6 мг/кг/доба (<40 мг/доба): 1 раз на добу	50-75%	50%	25-50%
раміприл	1.25-5 мг/доба, 1-6 мг/м^2/доба (<10 мг/доба): 1 раз на добу		25-50%	25%
периндоприл	2-8 мг/доба: 1 раз на добу	100%	невідомо	
квінаприл	5-10 мг/доба (<80 мг/доба): 1 раз на добу	100%	75-100%	75%
фозиноприл	0.1-0.6 мг/кг/доба (<40 мг/доба): 1 раз на добу	100%		75-100%
лозартан	0.7-1.4 мг/кг/доба, 12.5-50 мг/м^2/доба (<100 мг/доба): 1 раз на добу	100%	50-75%	25-50%
вальсартан	<6 років: 5-10 мг/доба, >6 років: 1.3-2.7 мг/кг/доба, 18.75 мг/м^2/доба (< 100 мг/доба): 1 раз на добу			
ірбесартан	6-12 років: 75-150 мг/доба, >12 років: 150-300 мг/доба, 37.5 мг/м^2/доба: 1 раз на добу	100%		
аліскірен	75-300 мг/доба: в 1-2 рази на добу			

За відсутності синдрому артеріальної гіпертензії призначення препаратів з групи іАПФ, БРА (найбільш ефективні при ЦД 2), селективних блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл) сприяє редукції альбумінурії та уповільнює прогресування ДН. На всіх стадіях перебігу ДН доцільно використовувати і препарати метаболічної дії з антиоксидантним ефектом, які покращують кровообіг в нирках, вітаміни, препарати кальцію (див. рис. 5).

В діагностиці та лікуванні ДН багато труднощів і не існує простих рішень, але скоординовані заходи на межі дисциплін (ендокринології/діабетології та нефрології) здатні змінити ситуацію в суспільстві як з ЦД, так і з ХХН, стати на заваді катастрофічному поширенню цих хвороб.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. — К. [б. в.] ; 2015. — 38 с.
2. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? / M. Speeckaert, W. Van Biesen, J. Delanghe [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – Vol. 29. – P. 2167–2177.
3. *Chan G. C. W.* Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations / G. C. W. Chan, S. C.W. Tang // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 31 – P. 359-368.
4. *Cho N. H.* Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015 / N. H. Cho. // Diabetes Voice. – 2016. - Vol. 61. - P. 14-16.
5. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min) / Clinical Practice Guideline // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 30. – ii. 1-142.
6. Diagnosis and treatment of early renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: what are the clinical needs? / J. F. E. Mann, P. Rossing, A. Wieëcek [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 30 (suppl. 4). – iv. 1-5.
7. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients) [Електроний ресурс] / Institute of Medicine of the National Academies. - The National Academies Press : Washington ; 2005. – Режим доступу : www.nap.edu.
8. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012 [Електронний ресурс] // Academic Med. Center, Dept. Med. Informatics. - Amsterdam, The Netherlands ; 2014. - 136 p. - Режим доступу : http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf.
9. Exeter molecular genetics laboratory Monogenic Diabetes gene panel [Електронний ресурс] / Diabetes Genes. - NHS Foundation Trast ; 2016. - Режим доступу : www.diabetesgenes.org/sites/default/files/tngs_genes.
10. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // Lancet. – 2012. - Vol. 380. – P. 2095–2128.
11. Global report on diabetes [Електроний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – WHO Press ; 2016. – 88 p. – Режим доступу : http://www.who.int.
12. Guideline: sugar intake for adults and children [Електроний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – WHO Press ; 2015. – 59 p. – Режим доступу : http://www.who.int.
13. Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // J. Hypertens. – 2016. - Vol. 34. – P. 1887-1920.
14. IDF Diabetes Atlas [Електроний ресурс] / 7th edn. - International Diabetes Federation ; 2015. - 144 p. – Режим доступу : www.diabetesatlas.org.
15. *Karalliedde J.* Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease / J. Karalliedde, L.Gnudi // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. – Vol. 31. – P. 206-213.
16. *Lustig R. H.* Public health: the toxic truth about sugar / R. H. Lustig, L. A. Schmidt, C. D. Brindis // Nature. – 2012. – Vol. 482. – P. 27-29.
17. *Mogensen C. E.* How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM / C. E. Mogensen // Diabetes. – 1997. – Vol. 46 (suppl. 2). – S. 104–111.
18. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Paediatric nephrology / L. Rees, P. A. Brogan, D. Bockenhauer, N. J. A. Webb. – 2nd edn. - Oxford University Press ; 2012. – 638 p.
19. Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large U.S. commercially insured / L. Li, S. Jick, S. Breitenstein, A. Michel // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 278-284.
20. *Pugliese G.* Updating the natural history of diabetic nephropathy / G. Pugliese // Acta Diabetol. – 2014. – Vol. 51. – P. 905-915.
21. Renal biopsy in 2015 – from epidemiology to evidence-based indications / M. Fiorentino, D. Bolignano, V. Tesar, A. Pisano // Am. J. Nephrol. – 2016. – Vol. 43. – P. 1–19.
22. *Shaw J. E.* Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 87. – P. 4-14.
23. Sugar consumption at a crossroad [Електроний ресурс] / S. Natella, V. Divan, M. Rana, C. Mills. // Credit Suisse AG Research Institute. – Switzerland ; 2013. – 23 p. – Режим доступу : www.credit-suisse.com/researchinstitute.
24. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes / Hoefield R. A., Kalra P. A., Baker P. G. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 887-892.
25. *Tonelli M.* Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline // M. Tonelli, C. Wanner // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 160. - P. 182.

Надійшла до редакції 16.02.2017
Прийнята до друку 03.03.2017