

Іванов Д.Д.¹ , Іванова М.Д.² 

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

²Universita degli Studi Milano-Bicocca, м. Мілан, Італія

Важливі аспекти лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок IV–V стадії й цукровим діабетом II типу

For citation: *Pochki*. 2020;9(3):152–158. doi: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211461

Резюме. У статті подано огляд сучасної статистики захворюваності на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні та світі. На сьогодні провідним етіологічним чинником ХХН у світі є цукровий діабет (ЦД) та супутня йому діабетична нефропатія, що є складним мультифакторним захворюванням із множинним ураженням органів та систем організму. При цьому в Україні значна частка цих пацієнтів знаходиться на стадії ХХН IV–V, що відповідає ШКФ 15–29 та < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно. Контроль глікемії та антигіпертензивна терапія є первинними ланками в управлінні захворюванням на додіалізованому етапі разом із дієтою з низьким вмістом білка й вуглеводів. Ключовим питанням у веденні таких пацієнтів є те, що дієтичні обмеження на додіалізованому етапі можуть мати небажані наслідки для загального нутритивного статусу пацієнта, тому важливим є вирішення питання про їх корекцію без втручання в біохімічний профіль пацієнта та уникаючи підвищеного ризику втрати функції нирки. Призначення кетонових аналогів амінокислот на додіалізованому етапі демонструє ефективність у відновленні амінокислотного балансу з анаболізмом білка, знижуючи концентрацію сечовини в крові та коригуючи мінеральний статус. Позитивний ефект спостерігається при ШКФ < 25 мл/хв/1,73 м², задокументовані переваги починаються з рівня ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² та найбільш виражені в пацієнтів із ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; швидкість клубочкової фільтрації; цукровий діабет; діабетична нефропатія; низькобілкова дієта; кетонові аналоги амінокислот

Хронічна хвороба нирок (ХХН) — всесвітньо поширений патологічний стан, що являє собою значний тягар для всесвітньої системи охорони здоров'я із тяжкими соціоекономічними наслідками. ХХН визначається як порушення функції нирок протягом 3 і більше місяців із негативним впливом на здоров'я та загальний стан організму. При цьому діагноз ХХН встановлюється за умови зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² щонайменше двічі за період 90 днів незалежно від наявності інших маркерів ушкодження нирок [1, 2].

Незважаючи на те що в первинній ланці системи охорони здоров'я ХХН зазвичай безсимптомна, її ізольований варіант скоріше виняток, ніж правило, оскільки ця патологія зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями, як-от: гіпертензія, цукровий

діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання. Ефективне своєчасне виявлення ХХН є важливим для запобігання прогресуванню до термінальної стадії та ускладненням із боку інших систем та органів, а також для збереження якості життя пацієнта [1–3].

На сьогодні загальне ураження популяції ХХН становить 11–13 % у всьому світі. За даними дослідження The Global Burden of Disease, світова захворюваність на ХХН зросла на 89 % у період з 1990 по 2016 рік [2–5]. Міжнародна спільнота нефрологів у 2017 році подала аналіз етіологічних чинників ХХН у Центральній та Східній Європі, серед яких провідне місце займають: цукровий діабет (24 %), серцево-судинні захворювання та гіпертензія (23 %), гломерулонефрит (13 %) [6].

На особливу увагу заслуговують пацієнти із претермінальною (ХХН IV) та термінальною стадіями (ХХН

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

V) ниркової недостатності із ШКФ 15–29 та < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно. У загальній структурі світової захворюваності на ХХН частка таких хворих становить 11–15 %. Пацієнти з IV–V стадіями потребують ретельної переддіалісної підготовки та значних зусиль із боку системи охорони здоров'я для збереження якості життя та збільшення його тривалості. При цьому пізнє звернення пацієнта на цих стадіях підвищує ризик загальної смертності на 23 та 29 % відповідно протягом першого року. Зниження ШКФ до 15 мл/хв/1,73 м² є абсолютним показанням до нирково-замісної терапії.

Згідно з KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, діаліз повинен бути застосований при наявності одного чи більше з таких факторів, що виникають при ХХН: серозит, порушення кислотно-лужного або електролітного стану, неможливість контролювати загальний об'єм рідини організму або артеріальний тиск, прогресивне порушення харчового статусу пацієнта або порушення з боку когнітивних функцій. Це часто, але не обов'язково відбувається при ШКФ 5–10 мл/хв/1,73 м² (2B). В адаптованій клінічній настанові 2015 року «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом» наголошується, що «діаліз потрібно починати за ШКФ 15 мл/хв та наявності однієї або більше із перелічених ознак: симптоми уремії, гіпергідратація, артеріальна гіпертензія, що не піддається контролю, прогресивне погіршення харчового статусу. У будь-якому випадку діаліз слід розпочати до того, як ШКФ знизиться до 6 мл/хв/1,73 м², навіть якщо проводиться оптимальний переддіалізний догляд та немає жодних перелічених симптомів. У пацієнтів із групи високого ризику, наприклад при цукровому діабеті, віддають перевагу більш ранньому початку діалісної терапії (рівень доказовості C). Для впевненості, що діаліз буде розпочато до того, як ШКФ знизиться до 6 мл/хв, у клінічних умовах слід орієнтуватись на цифри 8–10 мл/хв (рівень доказовості C)» [1, 7]. Зниження ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² та наявність супутньої патології, як-от: цукрового діабету, гіпертензії або серцево-судинних захворювань — підвищують ризик розвитку гострого ураження нирок на тлі ХХН на понад 95 %.

Станом на 2020 рік переважна більшість пацієнтів із ХХН у світі знаходиться на стадії ХХН III–V, а в Україні — на стадії ХХН IV–V [1, 3, 8].

За даними Національного реєстру, станом на 2018 рік в Україні зареєстровано близько 10 тисяч людей, що отримують нирково-замісну терапію, що становить 22,9 на 100 тисяч населення. Більше половини цієї популяції має стадію ХХН V, із яких 83 % отримували нирково-замісну терапію, при цьому кількість пацієнтів із ШКФ < 10 мл/хв/1,73 м² на початку лікування становила 62 %, ШКФ 10–15 мл/хв/1,73 м² — 35,6 %; ШКФ 15–25 мл/хв/1,73 м² — 2,4 %. Всього в Україні близько 37 тисяч хворих страждають на ХХН III–V стадії, з них 40 % — на ХХН III, 17 % — ХХН IV та 43 % — ХХН V стадії, при цьому близько 16,5 тис. осіб мають показники ШКФ між 15–25 мл/хв/1,73 м² [8].

Серед причин ХХН основною є ЦД — 25 % випадків, що відповідає світовій тенденції (14 й 11 % — ЦД I та II типу відповідно), із них 32 % пацієнтів мали ХХН IV стадії та 17 % — ХХН V. Усього 1,5 тис. чоловік, хворих на діабетичну нефропатію із ХХН V стадії, отримували нирково-замісну терапію [8].

Діабетична нефропатія (ДН) — це захворювання, що уражає нирки за наявності ЦД I або II типу. Світова статистика вказує на понад 8 % уражених серед світового населення [9, 10].

За даними статистичної оцінки, близько 40 % пацієнтів із ЦД хворіють на ХХН із значною частотою розвитку термінальної ХХН, що потребує діалізу та трансплантації. На сьогодні ЦД II типу у 30–50 % випадків є причиною термінальної ХХН у всьому світі [10, 11].

Небезпека захворювання полягає у складному патогенезі з мультитаргетним ураженням багатьох органів: окрім розвитку нефропатії такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень через атеросклеротичні та артеріосклеротичні механізми, розладів мінерального обміну, анемії, інфекцій та затримки рідини [11].

Незважаючи на різницю в етіології ЦД I та II типів, обидва захворювання призводять до дефіциту інсуліну та гіперглікемії. Установлено, що усунення гіперглікемічного стану призводить до зупинки або часткового регресу ХХН. Лікування обох типів ЦД при ХХН повинно мати на меті високий рівень надійності та уважний контроль за станом глікемії та супутніх захворювань [11]. Ще більш важливим є контроль артеріального тиску (АТ) при ЦД, оскільки обидва захворювання призводять до прогресуючого гломерулосклерозу та пришвидшують перехід ХХН у термінальну стадію [9, 11].

Окрім рівня ШКФ, альбумінурії та АТ, глікемія та дисліпідемія є важливими факторами у прогнозуванні перебігу ХХН [1, 2, 11]. Пацієнти із ХХН та ЦД мають підвищений ризик гострих ускладнень, пов'язаних із діабетом, таких як гіпоглікемія та діабетичний кетоацидоз, а також віддалених ускладнень у вигляді ретинопатії, нейропатії, діабетичної стопи, термінальної ХХН із потребою діалізу або трансплантації, серцево-судинних ускладнень (аритмія та серцева недостатність). Тому ведення таких пацієнтів передбачає комплексну оцінку стану пацієнта з оцінкою усіх можливих ускладнень і вимагає посиленої уваги. Дослідження в пацієнтів із ЦД II типу та ХХН демонструють значні переваги мультифакторного втручання з модифікацією факторів ризику та способу життя для запобігання розвитку зазначених ускладнень та зниження смертності [12–14].

Антигіпертензивна терапія

Всесвітня організація з вивчення захворювань нирок Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) пропонує оцінку таких факторів для прогнозування перебігу ХХН при ЦД: первинна причина, рівень ШКФ, рівень альбумінурії, вік, стать, національність, рівень АТ, рівень глікемії, дисліпідемія, іс-

торія серцево-судинних захворювань, паління, вживання нефротоксичних речовин. У пацієнтів із ХХН та ЦД рекомендовано, щоб глікемічний контроль був обов'язковою частиною стратегії ведення водночас із призначенням антигіпертензивної терапії із блокуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА)), статинів та антиагрегантів [1, 2].

У пацієнтів із ХХН незалежно від наявності ЦД на переддіалізованому етапі важливим є визначення цільових рівнів АТ. Пацієнти, у яких показники систолічного АТ перевищують 130 мм рт.ст., а діастолічного — 80 мм рт.ст., підлягають антигіпертензивній терапії незалежно від рівня альбумінурії, препаратами першої лінії є іАПФ та БРА. Пацієнтам із ХХН та ЦД рекомендований негайний початок антигіпертензивної терапії з іАПФ або БРА незалежно від показників АТ та альбумінурії [15]. Разом із тим наголошується, що навіть помірне підвищення рівнів альбумінурії призводить до зростання ниркових та серцево-судинних ризиків [16–20].

Плацебо-контрольовані дослідження IRMA-24 та INNOVATION5 задіяли пацієнтів із ЦД II типу та ХХН із помірним підвищенням альбумінурії (30–300 мг/ммоль) із метою встановлення ефекту блокування РААС на уповільнення прогресування ХХН. Результати встановили позитивний ефект використання препаратів груп БРА та іАПФ, що полягав у зниженні АТ та уповільненні прогресування ХХН, що посилювався з ростом альбумінурії, порівняно з плацебо. Інші два дослідження (IDNT6, RENAAL7) встановили ефект ірбесартану та лосартану на зниження на 16–33 % ризику подвоєння рівня сироваткового креатиніну в пацієнтів з альбумінурією понад 1 г/день, що було асоційоване з відстроченням прогресування ХХН до термінальної стадії незалежно від рівнів АТ. Загалом дані Cochrane systematic review вказують на позитивний ефект блокування РААС щодо зниження прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД та ХХН завдяки зниженню рівня альбумінурії та відстрочення росту креатинінії, підкреслюються незначні розбіжності дії між групами іАПФ та БРА та їх добра переносимість. Рекомендується уникати призначення обох груп препаратів одночасно. Після призначення цих препаратів у пацієнтів із ЦД та ХХН необхідно моніторувати рівні АТ, сироваткового креатиніну та калію протягом 2–4 тижнів із метою оцінки можливого подальшого підвищення дози [16–20]. Для суспільного обговорення в настановах KDIGO-2020 запропонований цільовий рівень систолічного тиску, що менший за 120 мм рт.ст.

Контроль глікемії

Відомо, що пацієнти з ЦД та ХХН мають підвищений ризик гіпоглікемії, тому важливим є ретельний вибір антигіперглікемічних агентів із низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, особливо в тих пацієнтів, які не можуть проводити щоденний контроль рівня глюкози крові.

Важливим фактором контролю ХХН при ЦД I та II типів є вимірювання рівнів глікованого гемоглобіну A1c (HbA1c) для дотримання цільових значень глікемії. KDIGO рекомендує вимірювання HbA1c щонайменше двічі на рік у пацієнтів із ХХН та ЦД I та II типів, заважаючи, що вимірювання чотири рази на рік може покращити моніторинг глікемії та виявити потреби в корекції антигіперглікемічної терапії [1].

Разом із тим дані останніх досліджень вказують на зниження значущості та вірогідності вимірів рівнів HbA1c у пацієнтів із ЦД при прогресуванні ХХН до IV–V стадії (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), коли рівень показника знижується через ріст анемії, використання еритропоетинів та можливий початок діалізу. У цьому випадку, ймовірно, варто звернути увагу на пряме вимірювання глікемії, що може бути складним завданням у деяких пацієнтів.

Як альтернативні маркери були запропоновані рівні глікованого альбуміну та фруктозаміну, що відображають глікемію в більш вузькому часовому проміжку (2–4 тижні) завдяки меншому часу їх перебування в крові. Рівень глікованого альбуміну корелював зі зниженими рівнями смертності від усіх причин та кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ХХН IV–V стадії та на хронічному гемодіалізі [21]. Важливо пам'ятати, що рівні глікованого альбуміну та фруктозаміну можуть мати меншу вірогідність порівняно з прямим вимірюванням глюкози крові у зв'язку з розвитком гіпоальбумінемії в пацієнтів із ЦД та ХХН через дієтичні обмеження та/або гемодіаліз [22].

Рекомендоване дотримання цільових значень HbA1c < 7,0 % (53 ммоль/моль) для запобігання або віддалення мікріваскулярних ускладнень ЦД та діабетичної нефропатії. При цьому зазначається, що цільові рівні глікованого гемоглобіну не повинні бути нижчими з метою запобігання гіпоглікемії [23–26].

Зауважується, що самостійний щоденний контроль глікемії пацієнтом, особливо при ХХН IV–V стадії, допомагає запобіганню гіпоглікемії та пов'язаних із нею ризиків, тому важливо навчати пацієнта самостійно контролювати рівні глікемії на переддіалізованому етапі.

Зниження ниркового кліренсу інсуліну спостерігається при падінні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² і стає особливо помітне при зниженні ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², коли інсулінові депо виснажуються і знижується метаболізм інсуліну печінкою. Початок діалізу знижує інсулінову резистентність і посилює розпад інсуліну, полегшений метаболізм інсуліну печінкою призводить до нормалізації рівнів інсуліну та глікемії.

Ризик гіпоглікемії високий у пацієнтів із тяжкою ХХН, які лікуються антигіперглікемічними препаратами, що піднімають рівень інсуліну (інсулін, сульфонілурати, меглітиніди), тому без щоденного моніторингу рівня глюкози крові складно уникнути епізодів гіпоглікемії. Частковий контроль досягається шляхом призначення антигіперглікемічних препаратів, що не мають прямої гіпоглікемічної дії (метформін, непрямі інгібітори натрій-глюкозного котранспортера A2 —

гліфлозини, антагоністи GLP-1-рецепторів), які мають беззаперечні переваги в пацієнтів із ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² та ЦД II типу у зниженні ризику розвитку ускладнень та збереженні функції нирки [1, 27, 28].

У пацієнтів із ЦД II та ХХН стадії IV–V (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) перевага надається гліфлозину, що доказово уповільнює прогресування ХХН порівняно з метформіном (CREDENCE trial). Метформін не показаний при зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² та/або при початку гемодіалізу через можливий нефротоксичний ефект та посилене руйнування глікозильованого гемоглобіну. Продовження прийому гліфлозину при зниженні ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² дискусійне через брак даних про надійність та ефективність і ризик розвитку гіпоглікемії [1, 27, 28].

Дієта

Особлива увага приділяється дієті пацієнтів із ЦД та ХХН. Такі пацієнти мають значні переваги від одночасної мало- і низькобілкової та низьковуглеводної дієти, збагаченої овочами, фруктами, клітковиною та рослинними жирами.

На додіалізованому етапі рекомендовано дотримуватись норми вживання білка 0,8 г/кг маси тіла/добу, особливо для пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (ХХН IV–V), що, ймовірно, знижує гломерулярну гіперфільтрацію та вірогідно покращує контроль АТ і уповільнює прогресування ХХН [29]. За даними аналізу Cochrane, зниження рекомендованої норми не має позитивного ефекту, але може призводити до значного дефіциту живлення. У пацієнтів із надмірною вагою рекомендовано проводити обчислення норми білка згідно з бажаною (оптимальною) масою тіла. За даними огляду літератури Cochrane (2018), дієти з дуже низьким вмістом білка, ймовірно, зменшують кількість пацієнтів із ХХН IV або V стадії, які переходять до стадії термінальної ниркової недостатності [29, 30].

Національний нирковий фонд США (2019) в рекомендаціях, що стосуються харчування пацієнтів із ХХН, наполягає, що «у дорослих з ХХН III–V стадії, які є метаболічно стабільними, ми рекомендуємо обмеження білка з аналогами кетокислот або без них, щоб зменшити ризик виникнення термінальної ниркової недостатності/смерті (1A) та покращити рівень якості життя (1C). Обмеження вмісту білка повинно контролюватися зареєстрованим дієтологом у співпраці з лікарем (National kidney foundation. Academy of Nutrition and Dietetics. Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease: 2019 update) [28–30].

З іншого боку, важливо пам'ятати, що обмеження вживання білка разом з обмеженням вуглеводів може призводити до значних обмінних порушень, втрати ваги, що може бути небажаною, та збільшення частоти епізодів гіпоглікемії, якої варто уникати в пацієнтів із ЦД та ХХН. При цьому підвищення допустимої норми білка може бути небезпечним при ХХН IV–V стадії через посилену екскрецію нирками амінокислот і посилення кислотного навантаження, що небажано при

зниженні функції нирок. З цієї ж причини у пацієнтів із ЦД та ХХН рекомендоване добове обмеження вживання солі < 2 г/день, що також має позитивний ефект на контроль АТ при сільчутливій формі гіпертензії. Установлено, що в пацієнтів із ЦД II типу та ХХН обмеження добового вживання солі віддає прогресивну втрату функції нирок та ризик кардіоваскулярних подій [1, 29–31].

У пацієнтів, які отримують діаліз (особливо перитонеальний діаліз), обмеження дієти мають менш значущу роль, але рекомендовано дотримуватись норми білка 1,0–1,2 г/кг маси тіла/добу у зв'язку з катаболічним ефектом процедури та наявністю уремії. При цьому норму необхідно коригувати (знижувати) за появи підвищеного ризику прогресування ХХН [1, 30].

Навчання пацієнтів нутриціологами справляє позитивний ефект на загальне уповільнення прогресії ХХН у пацієнтів із ЦД II типу порівняно з самим лише лікуванням [28, 31].

Кетонові аналоги амінокислот

У зв'язку з дефіцитом білка в дієті пацієнтів із ЦД при ХХН до початку діалізу перед клініцистом постає питання про корекцію білкового та азотистого обміну. Надмірний дефіцит, незважаючи на позитивну роль у корекції АТ та сповільненні ХХН, може мати небажані ефекти у вигляді порушення енергетичного балансу, надмірної втрати ваги та розвитку гіпоглікемії.

У дослідженнях дискутується призначення кетонів аналогів амінокислот (КАА), що можуть мати переваги для пацієнтів із низькобілковою дієтою. КАА в організмі ферментативно трансформуються у L-амінокислоти, розщеплюючи сечовину. Таким чином, препарат сприяє утилізації азотовмісних продуктів обміну, анаболізму білків та зниженню концентрації сечовини в крові, що робить низькобілкові дієти безпечними для пацієнтів із ХХН до діалізу. Додатковою перевагою у пацієнтів із ХХН є вміст кальцію у препаратах КАА, що дозволяє поліпшити зв'язування фосфатів та корекцію порушень мінерального обміну.

Дані множинних досліджень вказують на позитивний ефект КАА у віддаленні діалізу при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (незважаючи на попередні рекомендації з призначення при ШКФ < 25 мл/хв/1,73 м²), що стає найбільш помітним при зниженні ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м². Річне зниження ШКФ було сповільнено у пацієнтів із групи КАА порівняно з контрольною групою (3,2 мл/хв/1,73 м² проти 3,8 мл/хв/1,73 м²), при цьому в перші три місяці показники ШКФ зростали у групі КАА (+0,2 мл/хв/1,73 м² проти –0,8 мл/хв/1,73 м²). У групі КАА також мали місце покращення мінерального обміну (кальцієво-фосфорний метаболізм) та підвищення рівня сироваткового бікарбонату. Препарат добре переносився та не спричиняв негативних зрушень у біохімічному профілі пацієнтів [32–35].

Було продемонстровано, що кетонові аналоги амінокислот є важливим компонентом низькопротеїнових дієт, що дозволило зберегти нутриційний статус,

будучи додатковим ресурсом кальцію, запобігаючи гіперфосфатемії і уповільнюючи розвиток уремичного гіперпаратиреоїдизму.

Цікавою знахідкою було уповільнення розпаду білка s-Klotho, втрата якого корелює зі зниженням ШКФ [36, 37].

Серед пацієнтів із ХХН, які отримували КАА до діалізу, було також задокументовано полегшення дотримання дієти та загальне суб'єктивне покращення самопочуття [34, 35].

Таким чином, КАА демонструють ефективність при зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (а не < 25 мл/хв/1,73 м², як задокументовано раніше) із найбільш вираженим ефектом при ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², сприяючи збереженню функції нирки та віддаючи початок діалізу в пацієнтів із ХХН та низькобілковою дієтою. Ймовірно, більш раннє призначення КАА може мати позитивний ефект на відстрочення втрати функції нирки без негативних ефектів.

Національний нирковий фонд США (2019) рекомендує в пацієнтів з ХХН III–V стадії застосовувати дієту з низьким умістом білка, що забезпечує 0,55–0,60 г дієтичного білка/кг ідеальної маси тіла/день, або дієту з дуже низьким умістом білка, що забезпечує 0,28–0,43 г дієтичного білка/кг ідеальної маси тіла на добу з додатковими аналогами кетокилот для задоволення потреб у білках (0,55–0,60 г/кг маси тіла/день) (National kidney foundation. Academy of Nutrition and Dietetics. Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease: 2019 update) [28].

Дуже важливим для кетокилот є своєчасність їх призначення. За наведеними вище даними Українського реєстру, кількість пацієнтів, яким доцільно призначати КАА, — близько 22 200 людей із ШКФ менше 25 мл/хв. Проте в популяції ХХН документується у 11–12 % людей із тенденцією до збільшення у країнах із низьким валовим продуктом та кратним зростанням пропорційно віку. Можна очікувати, що в Україні при проведенні ретельної діагностики та скринінгу не менше 4 млн людей із ХХН, із них із ШКФ, меншою за 25 мл/хв, — близько 200 тис., що майже в 10 разів більше, ніж сьогодні внесено до реєстру.

Спосіб життя

Разом із зазначеними методами лікування та дієтою важливою є модифікація способу життя: щоденна фізична активність, нормалізація маси тіла, обмеження стресу, обмеження вживання алкоголю, відмова від паління. Ці фактори покращують якість життя пацієнта, знижують ризик кардіоваскулярних подій, покращують глікемічний контроль та віддають втрату функції нирки. У пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² разом із тим зниження ваги може бути небажаним при наявних метаболічних порушеннях [38–41].

Глобальне зростання випадків ЦД та ХХН у світі потребує негайної уваги, навчання лікарів та пацієнтів, а також подальших досліджень для оптимізації терапевтичних стратегій та запобігання прогресуванню захворювання.

Висновки

1. Цукровий діабет I та II типів є світовим лідером серед причин розвитку ХХН.
2. Рання діагностика захворювання покращує загальний прогноз та знижує ризик віддалених ускладнень і смертності.
3. Комплексний підхід до лікування ЦД із ХХН включає: контроль АТ за рахунок насамперед блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (БРА або іАПФ), контроль рівня глікемії, контроль ліпідемії, дієту, модифікацію способу життя.
4. Запропоновано підтримувати цільовий систолічний тиск меншим за 120 мм рт.ст. при ХХН.
5. Не рекомендовано знижувати цільові значення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) < 7,0 % (53 ммоль/моль) з метою запобігання гіпоглікемії при ЦД.
6. Для контролю гіперглікемії рекомендовані призначення гліфлозину та відмова від метформіну при зниженні ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м². Можлива відмова від гліфлозину при ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².
7. Обмеження добового вживання білка (0,8 г/кг маси тіла) та солі (< 2 г/добу) має позитивний ефект на збереження функції нирок у пацієнтів із ЦД та ХХН.
8. Кетоніві аналоги амінокислот сприяють збереженню ШКФ та відстроченню початку діалізу в пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², сприяючи покращенню в пацієнтів із ХХН та низькобілковою дієтою.
9. Навчання пацієнтів та комплексна модифікація способу життя є необхідним компонентом у лікуванні пацієнтів із ЦД I та II типів та ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):5–14. doi:10.1038/kisup.2012.77.
2. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
3. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res*. 2016;7:21–32. doi:10.2147/POR.S97310.
4. Fraser SD, Roderick PJ, May CR, et al. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2015;16:193. doi:10.1186/s12882-015-0189-z.
5. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018;94(3):567–581. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011.
6. Spasovski G, Rroji M, Vazvelov E, et al. Nephrology in the Eastern and Central European region: challenges and opportunities. *Kidney Int*. 2019;96(2):287–290. doi:10.1016/j.kint.2019.02.040.
7. MOH of Ukraine, Ukrainian association of nephrologists and kidney transplantation specialist. Provision Of Medical Care To

Patients On Chronic Kidney Disease Stage V, Treated By Hemodialysis: Adapted Clinical Evidence Based Guidelines. Kiev; 2015. (in Ukrainian).

8. Kozlyuk NI, Rozvazhaeva OO. *National Register of Patients With Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Injury*. 2018. Kiev; 2019. (in Ukrainian).

9. Colvin RB, Chang AC. *Diagnostic Pathology: Kidney diseases*. 3rd ed. M nchen: Elsevier; 2019.

10. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>.

11. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;90(6):1175-1183. doi:10.1016/j.kint.2016.09.010.

12. Rawshani A, Rawshani A, Franz n S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644. doi:10.1056/NEJMoa1800256.

13. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-2307. doi:10.1007/s00125-016-4065-6.

14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393. doi:10.1056/NEJMoa021778.

15. KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(5):337-414.

16. Parving HH, Lehnert H, Brchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-878. doi:10.1056/NEJMoa011489.

17. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1577-1578. doi:10.2337/dc06-1998.

18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161.

19. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int*. 2003;63(4):1499-1507. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x.

20. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD006257. doi:10.1002/14651858.CD006257.

21. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31(5):375-379. doi:10.1159/000287561.

22. Jung M, Warren B, Grams M, et al. Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: Results from the Atherosclero-

sis Risk in Communities Study. *J Diabetes*. 2018;10(4):276-285. doi:10.1111/1753-0407.12618.

23. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):24-30. doi:10.2337/dc13-2113.

24. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-693. doi:10.2337/dc15-1990.

25. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2366-2376. doi:10.1056/NEJMoa1111732.

26. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431-437. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.

27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.

28. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Kidney Disease: 2019 Update. 2019. Available from: <https://www.kidney.org/professionals/kdoqi-guidelines-commentary-nutrition>.

29. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;(935):.

30. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD001892. doi:10.1002/14651858.CD001892.pub4.

31. Brouhard BH, LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med*. 1990;89(4):427-431. doi:10.1016/0002-9343(90)90370-s.

32. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-2176. doi:10.1681/ASN.2015040369.

33. Milovanov IuS, Kozlovskaja LV, Milovanova LIu. Nephroprotective Role of Early Correction of Impaired Nutritional Status in Patients With Chronic Disease of the Kidneys at a Predialysis Stage. *Ter Arkh*. 2008;80(6):29-33. (in Russian).

34. Milovanova SY, Milovanov YS, Taranova MV, Dobromyslov IA. Effects of keto/amino acids and a low-protein diet on the nutritional status of patients with Stages 3B-4 chronic kidney disease. *Ter Arkh*. 2017;89(6):30-33. doi:10.17116/terarkh201789630-33. (in Russian).

35. Aimar MA, Pomiglio G, Baccaro F, et al. Progression of renal function in patients with chronic kidney disease on a low-protein diet supplemented with aminoacids and ketoanalogues. *Nutr Hosp*. 2018;35(3):655-660. doi:10.20960/nh.1529. (in Spanish).

36. Tzekov VD, Tilkian EE, Pandeva SM, et al. Low protein diet and ketosteril in predialysis patients with renal failure. *Folia Med (Plovdiv)*. 2000;42(2):34-37.

37. Zakar G; Hungarian Ketosteril Cohort Study. The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: the Hungarian Ketosteril Cohort Study. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113(17-18):688-694.

38. Beddhu S, Wei G, Marcus RL, Chonchol M, Greene T. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1145-1153. doi:10.2215/CJN.08410814.

39. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132(19):1786-1794. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853.

40. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2011;124(7):789-795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710.

41. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie CJ. Promoting Physical Activity and Exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1622-1639. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2141.

Отримано/Received 18.05.2020

Рецензовано/Revised 27.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2020 ■

Information about authors

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: drivanovdd@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2609-0051

Mariia Ivanova, PhD researcher, Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7636-1000

Иванов Д.Д.¹, Иванова М.Д.²

¹Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Università degli Studi Milano-Bicocca, г. Милан, Италия

Важные аспекты лечения пациентов с хронической болезнью почек IV–V стадии и сахарным диабетом II типа

Резюме. В статье представлен обзор современной статистики заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) в Украине и мире. На сегодняшний день ведущим этиологическим фактором ХБП в мире является сахарный диабет (СД) и сопутствующая ему диабетическая нефропатия, которая является сложным мультифакторным заболеванием с множественным поражением органов и систем организма. При этом в Украине значительная часть таких пациентов находится на стадии ХБП IV–V, что соответствует уровню СКФ 15–29 и < 15 мл/мин/1,73 м² соответственно. Контроль гликемии и антигипертензивная терапия являются первичными звеньями ведения заболевания на додиализном этапе наряду с диетой с низким содержанием белка и углеводов. Ключевым вопросом в ведении таких пациентов является то, что диетические ограничения на додиализном этапе могут иметь нежелательные

последствия для общего питательного статуса пациента, поэтому важна их коррекция без вмешательства в биохимический профиль пациента с избеганием повышенного риска потери функции почки. Назначение кетоновых аналогов аминокислот на додиализном этапе демонстрирует эффективность в восстановлении аминокислотного баланса с анаболизмом белка, снижая концентрацию мочевины в крови и корректируя минеральный статус. Позитивный эффект наблюдается при СКФ < 25 мл/мин/1,73 м², тогда как задокументированные преимущества начинаются с уровня СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и наиболее выражены у пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; сахарный диабет; диабетическая нефропатия; низкобелковая диета; кетоновые аналоги аминокислот

D.D. Ivanov¹, M.D. Ivanova²

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

²Università degli Studi Milano-Bicocca, Milan, Italy

Main aspects in the treatment of patients with chronic kidney disease stage IV–V and type II diabetes

Abstract. The article presents an overview of the up-to-date statistics on the incidence of chronic kidney disease (CKD) in Ukraine and worldwide. Nowadays, the main etiological factor of CKD in the world is diabetes and concomitant diabetic nephropathy, which is a complex multifactorial disease affecting multiple organs and systems. In Ukraine, the major part of these patients has CKD stage IV–V, which corresponds to the glomerular filtration rate (GFR) of 15–29 and < 15 ml/min/1.73 m², respectively. Glycemic control and antihypertensive therapy are the primary links of the disease management in pre-dialysis, along with low-protein and low-carb diet. The key issue in treating these patients is that diet restrictions in pre-dialysis may lead to unfavorable consequences in terms of general nutritional status

of the patient, so it is important to overcome this issue without interfering with patient's biochemical status and avoiding the risk of loss of kidney function. The administration of ketoanalogues of essential amino acids in pre-dialysis is demonstrated to be effective in restoration of amino acid profile with protein anabolism, decreasing urea concentration in the blood and correcting mineral status. The positive effect is observed in patients with GFR < 25 ml/min/1.73 m², where reported benefits start from GFR < 30 ml/min/1.73 m², and are mostly prominent in patients with GFR < 15 ml/min/1.73 m².

Keywords: chronic kidney disease; glomerular filtration rate; diabetes; diabetic nephropathy; low-protein diet; ketoanalogues of essential amino acids