

ТОЧКА ЗОРУ

УДК 616.61-07-08

НУТРИЦІОЛОГІЧНІ НОВИНИ В НЕФРОЛОГІЇ

Т.Д. Никула

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – проф. В.О. Мойсеєнко) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Резюме: Згідно з рекомендаціями з високим ступенем доказовості, малобілкова дієта (МБД) в поєднанні з препаратами кето / амінокислот є одним з важливих методів ренопротекції, застосування якого достовірно уповільнює темпи прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) та подовжує додіалізнний період. Початок лікування хронічним гемодіалізом при застосуванні МБД може бути відстрочене на декілька років. Пролонгація додіалізного періоду дуже важлива у зв'язку з високою вартістю діалізної терапії. І з економічної точки зору доцільне своєчасне призначення МБД у поєднанні з препаратами кето / амінокислот (кетостерилом).

Ключові слова: малобілкова дієта, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз.

Нутриціологія при захворюваннях нирок займає особливе місце. Адже метаболічна функція цього органа дуже різноманітна і порушується при різних стадіях ХХН, що потребує відповідної корекції за наявності нефротичного, гіпертензивного та інших синдромів і симптомів, особливо у разі виникнення та прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН). Дієтотерапія при цьому може застосовуватися як основний, так і як допоміжний метод лікування [5].

У попередньому випуску щорічника були охарактеризовані

опрацьовані нами методика проведення програмної дієтотерапії при ХНН і нові її удосконалення [3, 4].

Тут приведемо огляд основних робіт останніх років із даної проблеми, які розкривають позитивний ефект МБД і доводять її переваги з точки зору доказової медицини.

Довгострокове проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з оцінки безпеки призначення модифікованої малобілкової дієти, застосовуваної самотійно або разом з лікуванням кетоаналогами амінокислот (кетостерил), її переносимості та зв'язку з поліпшенням метаболічного статусу і збереженням залишкової функції нирок (ЗФН) у хворих на перитонеальному діалізі (ПД) охарактеризовано в роботі [19].

Протягом року обстежено 62 хворих на ПД (26-72 років з кліренсом креатиніну 7,9-5,7 мл/хв/1,73м², МБД – 0,8 г / кг / добу білка і 135 кДж / кг ідеальної маси тіла (ІМТ) на добу. І група (30 хворих) отримувала кетоаналоги амінокислот (кетостерил) у дозі 0,1 г / кг ІМТ / добу, в той час як 30 пацієнтів ІІ групи отримували плацебо. М'язовий жировий обмін досліджували за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії (МРС) переднього великогомілкового м'яза і МРТ вісцеральної жирової тканини. До включення в дослідження всі пацієнти з І групи перебували на консервативній терапії із застосуванням МБД (0,6 г / кг / добу білка) і кетостерил (0,1 г / кг ІМТ / добу) протягом 18-48 місяців з гарною комплаєнтністю. Хворих обстежували на початку ПД і кожні 3 місяці протягом року. У І групі досягався тривалий нейтральний або позитивний азотистий баланс ($p < 0,05$). ЗФН, перерахована на Ccr, залишалася в І групі стабільною (від $6,5 \pm 2,18$ до $5,9 \pm 2,54$ мл / хв), у той час як вона знизилася у 2 групі (від $6,7 \pm 2,22$ до $1,44$ мл / хв, $p < 0,02$). В кінці дослідження спостерігалася значна різниця у значеннях загального кліренсу на тиждень, вираженому як кліренс діалізу + резидуальний кліренс креатиніну та загального Kt / V сечовини на тиждень. Рівень сироваткового альбуміну значно збільшився (з $29,5 \pm 2,5$ до $35,4 \pm$

3,4 г / л, $p < 0,01$) в I групі порівняно з II групою (з $30,4 \pm 3,4$ до $31,8 \pm 3,5$ г / л). Виділення сечі також було значно більше в I групі (1226 ± 449 мл / добу), ніж у II групі (678 ± 327 мл / добу, $p < 0,01$). Жирова тканина в м'язах, виміряна МРС значимо зменшилася в I групі, що було пов'язано із зменшенням вісцеральної жирової тканини. Отже, тривале застосування МБД і кетостерилу в I групі призводило до кращих показників метаболічного статусу та клубочкової фільтрації (ЗФН, діурез, загальний кліренс сечовини, сироватковий альбумін), у порівнянні з II групою. Вимірювання МРС та МРТ підтвердили позитивні зміни в м'язовій жировій тканині. На підставі цього автори зробили висновок, що тривале застосування МБД і кетостерилу в діалізних хворих безпечно і добре переноситься. Цей режим покращує нутритивний статус і клінічний прогноз діалізних пацієнтів.

Динаміка біохімічних показників крові під впливом лікування хворих з ХХН IV-V стадії МБД вивчена у 18 хворих з ХНН IV-V стадії – програмною дієтотерапією з додатковим призначенням кетостерилу [4, 6]. Позитивний клінічний ефект (зникнення чи зменшення вираженості диспепсичних проявів, судом, збереження азотистого балансу тощо) мав місце у 100 % хворих з ХХН IV-V стадії (табл. 1). У 10 (55 %) хворих збільшилася маса тіла (на $0,7 \pm 0,3$ кг), у 8 (45%) вона суттєво не змінилася. В жодного хворого не спостерігалось непереносності кетостерилу. Отримані результати показали, що МБД у поєднанні з препаратами кето / амінокислот є одним з методів ренопротекції, застосування якого достовірно уповільнює темпи прогресування ХХН та подовжує додіалізний період. Початок лікування хронічним гемодіалізом при застосуванні МБС може бути відстрочена на декілька років. Можливість збільшення тривалості додіалізного періоду дуже важлива для життя пацієнта. З економічної точки зору доцільне своєчасне призначення МБС у поєднанні з препаратами кето / амінокислот (кетостерилом). Пролонгація додіалізного періоду дуже важлива у зв'язку з

високою вартістю діалізної терапії і великого ризику смерті хворих на ХХН, що збільшується після початку діалізу.

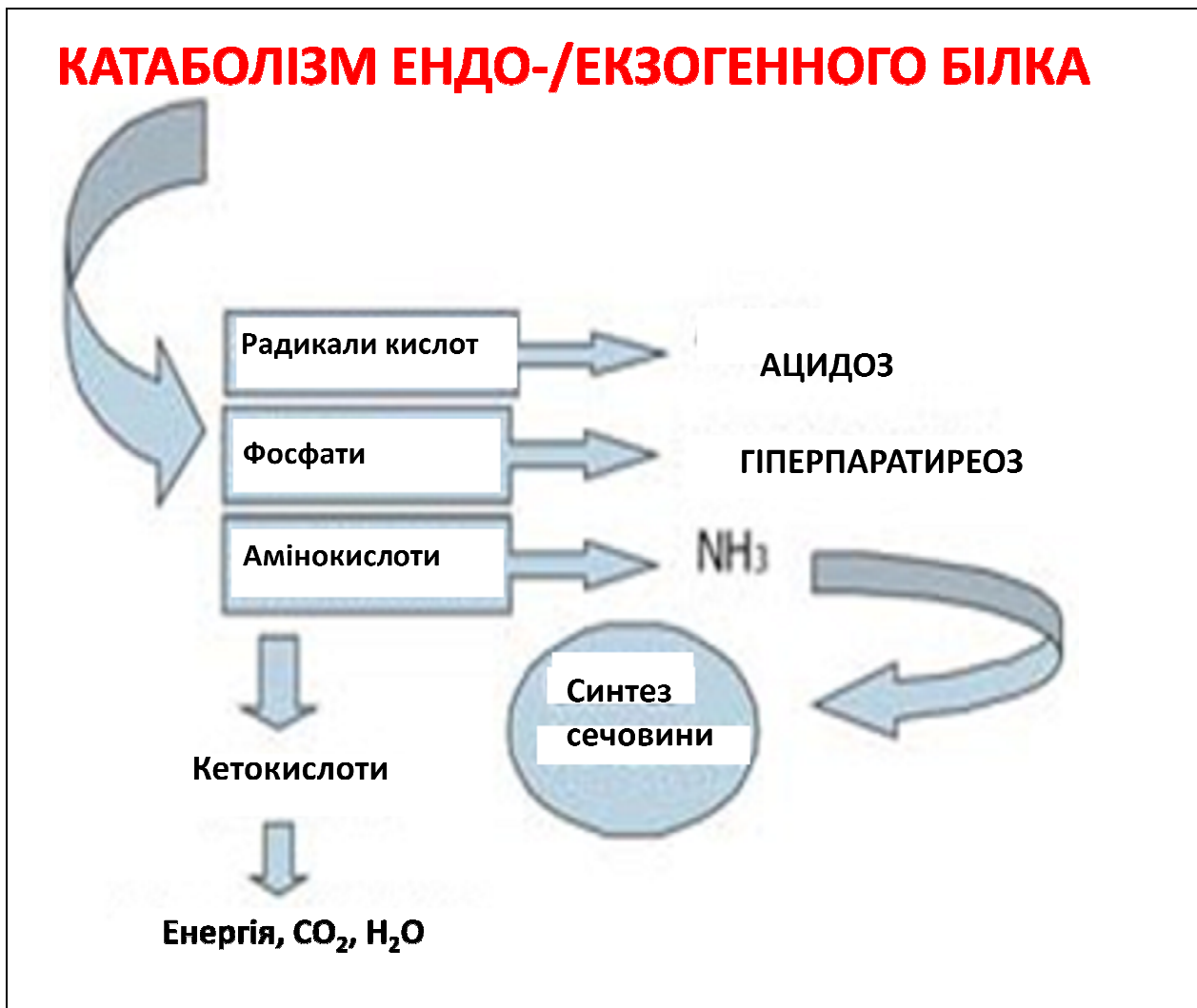
Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників крові під впливом лікування хворих з ХХН V стадії програмною дієтотерапією з додатковим призначенням кетостерилу ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n = 18)	Після лікування (n=18)	P
Протеїнемія, г/л	61±4	65±4	>0,1
Альбумінемія, %	42±5	48±3	>0,1
Глобулінемія, %	α ₁	4±1	>0,1
	α ₂	16±2	>0,1
	β	16±2	>0,1
	γ	22±3	>0,1
Холестеринемія, ммоль/л	8,3±1,4	7,5±0,6	>0,1
Креатинінемія, ммоль/л	0,56±0,11	0,50±0,13	>0,1
Сечовина крові, ммоль/л	32,8±3,8	21,3±1,4	<0,02

Тривале обмеження білка до 18-22 г/добу загрожує збільшенням білково-амінокислотної недостатності [8, 14], зменшенням м'язової маси тіла, зміною співвідношення між церулоплазміном і трансферином, зниженням загальної йодозв'язувальної ємності сироватки крові, збільшенням збудливості, гіперкаліємії, ацидозу, анемії, кровоточивості. При надмірному розпаді білків погіршуються самопочуття, працездатність. При дефіциті білка в їжі з'являється білкова недостатність: зменшуються захисні сили організму, порушується ріст і розвиток, кровотворення, зменшується маса м'язів, печінки, виникають атрофічні враження шкіри, волосся, нігтів, послаблюється розумова діяльність і працездатність людини.

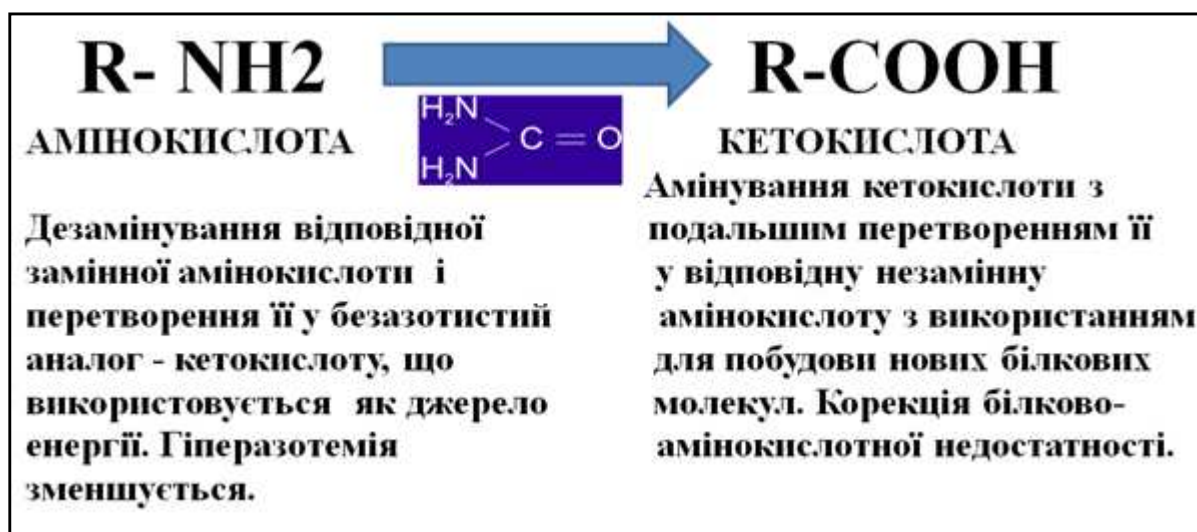
Відомо, що білкова молекула може бути синтезована лише за наявності в організмі повного набору необхідних амінокислот. Якщо ж хоча б однієї амінокислоти не вистачає (її називають лімітуючою), всі інші не можуть бути використані з пластичною метою — для синтезу білків. Вони або виводяться із сечею, або використовуються з енергетичною метою (перетворюються в глюкозу), що при ХХН є марнотратством у зв'язку з дефіцитом у крові й у тканинах низки незамінних амінокислот і білків. Крім того, азот, який звільнився при дезамінуванні амінокислот, збільшить гіперазотемію (перш за все креатинін, сечовину крові), ацидоз та уремичну інтоксикацію (мал. 1).



Мал. 1. Катаболізм ендо-/екзогенного білка.

МБД разом з кетостерилом дозволяють організму

синтезувати дефіцитні амінокислоти з їх кетокислотних аналогів, які не містять азоту (мал. 2), попереджують розвиток як білково-



Мал. 2. Схема дезамінування амінокислоти і перетворення її в кетокислоту.

амінокислотної недостатності (білки синтезуються в організмі в достатній кількості), так і гіперазотемії (зайвий азот йде на переамінування – утворення нових амінокислот з кетокислот).

[13] повідомили про досягнення фінального консенсусу щодо застосування кетокислот при лікуванні предіалізної ХХН, що ефективно для корекції: зменшує накопичення азотистих метаболітів, метаболічний ацидоз, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, зменшує порушення ліпідного профілю, покращує чутливість до інсуліну, знижує протеїнурію, позитивно впливає на якість життя, зменшує мальнутрицію, оптимізує контроль артеріального тиску, дає можливість відстрочити початок замісної ниркової терапії.

Для пацієнтів похилого віку старт діалізної терапії може бути відстрочений приблизно на 1 рік без підвищення ризику або госпіталізації. [16] обстежили 70 хворих з ХНН (ШКФ < 15 мл/хв) з низьким вмістом білка (0,6 г/кг/добу) в дієті (LPD) або дуже низьким білком дієти (0,3 г/кг/добу) із доповненням незамінними амінокислотами і кетокислотами (KAD). У всіх хворих виконали

біохімічні, антропометричні дослідження, аналіз біоелектричного імпедансу векторних (BIVA) і суб'єктивний глобальний аналіз (SGA). Значення антропометрії і BIVA були аналогічними в обох групах. При запланованих дієтичних режимах важкого або явного недоїдання не виявлено в хворих з предіалізною ХНН [13]. Це дослідження підкреслює роль належної МБД.

[17]: Дієта з обмеженим споживанням білка запобігає розвитку таких ускладнень, як метаболічний ацидоз і ниркова остеодистрофія, полегшує контроль порушень вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії у хворих з тяжкою ХНН. Результати клінічних досліджень доводять, що дієта з обмеженим уживанням білка з їжею може сповільнити швидкість прогресування ХНН і / або настання смерті у хворих у додіалізному періоді ХНН.

Значна кількість даних підтверджує роль сечовини у розвитку окислювального стресу та інсулінорезистентності. Відомо, що патологічно високі рівні сечовини, що спостерігаються у пацієнтів з ХНН, посилюють оксидативний стрес. Одним із наслідків цього є порушення відповіді на дію інсуліну й транспорт глюкози. Ці зміни безпосередньо співвідносяться з підвищенням резистентності до інсуліну і збільшення вмісту адипокінів, асоційованих із інсулінорезистентністю як *in vitro*, так і *in vivo* (у мишей з уремією). Розвиток цих розладів, індукованих сечовиною, протидіє лікуванню антиоксидантами [10].

Недавні експериментальні дослідження [15], проведені на 5/6 нефректомованих щурах лінії Sprague-Dawley, була зафіксована позитивна дія оксидативний стрес дієти з обмеженням білка в їжі у поєднанні з використанням кето- / амінокислот. 57 щурів були розділені на 3 групи, у яких використовували 3 різних дієтичних режими: дієта зі звичайним споживанням білка (ЗСБ = 22% білків), дієти з обмеженням білка в раціоні (МБД = 6% білків) і дієти з обмеженням білка в їжі в

поєднанні з додатком кето / амінокислот (МБД і КК/АК = 5% білків і 1%/АК / КК-Ketosteril® (виготовлений за Fresenius Kabi, Bad Homburg, Німеччина). Після 24 тижнів нутритивні показники (наприклад, маса тіла, рівень альбумінів у крові) були однакові в усіх трьох групах, при ниркових показниках, як індекс тяжкості гломерулосклероз, протеїнурія, тубулоінтерстиціальний індекс фіброзу і експресії генів, пов'язаних з фіброзом (наприклад, трансформуючий фактор росту-бета, фібронектин, колаген I типу), які були значно нижчі, ніж у групі без обмеження білка (ЗСБ).

Ефективний вплив малобілкових дієт із застосуванням кетостерилу і соєвого ізолята також на перебіг експериментальної ниркової недостатності [7].

Практичним нефрологам України офіційно в методичних рекомендаціях рекомендовано використовувати МБД з додатком аміно/кетокислот [1].

Отже, в сучасній літературі чітко підтверджено, що контрольоване обмеження споживання харчових білків (дієта з обмеженням білка в їжі і використанням кето / амінокислот або строгої малобілкової дієти у додіалізний період та під час лікування гемодіалізом, а також ПД має позитивний вплив на обмінні показники і нирковий прогноз. Більш того, цей лікувальний підхід не призводить до виснаження і не має негативного впливу на смертність на початку проведення діалізу або під час подальшого проведення замісної ниркової терапії.

ВИСНОВКИ (Позитивні ефекти незамінних кетокислот у поєднанні з МБД):

- Зменшення симптомів уремії,
- збереження та корекція нутритивного статусу сприяє уповільненню прогресування ХХН,
- зменшення ступеня метаболічних порушень при ХХН,
- зниження рівня протеїнурії,
- покращення метаболізму глюкози та показників ліпідограми,

- зменшення потреби в фосфатбіндерах при проведенні гемодіалізу, який має потужний катаболічний ефект,
- збільшення сироваткового альбуміну,
- зниження рівня паратгормону та сприяння зниженню дози еритропоєтину,
- зменшення накопичення азотистих метаболітів,
- зменшення метаболічного ацидозу,
- покращення чутливості до інсуліну,
- зменшення мальнутриції,
- оптимізація контролю артеріального тиску,
- можливість відстрочення початку замісної ниркової терпії,
- позитивний вплив на якість життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Використання малобілкової дієти та препаратів кетоамінокислот у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок: методичні рекомендації (192.11/106.12.) / М.О. Колесник, І.О. Дудар, О.М. Лобода, Е.К. Красюк.- Київ, 2012.- 22 с.
2. Доцільність використання малобілкових українських страв і кето- / амінокислот при лікуванні хронічної хвороби нирок IV-V стадій / Никула Т.Д., Мойсєєко В.О., Наумова О.О. // Укр. журнал нефрології та діалізу.- 2013.- № 3 (39).- С. 42-45.
3. Никула Т.Д. Українські малобілкові страви в лікуванні хронічної хвороби нирок / Т.Д.Никула, О.О.Наумова - Київ, 2013.- 54 с.
4. **Никула Т.Д.** Українські малобілкові страви та амінокислоти / кетокислоти в лікуванні хронічної хвороби нирок // Актуальні проблеми нефрології: Зб. Наукових праць (Вип. 19) / За ред. Т.Д. Никули / Національний мед. ун –т ім. О.О. Богомольця МОЗ України.- К.: Задруга, 2013.- С. 7-22.
5. Никула Т.Д. Харчування людей (раціональне і дієтичне) / Т.Д. Никула, А.Д.Годоренко.- Київ: Задруга, 2007.- 220 с.
6. Ротова С.О. Сучасна стратегія застосування малобілкової дієти з нефропротекторною метою // Почки.- 2014.- № 1 (7).- С. 10-13.

7. Эффективность влияния малобелковых диет с применением Кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности / А.В.Смирнов, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева и др. // *Kidney Int.*- 2003.- Vol. 64 (5).- P. 1822-1828.
8. Bellizzi V. Low-Protein Diet or Nutritional Therapy in Chronic Kidney Disease? / V. Bellizzi // *Blood Purif.*- 2013.- Vol. 36.- P. 41-46.
9. Chauveau P. The use of a diet with limited use of protein with food: what's new? / P.Chauveau // *J. Ren.l Nutr.*- 2012.- Vol. 2, No 2, Suppl. 1.- S2-S5.
10. Uremic plasma and not urea induces exuberant secretion of leptin in 3T3-L1 adipocytes / E. Kalbacher, L. Koppe, B. Zarrouki et al. // *J. Ren. Nutr.*- 2011.- Vol. 21.- P. 72-75.
11. Of Inflammation on Total Energy Expenditure in Hemodialysis Patients / Mafra D., Deleaval P., Teta D. et al. // *J. Ren. Nutr.* 2011.- Vol. 21.- P. 72-75.
12. Influence of ketoanalog supplementation on the progressionj in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet / Chang J.H., Kim D.K., Park J.T. et al. // *Nephrology (Carlton).*- 2009.- Vol. 14, N 8.- P. 750-757.
13. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus / Aparicio M., Bellizzi V., Chauveau P. et al. // *J. Renal Nutr.*- 2012.- Vol. 22.- S22-S24.
14. La dieta ipoproteica oggi in Italia: le conclusioni del gruppo di lavoro sin / B. Cianciaruso, V. Bellizzi, G. Brunori et al. // *Giornale Italiano di Nefrologia.*- 2008.-Ano 25, S-42.- P. S54-S57.
15. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective rol against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein died alone // *Br. J. Nutr.*- 2010.- Vol. 103, N 4.- P. 608-616.
16. Metabolic effects of two low-protein diets in chronic kidney disease stage IV-V: a randomized controlled trial / Cianciaruso B.,

- Pota A., Pisani A. et al. // Nephrol. Dial. Transpl.- 2008.- Vol. 23.- P. 636-644.
17. Nutritional status and dietary manipulation in predialysis chronic renal failure patients / Cupisti A, D'Alessandro C, Morelli E. et al. // J. Ren. Nutr.- 2004.- Vol. 14, N 3.- P. 127-133.
18. Phosphate attenuates the antiproteinuric effect of very low protein diet in CKD patients / Di Iorio B.R., Bellizzi V., Bellasi A. et al. // Nephrol. Dial. Transplant.- 2013.- Vol. 28.- P. 632-640.
19. Protein intake in patients with advanced chronic kidney disease and on dialysis / Dukkipati R., Noori N., Feroze U., Kopple J.D. // Semin. Dial.- 2010.- Vol. 23. P. 365-372.
20. Terplan V. Положительные эффекты кето/аминокислот для диализных пациентов // Материалы сателлитного симпозиума, XVI Международный Конгресс по питанию и метаболизму при заболеваниях почек, Гонолулу, США, 2012.- medi.ru/doc/320418.htm.

РЕЗЮМЕ

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ НОВОСТИ В НЕФРОЛОГИИ

Никула Т.Д.

(Киев)

Согласно рекомендаций высокого уровня доказательности, малобелковая диета (МБД) в сочетании с препаратами кето/аминокислот является одним из наиболее важных методов ренопротекции, применение которой замедляет скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности и удлиняет додиализный период. Начало лечения хроническим гемодиализом в случае применения МБД в сочетании с препаратами кето/аминокислот (кетостериллом) может быть отсрочена на несколько лет. Возможность увеличения продолжительности додиализного периода является очень важным для жизни пациента и с экономической точки зрения из-

за високої стоимости диализной терапий и большим риском смерти у больных с хроническим заболеванием почек, который существенно увеличивается после начала диализа.

Ключевые слова: малобелковая диета, хроническое заболевание почек, гемодиализ.

SUMMARY

NUTRITIONAL NEWS IN NEPHROLOGY

Nykula T.D.

(Kyiv)

According to the recommendations of the high level dokazovosti low-protein diet in combination with drugs keto/amino acids is one of the most important methods of renoprotection, the application of which it slows down the rate of progression of chronic kidney disease (CKD) and lengthens predialysis period. Beginning of treatment of chronic hemodialysis in the application of the MBS can be vidstročena for a few years. The possibility of increasing the duration predialysis period is very important for the life of the patient. From an economic point of view to the timely appointment of MBS in combination with drugs keto/amino acids (ketosteril). Prolongation dodializnogo period is very important due to the high cost of dialise therapy and greater risk of death in patients with CKD, which increases after starting dialysis.

Key words: Low-protein diet, chronic kidney disease, hemodialysis.