

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Развитие диабетической нефропатии (ДН), или диабетической болезни почек (ДБП), характеризуется прогрессирующей утратой функции почек, выраженность которой оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формулы MDRD и GFR-EPI). **Уменьшение риска и торможение прогрессирования ДН на положениях:**

- оптимизация контроля глюкозы (А);
- оптимизация контроля артериального давления (АД) (А).

Вместе с тем много вопросов возникает касательно рационального питания пациентов с ДН. С одной стороны, нарушение гомеостаза при сниженной функции почек логично корректировать лечебным питанием. С другой стороны, более чем 50-летний опыт рационализации пищевых режимов показал разные уровни доказательных данных о влиянии диеты на замедление прогрессирования ДН. Результаты сильно зависят от соблюдения диеты (комплаентности) пациентами.

Опираясь на опыт фармакотерапии, в первую очередь использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, **можно выделить три этапа пищевой коррекции:**

- предупреждение развития ДН;
- замедление прогрессирования уже имеющейся ДН (СКФ 90–60 мл/мин);
- увеличение додиализного периода уже имеющейся ДН (СКФ 60–15 мл/мин).

При этом следует оговориться, что существует много неоднозначных вопросов: например, с какой СКФ начинается необратимое прогрессирование ДН, необходимо ли вообще увеличивать время до проведения заместительной почечной терапии при ее доступности, как оценивать качество жизни при наличии сопутствующих заболеваний и, наконец, насколько оправданны диетические ограничения при ожидаемой короткой продолжительности жизни конкретного пациента?

Итак, давайте проанализируем доступную доказательную базу по лечебному питанию пациентов с ДН.

Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации [2]. На фоне повышенного потребления белка наблюдается также нарастание конечных продуктов гликирования, что в

итоге приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Есть основания считать, что растительные белки (протеины сои) дают меньшую нагрузку на почки, чем животные, оказывают, возможно, меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, обладают кардиопротективным, нефропротективным и антисклеротическим действием.

В практике лечения больных в додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП) используется довольно много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка. Между тем результаты применения малобелковых (МБД) (0,6–0,8–1,0 г белка/кг массы тела/сут) и низкобелковых (НБД) (0,3 г/кг/сут) диет в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными [2]. Тем не менее последние анализы накопленных данных дают основания полагать, что ограничение белка в рационе действительно дает умеренный позитивный эффект для почечного прогноза при ХБП. Так, Кохрановский систематический обзор 40 исследований у 2000 пациентов с хронической болезнью почек без диабета показал, что уменьшение потребления белка снижает уровень смертности на 32 % в сравнении с пациентами, получавшими нормальное или повышенное количество протеина [3].

Более ранний Кохрановский анализ 12 исследований пациентов с ДБП показал, что ограничение белка в диете (0,7–1,1 г/кг/сут) приводит к незначительному, статистически недостоверному замедлению прогрессирования почечного процесса [4]. Для получения более наглядных данных авторы рекомендовали исследования более 6 месяцев репрезентативной группы пациентов.

KDOQI (2007) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease в разделе 5.1 определяет **целевой уровень потребления белка у лиц с диабетом и ХБП 1–4-й стадий на уровне 0,8 г кг/сутки (В)** [6]. При этом в дополнениях к руководству 2012 года не внесены поправки к этой рекомендации [7].

Кроме того, есть немало свидетельств, что включение в МБД комплекса незаменимых эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (Кетостерил®) приводит к замедлению прогрессирования ХБП [2]. При этом длительное использование таких диет в додиализном периоде не сказывается негативно на результатах последующей заместительной терапии. В показаниях к применению ряда аминокислот для компенсации ну-

тритивного статуса также отмечается наличие ХБП, однако доказательная база для них только формируется.

Помимо известных исследований по обоснованию применения Кетостерила при ХБП 4–5-й стадий, в том числе и у диализных пациентов, заслуживают внимания результаты венгерского фармакоэкономического исследования (2012). Долгосрочное моделирование данных показало экономическую и клиническую целесообразность более раннего (ХБП 3-й ст.) по сравнению с поздним (ХБП 4-й ст.) началом кетодиеты. Кетодиета представляет собой НБД в сочетании с Кетостерилон[®] из расчета 1 таблетка на 5 кг массы больного в сутки. Таким образом, на основании проведенного исследования рекомендуется расширение применения кетодиеты уже с 3-й стадии ХБП, т.е. при снижении СКФ до 60 мл/мин.

На Международном конгрессе по питанию и метаболизму при почечных заболеваниях (International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Diseases, 2012) [8] были представлены данные о том, что использование низкобелковой диеты сопровождается более медленным приростом азотистых шлаков и фосфора в сравнении с малобелковой диетой. Как результат, НБД позволяет отсрочить начало заместительной почечной терапии примерно на год для отдельных групп пациентов в сравнении с МБД. **Применение кетокислот позволяет повысить чувствительность к инсулину, уменьшить нарушения липидного профиля, снизить протеинурию, оптимизировать контроль АД и улучшить качество жизни пациентов с диабетической нефропатией.**

Кетокислоты не только замещают соответствующие им аминокислоты и поддерживают азотистый баланс, но также проявляют и другие желательные свойства.

1. Сохраняют азот в результате перехода аминокислот в кетокислоту, что сопровождается прямым подавлением уреагенолиза. Ингибирование связано с повышенной активностью трансферазы разветвленных аминокислот, что приводит к меньшему количеству кетокислот, доступному для окислительного декарбоксилирования.

2. Стимулируют синтез белка и подавляют его деградацию. Пероральное применение лейцина усиливает синтез белка в сочетании с повышением фосфорилирования двух протеинов (эукариотический фактор инициации eIF4E — связывающий белок (4E-BP) 1 и рибосомальный белок S6 киназа S6K1), которые частично контролируют начало трансляции, участвуя в креплении mРНК к рибосомальным субъединицам 40S.

3. Применение кетокислот приводит к частичной коррекции профиля аминокислот у уремических больных, также одновременно благоприятно сказывается на коррекции метаболического ацидоза в результате снижения потребления серосодержащих аминокислот. Кроме того, снижается экскреция с мочой белка на фоне диет с ограничением белка и применения кето/аминокислот, повышается уровень сывороточного альбумина, а различные индексы нутритивного статуса сохраняются в пределах нормы. В отличие от

аминокислот кетокислоты не оказывают стимулирующего эффекта на гиперфилтрацию почек. Применение кетоаналогов разветвленных аминокислот с диетами с ограничением белка стимулирует панкреатический глюкагон и последующую глюкагониндуцированную секрецию печеночной цАМФ, что типично для пути с «пропуском» аминокислот.

4. Метаболический ацидоз является результатом нарушенной экскреции ионов водорода. Большая часть ионов водорода прибывает из метаболизма серосодержащих аминокислот. Ацидоз оказывает несколько вредных воздействий, а именно на обмен белка, толерантность к глюкозе и костный метаболизм. Только строгое ограничение или уменьшение животного белка может повлиять на коррекцию метаболического ацидоза. Так как метаболический ацидоз повышает деградацию разветвленных аминокислот, катаболизм белка и снижает синтез альбумина, для больных с ограничением потребления белка особенно важен контроль этого отклонения.

5. Диеты с ограничением белка, которые не содержат белков животного происхождения, уменьшают потребление фосфора, а наличие кальция (кальциевые соли кетоаналогов в составе Кетостерила[®]) оказывает дополнительное положительное действие на нарушенный фосфорно-кальциевый обмен и вторичный гиперпаратиреоз.

6. Терапия кето/аминокислотами может улучшить большинство нарушений углеводного обмена, наблюдаемых при уремии. К положительным эффектам относятся улучшение тканевой чувствительности к инсулину, снижение уровня циркулирующего инсулина и увеличение ингибирующей активности инсулина в отношении эндогенной продукции глюкозы. Снижение резистентности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии и увеличение уровня образования энергии у больных на лечении кето/аминокислотами делают это терапевтическое вмешательство замечательно подходящим для лечения уремических больных, особенно для растущей группы пациентов с инсулинонезависимым диабетом, ожирением и ХБП.

7. Терапия кето/аминокислотами оказывает положительные эффекты на коррекцию липидных нарушений, особенно относительно снижения уровня триглицеридов и повышения уровня ЛПВП. Эти результаты важны, так как наблюдается увеличение частоты атеросклероза при уремии (V. Terplan, Прага, Чешская республика).

Обновления рекомендаций KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD (2012) [7] предполагают использование статинов и их комбинации с эзетимибом для снижения уровня липопротеидов низкой плотности (С) у пациентов с диабетом и ХБП, в том числе у получивших почечный трансплантат (1В) (табл. 1). При этом рекомендуется не начинать терапию статинами у пациентов, которым проводят диализ (1В).

Еще одним позитивным свойством кетокислот является их способность к коррекции метаболического

Таблица 1. Доза статинов в лечении ДН

Статины	Нет ХБП или ХБП 1–2-й ст.	ХБП 3-й ст.	ХБП 4–5-й ст.	Трансплантат
Аторвастатин	10–80	10–80	10–80	10–20
Флувастатин	20–80	20–80	10–80	10–80
Ловастатин	10–80	10–80	10–40	10–40
Правастатин	10–40	10–40	10–20	10–20
Розувастатин	5–40	5–20	5–10	5
Симвастатин	5–40	5–40	5–20	5–20

ацидоза. Интересно, что доказательная база Кокрановской библиотеки свидетельствует о позитивном влиянии компенсации ацидоза на улучшение метаболизма белка и костной ткани [9]. Для уменьшения кетоацидоза в Украине успешно применяется раствор ксилата для внутривенного введения, который пациенты нередко используют самостоятельно для перорального приема.

Кроме ограничения белка **пациентам с ДН рекомендовано снижение потребления поваренной соли** до 5–6 г/сут, а при хорошей переносимости — и менее [10]. Важным является контроль натриемии во избежание критического снижения уровня натрия крови и развития опасных для жизни состояний, в особенности у пожилых пациентов.

Российские авторы [2] предлагают при формировании рационов у пациентов с ХБП руководствоваться рекомендациями JNC 7, модифицированными для ХБП.

Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1-альфа-гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня ПТГ, считается 60 мл/мин/1,73 м² [2]. Эти изменения не только вызывают развитие остеодистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень кардиоваскулярной заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП. В связи с этим в диетическом питании пациентов с ДН появляются фосфатные биндеры, связывающие фосфор в кишечнике и препятствующие его всасыванию, и активные метаболиты витамина D. Использование последних обусловлено снижением возможностей почек в превращении витамина D в его активную форму при ХБП. Следует также помнить о необходимости коррекции у пациентов с ДН гиперурикемии.

Таким образом, существующие нормативные документы рекомендуют ограничение белка в диете пациентов с ДН, отмечают клиническую и экономическую целесообразность восполнения дефицита нутриентов кето/аминокислотами при снижении СКФ менее 60 мл/мин, диетической и медикаментозной коррекции натрия, фосфатов, кальция, витамина D, липидов низкой плотности, контроля массы тела для недопущения дефицита индекса массы тела.

Список литературы

1. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes, 2010 // http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S4.full
2. Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению» (проект) // <http://journal.nephrolog.ru/ckd>
3. Fouque D., Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2009. — Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3. <http://summaries.cochrane.org/CD001892/low-protein-diets-can-delay-kidney-failure-in-people-with-kidney-disease-diabetic-kidney-disease-excluded>
4. Robertson L.M., Waugh N., Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — Issue 4. Art. No.: CD002181. DOI: 10.1002/14651858.CD002181.pub2. <http://summaries.cochrane.org/CD002181/protein-restriction-for-diabetic-renal-disease>
5. Chaturvedi S., Jones C. Protein restriction for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006863. DOI: 10.1002/14651858.CD006863. <http://summaries.cochrane.org/CD006863/protein-restriction-for-children-with-chronic-kidney-disease>
6. KDOQI (2007) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/ex_summary.htm
7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(5). — 850–886. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf
8. Cost-Effectiveness of Ketosteril Treatment in Stage 3–4 CKD Patients / Tóth E.¹, Bacskai M.¹, Nagy B.², Lang Z.¹; ¹Healthware Consulting Ltd., Budapest, Hungary, ²Healthware Ltd, Budapest, Hungary.
9. Roderick P.J., Willis N.S., Blakeley S., Jones C., Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — Issue 1. Art. No.: CD001890. DOI: 10.1002/14651858.CD001890.pub3. <http://summaries.cochrane.org/CD001890/there-is-limited-evidence-from-three-small-trials-suggesting-that-the-correction-of-metabolic-acidosis-trials-may-have-some-beneficial-effects-onboth-protein-and-bone-metabolism>
10. Suckling R.J., He F.J., MacGregor G.A. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 12. Art. No.: CD006763. DOI: 10.1002/14651858.CD006763.pub2. <http://summaries.cochrane.org/CD006763/does-altering-dietary-salt-intake-aid-in-the-prevention-and-treatment-of-diabetic-kidney-disease>
11. Наказ МОЗ України та НАМН України від 11.05.2011 № 280/44 «Стандарт надання медичної допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом».
12. The Renal Association «Nutrition in CKD», 2010 // <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/NutritionInCKD.aspx>

Підготував ІВАНОВ Д.Д.,
кафедра нефрології і печечно-заместительної
терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, г. Київ
Получено 13.11.12 □