

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-08-616.61-004.6-615.272.4

КУШНИРЕНКО С.В., ИВАНОВ Д.Д.

Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.А. Шупика, г. Киев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ КЕТОАНАЛОГОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Резюме. В данной статье изучена возможность длительного применения малобелковой диеты 0,8 г/кг/сутки в сочетании с незаменимыми кетоаналогами аминокислот у детей с хронической болезнью почек 4-й стадии для максимального продления додиализного периода. Длительная малобелковая диета в сочетании с кетоаналогами аминокислот негативно не отражалась на лабораторных показателях, характеризующих состояние нутриционного статуса, а также благоприятно сказывалась на коррекции метаболического ацидоза и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. В процессе приема кетоаналогов аминокислот отмечена отчетливая тенденция к сохранению уровня креатинина и достоверному снижению уровня мочевины в сыворотке крови, что позволило сохранить достигнутый уровень азотемии у 18 больных (90 %). У 2 больных (10 %) был начат программный диализ. В группе контроля к концу периода исследования необходимость в заместительной почечной терапии возникла у 4 пациентов (23,5 %). Динамика скорости клубочковой фильтрации в двух исследуемых группах свидетельствовала о снижении данного показателя в среднем на 2 мл/мин за год у пациентов, получавших малобелковую диету в сочетании с Кетостерилом, и на 6 мл/мин за год в группе контроля.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек у детей, Кетостерил, малобелковая диета.

Введение

В последние годы отмечается ослабление интереса к диетическому лечению больных с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН) (3–4-я стадия хронической болезни почек — ХБП), что подтверждается снижением числа соответствующих публикаций. В первую очередь это связано с определенными сложностями в организации диеты, а также с появившейся возможностью медикаментозного обеспечения благоприятных изменений внутрипочечной гемодинамики [2, 3]. В настоящее время доказанное замедление прогрессирования недиабетической и диабетической ХПН достигается назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II. В прогрессировании ХПН у больных задействованы разнообразные патогенетические схемы, и нет оснований пренебрегать каким-либо воздействием на механизмы, способные затормозить прогрессирование. Малобелковая диета (МБД) в определенной степени отвечает этой задаче. Лечение МБД требует преодоления ряда организационных сложностей, достаточной мотивации больных, четкого представления о достижимых результатах [6, 7]. Обобщение и анализ многочисленных публикаций, посвященных применению МБД, позволяют сделать несколько заключений, имеющих важное клиническое значение:

1. В течение нескольких лет МБД не истощает белковых резервов организма, не вызывает снижения в

крови уровня общего белка и альбумина и не оказывает отрицательного влияния на выживаемость во время заместительной почечной терапии (ЗПТ).

2. Результаты подавляющего большинства исследований свидетельствуют, что как умеренное, так и существенное ограничение потребления белка (0,8–0,6 г/кг и ниже) с применением кетоаналогов аминокислот (КА) во всех отношениях предпочтительнее неупорядоченного белкового питания, вызывающего неблагоприятные изменения, вынуждающие переводить больных на ЗПТ.

3. Дополнительное назначение больным с преддиализной ХПН КА усиливает метаболически благоприятные эффекты МБД, позволяя нормализовать аминокислотный состав крови, поддерживать в условиях уменьшения потребления белка показатели углеводного и липидного обмена на оптимальном уровне, обуславливая дальнейшее замедление прогрессирования ХПН.

4. Клиническая практика свидетельствует, что МБД с применением КА благоприятно сказывается на коррекции метаболического ацидоза, нарушениях фосфорно-кальциевого обмена, способствует снижению экскреции белка с мочой [9, 11].

Целью нашего исследования было изучение возможности длительного применения МБД 0,8 г/кг/сут в сочетании с незаменимыми КА у детей с ХБП 4-й стадии для максимального продления додиализного этапа.

© Кушниренко С.В., Иванов Д.Д., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Матеріали и методы

Исследование спланировано как рандомизированное одноцентровое проспективное открытое в параллельных группах.

Под нашим наблюдением находилась группа из 37 пациентов (22 мальчика и 15 девочек) с ХБП 4-й стадии (СКФ по формуле Шварца 15–29 мл/мин/1,73 м²) в возрасте от 5 до 18 лет. Продолжительность ХБП на момент исследования варьировала от 12 месяцев до 8 лет. Основным заболеванием, приведшим к ХБП, у 25 больных являлась врожденная аномалия развития органов мочевыводящей системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивный мегауретер, дисплазия почечной ткани), у 7 — хронический гломерулонефрит, у 5 — тубулопатии (ренальный несахарный диабет, почечно-тубулярный ацидоз I типа, болезнь де Тони — Дебре — Фанкони). Данные представлены в табл. 1.

Двадцати пациентам (группа I) была предписана диета с потреблением белка из расчета 0,8 г/кг массы тела в сутки (не менее 40 г в сутки) и энергообеспеченностью 35–90 ккал/кг массы тела, что контролировалось при помощи пищевых дневников, составляемых родителями пациентов за 5–7 дней, и расчетного показателя — дневного потребления белка. Родителям пациентов были даны соответствующие указания по изменению качественного и количественного состава питания. Недостаточное потребление белка компенсировалось назначением незаменимых кето/аминокислот — препарата Кетостерил из расчета 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки. Препарат Кетостерил пациенты получали бесплатно по месту жительства согласно приказу МЗ Украины № 365 от 20.07.2005 г. [4]. Группу контроля составили 17 пациентов, которые на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев) получали белок из расчета 0,95–1,15 г/кг массы тела в сутки в возрастной категории 5–18 лет и 0,85–1,05 г/кг массы тела в сутки — в возрастной категории 14–18 лет с энергообеспеченностью, аналогичной I группе, согласно рекомендациям KDOQI 2008 [10].

Для решения поставленной задачи проводили следующие исследования: оценивали СКФ, уровень креатинина, мочевины, общего кальция и фосфора в сыворотке крови, кислотно-основное состояние (КОС).

Наличие или отсутствие нарушений нутриционного статуса определяли по следующим параметрам оценки недостаточности питания (НП): 1) индекс массы тела; 2) уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови; 3) содержание трансферрина в сыворотке крови; 4) абсолютное число лимфоцитов. Интерпретация степени нарушений представлена в табл. 2.

Для оценки ИМТ использовали перцентильные кривые для возраста и пола (KDOQI, 2008) [10]. Интерпретация результатов осуществлялась на основании данных, представленных в табл. 3 [1].

Контроль потребления питательных веществ и антропометрических данных проводили раз в 3 месяца на протяжении года. Биохимическое исследование, общий анализ крови и КОС проводились ежемесячно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе пациентов, получающих МБД в сочетании с КА, повышение ИМТ отмечено в среднем на 7,2 % за год по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля — до 2,3 %. Длительная МБД в сочетании с КА негативно не отражалась на лабораторных показателях, характеризующих состояние нутриционного статуса пациентов с ХБП. Данные представлены в табл. 4. К концу 12-месячного периода наблюдения сохранялись стабильными показатели белкового обмена, а также абсолютное количество лимфоцитов.

Интересна динамика концентрации основных компонентов остаточного азота в сыворотке крови до и через 12 месяцев длительного применения МБД в сочета-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (абс./%)

Показатель	К-во пациентов (n = 37)
Пол, ж/м	15/22
Средний возраст, лет	13,34 ± 0,47
Нозологии	
Врожденная аномалия развития мочевой системы	25/67,6
Хронический гломерулонефрит	7/18,9
Тубулопатии	5/13,5

Таблица 2. Градация лабораторных нутриционных показателей в зависимости от степени НП

Показатель	Норма	Степень недостаточности питания		
		легкая	средней тяжести	тяжелая
Общий белок, г/л	> 65	65–55	55–45	< 45
Альбумин, г/л	> 35	35–30	30–25	< 25
Абсолютное число лимфоцитов, тыс.	> 1,8	1,8–1,5	1,5–0,9	< 0,9
Трансферрин, г/л	> 2,0	2,0–1,8	1,8–1,6	< 1,6

нии с препаратом Кетостерил. Уровень мочевины был достоверно ниже в сыворотке крови пациентов с ХБП 4-й стадии I группы — $16,6 \pm 2,3$ ммоль/л по сравнению с аналогичным показателем у пациентов группы контроля — $24,3 \pm 3,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). В процессе приема КА отмечена отчетливая тенденция к сохранению уровня сывороточного креатинина. Через 12 месяцев регулярного приема препарата он увеличился в среднем на 6,5 % в отличие от представителей группы контроля — на 22,4 %.

МБД в сочетании с КА позволила длительно сохранять достигнутый уровень азотемии у 18 больных (90 %). У 2 больных (10 %) был начат программный диализ. В группе контроля к концу периода исследования необходимость в ЗПТ возникла у 4 пациентов (23,5 %).

Динамика СКФ в двух исследуемых группах свидетельствует о снижении данного показателя в среднем на 2 мл/мин за год у пациентов, получавших МБД в сочетании с КА, и на 6 мл/мин в группе контроля.

Существенным фактором, ускоряющим прогрессирование почечной недостаточности, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы уже через 3 месяца выявлено повышение уровня фосфора и снижение содержания общего кальция в сыворотке крови в отличие от пациентов, получавших МБД и Кетостерил. Задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и гипокальциемия, приводит к активации синтеза и секреции паратгормона, развитию вторичного гиперпаратиреоза. Следует отметить, что белок животного происхождения является основным источником фосфатов. Содержание фосфатов в МБД в 2–3 раза меньше, в результате этого снижается уровень фосфора в крови, предотвращается вторич-

ный гиперпаратиреоз. В то же время при ограничении потребления животного белка уменьшается поступление не только фосфора, но и кальция. Поэтому возникает необходимость добавления кальция в пищевой рацион с целью предотвращения его дефицита. Использование у наших пациентов МБД в сочетании с приемом Кетостерила соответствовало этому требованию. Уровень кальция в сыворотке крови пациентов, получающих препарат, соответствовал рекомендуемому целевым значениям — $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л. Содержание фосфора в сыворотке крови пациентов I группы снизилось по сравнению с исходными данными в 1,2 раза, но достоверно не отличалось от аналогичного показателя в группе контроля. Положительное влияние Кетостерила на фосфорно-кальциевый обмен обусловлено, вероятно, тем, что входящие в его состав кетокислоты представлены в виде солей кальция. Поэтому они не только служат дополнительным источником данного катиона, но и имеют фосфатсвязывающий эффект.

Мониторирование показателей КОС показало, что изменилось абсолютное и процентное соотношение больных с разной степенью метаболического ацидоза к концу 12-месячного периода наблюдения. Данные представлены в табл. 5. Так, в группе пациентов, получавших МБД в сочетании с КА, большинство пациентов (55 %) имели легкую степень ацидоза по сравнению с группой контроля, где у 64,7 % больных сохранялся уровень pH в пределах 7,29–7,21, что соответствовало средней степени метаболического ацидоза ($p \chi^2 < 0,05$). Также в этой группе вдвое увеличилось количество пациентов с декомпенсированным метаболическим ацидозом (pH 7,2 и ниже), что послужило основанием для перехода от перорального к парентеральному использованию натрия гидрокарбоната.

Таблица 3. Оценка массы тела с помощью перцентильных таблиц

Масса тела	Перцентиль
Недостаточная	Ниже 5-го
Нормальная	Между 5-м и 85-м
Избыточная	Между 85-м и 95-м
Ожирение	95-й и выше 95-го

Заключение

Таким образом, сбалансированная по количеству и качественному составу МБД в сочетании с КА, при достаточно продолжительном их применении, способствовала поддержанию белкового баланса, регуляции показателей фосфорно-кальциевого

Таблица 4. Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных

Показатель	Группа I (МБД + КА), n = 20		Группа II (контроль), n = 17	
	До назначения	Через год	До назначения	Через год
Альбумин, г/л	$40,2 \pm 3,1$	$39,6 \pm 3,3$	$41,5 \pm 3,6$	$42,4 \pm 3,4$
Общий белок, г/л	$70,4 \pm 4,3$	$73,2 \pm 5,1$	$71,8 \pm 5,2$	$72,2 \pm 5,5$
Трансферрин, г/л	$2,8 \pm 0,1$	$2,60 \pm 0,15$	$3,0 \pm 0,2$	$2,90 \pm 0,14$
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$2,3 \pm 0,2$	$2,10 \pm 0,24$	$2,10 \pm 0,27$	$2,20 \pm 0,26$
Фосфор, ммоль/л	$1,85 \pm 0,20$	$1,56 \pm 0,17$	$1,82 \pm 0,30$	$2,00 \pm 0,18$
Кальций, ммоль/л	$2,00 \pm 0,18$	$2,3 \pm 0,1$	$2,04 \pm 0,15$	$2,06 \pm 0,12$
СКФ, мл/мин	$24,08 \pm 0,34$	$22,70 \pm 0,25$	$26,30 \pm 0,28$	$20,70 \pm 0,21$
Креатинин, мкмоль/л	$292,5 \pm 30,2$	$311,4 \pm 30,8$	$306,1 \pm 32,3$	$374,8 \pm 36,4$
Мочевина, ммоль/л	$20,4 \pm 3,5$	$16,6 \pm 2,3$	$22,7 \pm 3,1$	$24,3 \pm 3,2^*$

Примечание: различия достоверны по сравнению с контролем: * — $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика КОС у обследованных пациентов

Метаболический ацидоз	Группа I (МБД + КА), n = 20		Группа II (контроль), n = 17	
	До назначения (к-во пац. абс.)	Через год (к-во пац. абс.)	До назначения (к-во пац. абс.)	Через год (к-во пац. абс.)
Легкая степень (pH 7,35–7,30)	2	11	2	—
Средняя степень (pH 7,29–7,21)	14	8*	12	11
Тяжелая степень (pH 7,2 и ниже)	4	1	3	6

Примечание: различия достоверны по сравнению с периодом до назначения: * — $p \chi^2 < 0,05$.

обмена и КОС, замедляла темпы нарастания почечной недостаточности и не приводила к развитию белково-энергетической недостаточности у детей с ХБП 4-й стадии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. — М.: Литтера, 2011. — 528 с.
2. Ермоленко В.М. Эффекты малобелковой диеты у больных хронической болезнью почек // *Consilium medicum*. — 2010. — Т. 10, № 7. — С. 24-29.
3. Иванов Д.Д. Диабетическая нефропатия и лечебное питание // *Почки*. — 2012. — № 2. — С. 44-46.
4. Наказ МОЗ України від 20.07.2005 № 365. Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю.
5. 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».
6. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 592 с.

7. Aparicio M., Cano N.J., Cupisti A. et al. Keto-acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: consensus statements // *J. Ren. Nutr.* — 2009. — Vol. 19, Issue 5. — P. 33-35.

8. 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>.

9. Chauveau P., Aparicio M. Benefits in nutritional interventions in patients with CKD stage 3–4 // *J. Ren. Nutr.* — 2011. — Vol. 21. — P. 20-22.

10. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 Update // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009 (suppl. 2). — Vol. 53. — P. 1-124.

11. The Renal Association «Nutrition in CKD», 2010 // <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/NutritioninCKD.aspx>.

Рецензенты: заведующий кафедрой педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика, профессор, д.м.н. В.В. Бережной, заведующий отделом детской урологии ГУ «Институт урологии НАМНУ», профессор, д.м.н. Д.А. Сеймовский.

Получено 07.02.13 □

Кушніренко С.В., Иванов Д.Д.
Кафедра нефрології і нирковозамісної терапії НМАПО
імені П.Л. Шупика, м. Київ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ КЕТОАНАЛОГІВ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Резюме. Вивчена можливість тривалого застосування малобілкової дієти 0,8 г/кг/добу у поєднанні з незамінними кетоаналогами амінокислот у дітей з хронічною хворобою нирок 4-ї стадії для максимального подовження додіалізного періоду. Тривала малобілкова дієта в поєднанні з кетоаналогами амінокислот негативно не позначалася на лабораторних показниках, що характеризують нутриційний статус, а також позитивно впливала на корекцію метаболічного ацидозу і порушень фосфорно-кальцієвого обміну. У процесі прийому кетоаналогів амінокислот відмічена тенденція до збереження рівня креатиніну і вірогідне зниження рівня сечовини в сироватці крові, що дозволило зберегти на відповідному рівні показники азотовидільної функції нирок у 18 хворих (90 %). У 2 пацієнтів (10 %) розпочато програмний діаліз. У групі контролю наприкінці періоду дослідження необхідність у замісній нирковій терапії виникла в 4 пацієнтів (23,5 %). Динаміка швидкості клубочкової фільтрації свідчила про зниження даного показника в середньому на 2 мл/хв за рік у пацієнтів, які отримували малобілкову дієту у поєднанні з кетостерилом, і на 6 мл/хв за рік у групі контролю.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок у дітей, кетостерил, малобілкова дієта.

Kushnirenko S.V., Ivanov D.D.
Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy
of National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

THE EXPERIENCE OF THE USE OF ESSENTIAL AMINO ACIDS AND THEIR KETO-ANALOGS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. This article explored the possibility of prolonged use of low-protein diet, 0.8 g/kg/day in combination with essential keto-analogs of amino acids in children with chronic kidney disease stage 4 to maximize the predialysis period. Long-term low-protein diet in combination with amino acids keto-analogs hadn't negative impact on laboratory indices of the nutritional status, as well as had favorable effect on the correction of metabolic acidosis and disorders of calcium-phosphorus metabolism. During intake of amino acids keto-analogs there had been marked a distinct tendency to preserve the level of creatinine and significant reduction in the level of urea in the blood serum, which helped to keep the current level of azotemia in 18 patients (90 %). In 2 patients (10 %) dialysis program had been started. In the control group by the end of the study period, the need for renal replacement therapy occurred in 4 patients (23.5 %). Dynamics of glomerular filtration rate in the two treatment groups showed a decrease in this indicator in an average of 2 ml/min per year in patients treated with low-protein diet in combination with Ketosteril, and 6 ml/min per year in the control group.

Key words: chronic kidney disease in children Ketosteril, low-protein diet.