

УДК 616.61-089.7-035.9-616.036.86

РОМАДАНОВА О.И., СЕМИДОЦКАЯ Ж.Д., ВЛАСЕНКО М.А., ВЛАСЕНКО Е.М., БУТИКОВА Е.А.  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии и нефрологии

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ НЕФРОПРОФИЛАКТИКИ И РЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЕТОАНАЛОГОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**Резюме.** Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем в нефрологии — хронической болезни почек. Даны характеристика факторов риска развития этой патологии, а также основных направлений ее лечения. Подчеркнута немаловажная роль коррекции питания в комплексе лечения хронической болезни почек. Патогенетически обоснованным является применение малобелковой диеты с включением кетоаналогов аминокислот (Кетостерила), что обеспечивает ренопротективное действие, дает возможность увеличить додиализный период и способствует улучшению качества жизни больных с хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, диета, кетоаналоги аминокислот.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — общемедицинская проблема, имеющая глубокие социально-экономические последствия, связанные с ее широкой распространенностью в популяции (10–15 % населения), утратой трудоспособности и смертностью вследствие развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1–5].

ХБП — понятие наднозологическое и одновременно не являющееся формальным объединением хронических заболеваний почек различной природы в одну большую аморфную группу, подменяя этиологический принцип. Понятие ХБП отражает наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатии, универсальных механизмов формирования нефросклероза и, как следствие, способов первичной и вторичной профилактики, а также наличие общего прогноза — развития терминальной почечной недостаточности.

Следует подчеркнуть, что понятие ХБП не отменяет нозологического подхода к диагностике заболеваний почек. Необходимо добиваться идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения почек для того, чтобы установить нозологический диагноз и максимально рано назначить соответствующую этиотропную и патогенетическую терапию. В то же время концепция ХБП при различных нозологических формах является универсальным инструментом для определения степени нарушения функции, расчета риска развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, планирования и оценки эффективности нефропро-

тективного лечения, подготовки и начала заместительной почечной терапии. Под ХБП понимают наличие маркеров почечного повреждения (характеризующих активность заболевания) и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (характеризующее стадию и скорость прогрессирования заболевания), сохраняющееся в течение 3 мес. и более.

Данные о нозологическом составе ХБП требуют уточнения, поскольку популяционные исследования, как правило, не подразумевают проведения детального нефрологического обследования, а создаваемые в настоящее время регистры ХБП не включают пациентов на ее ранних стадиях.

В Украине, по данным Национального реестра больных хронической болезнью почек, в 2011 году

Таблица 1. Критерии ХБП

|  |  |
|--|--|
| Маркеры почечного повреждения (один или несколько) | Альбуминурия 30 мг/л и более, протеинурия 1+ и выше                |
|  | Изменения мочевого осадка  |
|  | Признаки дисфункции почечных канальцев                             |
|  | Структурные изменения почек по данным лучевых методов исследования |
| Снижение функции почек                             | Гистологические изменения почек                                    |
|  | СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                |

© Ромаданова О.И., Семидоцкая Ж.Д., Власенко М.А., Власенко Е.М., Бутикова Е.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

различные виды заместительной почечной терапии получали 5578 человек, около 50 % из которых были в возрасте 18–44 лет (Колесник Н.А., 2012). То есть в значительной степени страдает молодая, работоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии заместительной почечной терапии в Украине за последние 10 лет, обеспеченность населения страны этими видами лечения остается значительно ниже, чем в странах Евросоюза и США. В то же время возможности нефропротекторной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, используются неэффективно. Отметим, что расходы на нефропротекторную терапию в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию.

Почки элиминируют факторы, повреждающие эндотелий, поэтому при нарушении их работы усиливается неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему традиционных, «фремингемских» факторов риска (ФР): артериальной гипертонии (АГ), инсулинорезистентности, гиперлипидемии. В то же время при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> начинает проявляться и возрастает по мере ее дальнейшего снижения роль специфических «почечных» ФР ССО: нарушений фосфорно-кальциевого обмена,

синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН), анемии, хронического воспаления, гиперурикемии. Появляются новые предикторы ССО: уровень в сыворотке крови фосфора, кальция, гемоглобина, альбумина, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [28–30], требующие специальных методов коррекции. В результате оценка прогноза у пациентов с ХБП с использованием традиционной Фремингемской шкалы оказывается неточной и дает существенно заниженные результаты в отношении как смертности, так и кардиальных событий [26].

В то же время СКФ как интегративный показатель прогрессирования ХБП, начиная с уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, является мощным предиктором ССО и смертности. Каждая последующая стадия ХБП, начиная с За, характеризуется дополнительным повышением сердечно-сосудистого риска в 1,5–3 раза (Co A. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. — 2004. — 351(13). — 1296–305.)

Высокая распространенность ХБП, ее неблагоприятные исходы закономерно поднимают проблему целесообразности разработки и внедрения мероприятий по ее выявлению и нефропroteкции.

**Таблица 2. Факторы риска ХБП и средства их модификации**

| ФР   | Возможность и средства модификации ФР  | Целевой показатель   | 3 |
|--|--|--|---|
|  |  |  | 1 |
| Персистирование факторов, послуживших причиной ХБП | Правильный нозологический диагноз<br>Адекватная этиотропная и патогенетическая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами<br>Мониторинг маркеров активности заболевания, профилактика обострений и своевременное их купирование    | Устранение этиологического фактора вторичных нефропатий<br>Достижение стойкой ремиссии первичного заболевания почек<br>Отсутствие обострений   | 2 |
| Сохраняющаяся протеинурия 0,5 г/сут и выше         | Этиотропная и патогенетическая терапия<br>Антипротеинурическая (нефропротективная) терапия ИАПФ и БРА<br>Контролируемое ограничение потребления белка (0,6–0,8 г/кг массы тела; при нефротическом синдроме — 1,0 г/кг)                                     | Полное исчезновение протеинурии или ее стойкое снижение до уровня < 0,5 г/сут<br>У пациентов с заболеваниями почек с массивной протеинурией или нефротическим синдромом — стойкое снижение протеинурии до уровня < 1,0 г/сут или уменьшение в 2 раза от исходного уровня | 4 |
| Снижение СКФ                                       | Максимально раннее выявление ХБП и назначение этиотропного, патогенетического, а также нефропротективного лечения: препаратов, блокирующих РАС, малобелковые диеты, кетоаналогов аминокислот<br>Устранение нефротоксичных факторов, в том числе ятрогенных | Стабилизация СКФ на уровне выше 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 5 |
| АГ   | Малобелковая диета с ограничением соли (< 5 г/сут)<br>Коррекция избыточной массы тела и ожирения<br>Препараты, снижающие АД  | АД < 140/90 мм рт.ст. при протеинурии < 0,5 г/сут<br>АД < 130/80 мм рт.ст. при протеинурии 0,5 г/сут и выше<br>Избегать эпизодов гипотонии!  | 6 |

**Продолжение табл. 2**

| <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>3</b>   |
|--|---|--|
| Избыточное потребление пищи, богатой белком                      | Малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот, при этом потребление белка рекомендуется:<br>при ХБП За–Зб стадий — 0,6–0,8 г/кг/сут,<br>при ХБП 4-й стадии — до 0,3 г/кг/сут  | Стабилизация СКФ и сывороточного креатинина<br>Снижение уровня мочевины и мочевой кислоты<br>Снижение протеинурии<br>Улучшение ответа на антигипертензивную терапию<br>Коррекция гиперкалиемии<br>Контроль питательного статуса для исключения БЭН (см. ниже)                  |
| Гипергликемия  | Диета с ограничением легкодоступных углеводов<br>Эффективная сахароснижающая терапия  | Глюкоза < 6,4 ммоль/л<br>Гликированный гемоглобин < 7 %  |
| Ожирение   | Диета, высокая физическая активность, ЛФК с высокими аэробными нагрузками   | ИМТ 20–24,9 кг/м <sup>2</sup><br>Окружность талии < 94 см для мужчин и < 80 см для женщин  |
| Гиперлипидемия   | Диета с ограничением животных жиров и калорийности рациона, потреблением не менее 400 г овощей и фруктов в день, достаточная физическая активность<br>Статины и другие липидоснижающие препараты  | Холестерин < 5,0 ммоль/л,<br>Триглицериды < 1,7 ммоль/л  |
| Гиперурикемия  | Малобелковая диета с дополнительным ограничением пуриновых оснований, кетоаналоги аминокислот<br>При недостаточной эффективности диеты — назначение аллопуринола (с осторожностью при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> !)                        | Мочевая кислота в сыворотке крови для мужчин < 415 мкмоль/л, для женщин < 385 мкмоль/л   |
| БЭН, связанная с анорексией                                      | Обеспечение достаточной калорийности рациона из расчета 30–35 ккал/кг<br>Включение в рацион специальных питательных смесей, назначение препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот с увеличением дозы   | ИМТ не ниже 20 кг/м <sup>2</sup><br>Увеличение мышечной массы (окружности бицепса), толщины жировой складки<br>Альбумин сыворотки крови > 35 г/л   |
| Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, вторичный гиперпаратиреоз | Малобелковая или низкобелковая диета с дополнительным ограничением потребления фосфора (< 800 мг/сут), кетоаналоги аминокислот<br>Фосфатбиндеры<br>Препараты витамина D<br>Агонисты рецепторов к витамину D<br>Кальцимиметики<br>Паратиреоидэктомия | Фосфор < 1,4 ммоль/л<br>Кальций 2,2–2,5 ммоль/л<br>Подходы к оценке уровня ПТГ в зависимости от стадии ХБП, признаки нарушения обмена кости и кальцификации сосудов и сердца (см. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек) |
| Анемия и хроническое воспаление                                  | Тщательная санация всех очагов хронической инфекции<br>Выявление и коррекция дефицита железа<br>Препараты, стимулирующие эритропоэз   | Гемоглобин 100–115 г/л<br>Нормализация СОЭ, С-реактивного белка  |
| Метаболический ацидоз  | Малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот<br>Добавление в пищу гидрокарбоната натрия  | Бикарбонат крови > 22 ммоль/л  |
| Обструктивные заболевания мочевых путей                          | Наблюдение уролога<br>Своевременная диагностика нарушений и полноценное восстановление проходимости мочевых путей   | Отсутствие признаков обструкции по данным опроса и инструментальных исследований   |
| Развитие острого почечного повреждения на фоне ХБП               | Рациональное ограничение рентгеноконтрастных исследований, приема нефротоксичных препаратов   | Стабилизация функции почек   |

## Окончание табл. 2

| 1   | 2  | 3  |
|---|--|--|
| Пагубное потребление анальгетиков и НПВП, а также пищевых добавок для коррекции фигуры и наращивания мышечной массы                     | Обследование неврологом, вегетологом, устранение причин боли, разработка комплексного нелекарственного лечения и профилактики болевого синдрома, включая ЛФК и коррекцию режима дня<br>Информирование пациентов об опасности самолечения | По возможности ограничение приема анальгетиков и НПВП (не более 2 доз в месяц)   |
| Курение   | Посещение кабинета профилактики для разработки и реализации индивидуального плана отказа от курения<br>Школа борьбы с курением   | Полный отказ от курения  |
| Дефицит потребления жидкости  | Подбор индивидуального водного режима с учетом особенностей ХБП  | Расширенный водный режим (более 2 л/сут), кроме пациентов с нефротическим синдромом, олигурией и получающих лечение диализом                                     |
| Пагубное потребление алкоголя   | Посещение кабинета профилактики для разработки и реализации индивидуального плана отказа от алкоголя<br>При необходимости участие психолога  | Употребление алкогольных напитков не более 20 г чистого этанола в сутки для мужчин и 10 г этанола для женщин, если нет показаний для полного исключения алкоголя |
| Гиподинамия   | Посещение кабинета ЛФК, подбор индивидуального комплекса упражнений (аэробные и силовые нагрузки)<br>Занятия в группах здоровья  | Физические нагрузки: обычные аэробные нагрузки — не менее 2,5–5 ч в неделю, равномерно распределенные в течение недели на несколько тренировок                   |
| Возраст > 50 лет, принадлежность к этническим меньшинствам, низкий социальный и общеобразовательный уровень                             | —  | —  |
| Исходно низкое число неферонов (низкая масса тела при рождении, аплазия, гипоплазия почки)<br>Нефрэктомия или резекция почки в анамнезе | —  | —  |

В Великобритании программы ведения ХБП строятся на 4 принципах: обучение и мотивация пациентов, назначение нефропротективных препаратов, подбор диеты, оптимизация тактики наблюдения и контроля достижения целевых показателей (Richards N. et al. Primaiy care-based disease management of chronic kidney disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — 23(2). — 549-55).

В силу своей гомеостатической роли почки очень чувствительны к рациону питания. При этом сдвиги их деятельности направлены на предотвращение резких изменений параметров гомеостаза, в частности осмотического давления, концентрации ионов во внеклеточной жидкости, pH крови и др. [11]. В свою очередь, в процесс регуляции деятельности почек вовлечены различные нейрогуморальные системы (ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), вазопрессиновая, простагландиновая), атриальный натрийуретический пептид, паратгормон (ПТГ) — витамин D<sub>3</sub> — кальци-

тонин, фактор роста фибробластов, провоспалительные цитокины, что, в конечном итоге, изменяет экскреторные возможности почек, позволяя выделять вещества при избытке или экономить при недостатке их в пище.

О существовании связи между потреблением белка и прогрессированием хронических заболеваний почек стали говорить более 150 лет назад. Еще в 1836 г. Ричард Брайт предложил ограничить потребление протеина, чтобы замедлить нарастающую азотемию у больных с хроническим гломерулонефритом. С тех пор диетотерапия стала важнейшей частью лечебных и профилактических мероприятий при различных заболеваниях, и особенно при хронической болезни почек, накоплен богатый клинический и экспериментальный материал о влиянии диет с низким содержанием белка на течение патологических процессов в почках людей и животных. В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким содержанием белка животного происхождения усиливает

гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с субтотальной нефрэктомией [2]. Гипертрофия клубочкового аппарата приводит к ишемии почечных структур и развитию гломерулосклероза. Диета с низким содержанием протеина уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении количества функционирующих неферонов [3]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей [4]. Динамика скорости клубочковой фильтрации существенно различается в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения [5, 6], а применение кетоаналогов незаменимых аминокислот замедляет прогрессирование почечной недостаточности независимо от их суточной дозы [7, 8]. Данный эффект, в частности, может быть обусловлен снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (TGF- $\beta$ , MCP-1, TNF- $\alpha$ ) — важнейших факторов развития и прогрессирования фиброза в почках [9].

Использование малобелковой диеты (МБД) у пациентов с ХБП уменьшает выраженность вторичного гиперпаратиреоза в результате снижения уровней ПТГ [10] и фосфора в сыворотке крови, повышения продукции кальцитриола [11, 12], нормализует липидный спектр [13]. Кроме того, правильно сбалансированная МБД, замедляя прогрессирование ХБП, не оказывает отрицательного воздействия на последующую выживаемость пациентов, получающих гемодиализ [14]. Однако на вопрос, способна ли диета с низким содержанием белка животного происхождения существенно продлевать додиализный период, до настоящего времени не найдено однозначного ответа. Неоднозначные результаты применения МБД, опасность развития белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Изменения метаболизма белка при патологии почек связаны с нарушением содержания ряда аминокислот (АК). У больных с ХБП снижаются в крови уровни лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин, тирозин/фенилаланин). Эти сдвиги обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом.

Полноценное сбалансированное питание должно поддерживать нейтральный азотистый баланс. Это зависит от того, в какой мере уравновешивают друг друга два противоположных процесса — поступление белков с пищей и белково-синтетическая функция печени, с одной стороны, и катаболизм белков вместе с их потерей — с другой. Нарушение сбалансированности аминокислотного состава диетических протеинов приводит к нарушению синтеза белков в организме, сдвигая динамическое равновесие белкового анаболизма и катаболизма в сторону преобладания распада собственных белков, в том числе белков-ферментов. Для предотвращения этих негативных процессов ис-

пользуют различные пищевые добавки или препараты, содержащие незаменимые АК, их кетоаналоги.

Патогенетическим обоснованием для применения малобелковой диеты послужили заключения В.М. Brenner о роли гиперфильтрации в прогрессировании ХБП [15]. На фоне повышенного потребления белка наблюдается нарастание конечных продуктов гликозилирования, которые запускают сложный каскад реакций, включая генерацию активных форм кислорода. Последние, в свою очередь, активируют сигнальные пути митоген-активирующей протеинкиназы, протеинкиназы С и активаторов транскрипции. Это сопровождается нарастанием экспрессии провоспалительных (NF- $\kappa$ B, моноцитарного хемоатрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и профибротических (трансформирующего фактора роста  $\beta$ , фактора роста соединительной ткани, фактора роста тромбоцитарного происхождения) субстанций. В такой ситуации происходит трансформация канальцевых клеток в миофибробласти, что, в конце концов, приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Свой вклад в формирование почечных повреждений в условиях высокого потребления белка вносит усиление ацидоза и активация эндотелина-1 (Uribarri J. и соавт., 2006; Wesson D.E. и соавт., 2007).

Необходимо отметить, что вопрос о взаимоотношениях между потреблением белков и состоянием почек крайне сложный (Lentine K. и соавт., 2004; Pecoits-Filho R., 2007).

Пожалуй, такие взаимосвязи определяются не только количеством, но и качеством пищевого протеина. Есть основания считать, что растительные белки оказывают меньшую нагрузку на почки, чем животные. При этом протеины сои (даже при высоком потреблении белка) не только оказывают, возможно, меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и имеют кардиопротекторное, нефропротективное и антисклеротическое действие (Кучер А.Г. и соавт., 2007; Uribarri J. и соавт., 2006; Sacks F.M. и соавт., 2006).

Высокое содержание белка животного происхождения и фосфора в рационе, артериальная гипертензия способствуют развитию гиперфильтрации. Среди причин, приводящих к гиперфильтрации на фоне белковых нагрузок, можно выделить:

- участие РААС;
- усиление синтеза NO за счет увеличения поступления L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;
- прямое вазодилататорное действие аминокислот L-аргинина, глицина, аланина;
- подавление активности механизма канальце-клубочковой обратной связи;
- изменение гомеостаза и почечного транспорта кальция;
- активацию секреции глюкагона;
- повышение активности провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1).

В практике лечения больных на додиализных стадиях ХБП есть достаточно много вариантов диетических

рекомендаций, связанных с ограничением поступления белка, хотя результаты применения малобелковой диеты (0,6–0,8–1,0 г белка/кг/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными (Klahr S. и соавт., 1994; Hansen H.P. и соавт., 2002; Meloni C. и соавт., 2002; Pijls L.T. и соавт., 2002; Meloni C. и соавт., 2004). Тем не менее последние накопленные данные позволяют считать, что ограничение белка в рационе действительно приводит к умеренному положительному эффекту в плане почечного прогноза при ХБП (Fouque D., Laville M., 2009).

Включение в МБД комбинации кетоаналогов аминокислот приводит к замедлению прогрессирования ХБП (Teschan P.E. и соавт., 1998; Prakash S. и соавт.,

2004; Mitch W.E., 2005). При использовании препаратов кетоаналогов эссенциальных аминокислот длительное применение малобелковой диеты в додиализном периоде не вызывает нарушения белкового обмена, что благоприятно отражается на результатах дальнейшей заместительной терапии (Chauveau P. и соавт., 2009).

Консервативное лечение хронической почечной недостаточности (ХПН) применяют при III–IV стадии хронической болезни почек (I–III степени ХПН) с целью сохранения остаточной функции почек, коррекции нарушений гемостаза, выведения продуктов азотистого обмена, замедления ее прогрессирования путем воздействия на его основные патогенетические механизмы (Ротова А.А. Практические навыки).

**Таблица 3. Основные положения лечения ХПН в додиализном периоде**

|  |  |
|--|--|
| Диета — малобелковая, гипонатриевая, гипофосфорная, высококалорийная<br><i>NB!</i> В случае АГ высокой степени риска ИБС и ХСН избыточная масса тела и дислипидемия протекторно влияют, снижая общую и сердечно-сосудистую смертность<br>Контроль за диетой:<br>1. Диетические справки (записи пациента и врача-диетолога)<br>2. Антропометрические измерения (рост, вес, толщина подкожной клетчатки)<br>3. Применение формул контроля употребления белка (формулы Марони и де Амико) | Начало диетолечения при Clcr 50–60 мл/мин и концентрации креатинина в крови 0,18–0,20 ммоль/л<br>Фосфор 0,8–1 г в сутки<br><b>По рекомендациям ESPEN</b><br>Clcr — 25–70 мл/мин — белка 0,55–0,60 г/кг/сутки + кетоаналоги эссенциальных аминокислот<br>Clcr < 25 мл/мин — белка 0,55–0,28 г/кг/сутки + кетоаналоги эссенциальных аминокислот<br>Фосфор — 700 мг/сутки при ХБП III стадии; 500 мг/сут при употреблении 0,6 г/кг белка; 250 мг/сут при употреблении 0,3 г/кг белка<br>Калораж пищи 30–35 ккал/кг в день, не менее половины белка в диете должно приходиться на белки высокой пищевой ценности (яичный белок, животные и соевые белки) |
| Коррекция гиперазотемии  | 1. Энтеросорбция (активированный уголь и его препараты, ионообменные смолы, энтеросгель, энкорал, окисленный крахмал и т.п.)<br>2. Детоксикация через ЖКТ (кишечный диализ слабительными средствами или промывание кишечника раствором соды через толстый зонд)  |
| Коррекция водно-электролитных расстройств  | При усиленном натрийурезе и полиурии — расширение водного режима и повышение употребления соли (4–6 г/сут)<br>При отеках, усиленной реабсорбции натрия, НС, артериальной гипертензии — ограничение употребления соли до 2–3 г/сутки, применение диуретиков, ограничение употребления жидкости<br>Количество воды, которое может быть употреблено: количество жидкости, которая выделилась, + 500–800 мл  |
| Коррекция кислотно-основного гомеостаза  | Применение гидрокарбоната или бикарбоната натрия. Уровень стандартных бикарбонатов в крови не должен быть ниже 16 ммоль/л.<br>Малобелковая диета и кетоаналоги аминокислот   |
| Нефропротективная стратегия  | Нефропротекторный эффект достигается как блокаторами РААС (ИАПФ, БРА), так и блокаторами кальциевых каналов, агонистами имидазолиновых рецепторов, тиазидоподобными диуретиками. Важным нефропротекторным механизмом блокаторов РААС является антигипертензивное действие и снижение протеинурии, также МБД в комплексе с кетоаналогами аминокислот  |
| Лечение гипертонического синдрома  | Цель — достичь уровня АД 140/80–85 мм рт.ст.<br>Из препаратов I ряда: петлевые диуретики, Са-блокаторы, β-блокаторы с ВСА, ИАПФ или блокаторы рецепторов к A2 (со снижением доз на 30 %, если уровень креатинина в крови более 0,222 ммоль/л), центральные агонисты α <sub>2</sub> -адренорецепторов и блокаторы имидазолиновых рецепторов, периферические α <sub>1</sub> -адренорецепторы.<br>Прямые ингибиторы ренина, ингибитор нейрональной эндопептида — омапатрилат  |
| Лечение анемии   | Заместительная терапия эритропоэтином, препараты железа по показаниям, фолиевая кислота, анаболические стероиды  |

**Окончание табл. 3**

|  |   |
|--|---|
| Профилактика и лечение почечной остеодистрофии | Профилактические дозы кальцитриола в зависимости от уровня ПТГ и соблюдения контрольных уровней показателей Са, Р, ПТГ по протоколу лечения; фосфорсвязывающие препараты, препараты кальция                                       |
| Коррекция дислипидемии                         | Достижение целевых уровней показателей липидного спектра крови (по протоколу лечения) применением: а) коррекции пищевого рациона; б) статинов   |
| Коррекция гиперурикемии                        | Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фебукостат (урикоурические средства)   |
| Коррекция углеводного баланса                  | Бигуаниды (метформин) и глитазоны   |
| Особенности применения медикаментозной терапии | Учитывая усиление нефротоксичности, увеличение периода полувыведения лекарств, искажение метаболизма, лекарственные средства назначают в дозах, которые соотносятся с уровнем клубочковой фильтрации, и с учетом механизма вывода |

Показано также, что при увеличении в крови концентрации АК с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) происходит усиление выработки простагландинов, способствующих дилатации приносящей артериолы и повышению перфузонного давления в клубочковых капиллярах.

В данной ситуации применение МБД с кетоаналогами незаменимых АК может снизить некоторые отрицательные последствия гиперфильтрации.

В настоящее время известно, что многие растительные протеины, даже содержащие все незаменимые АК, усваиваются плохо. Это вызвано несколькими причинами: 1) толстые оболочки растительных клеток часто

не поддаются действию пищеварительных соков; 2) наличием ингибиторов пищеварительных ферментов в некоторых растениях, например в бобовых; 3) трудностью расщепления растительных белков до АК.

Полагают, что кетоаналоги незаменимых АК являются мощными и специфическими ингибиторами тирозинкиназы, которая связана с клеточными рецепторами нескольких факторов роста: тромбоцитарным фактором роста, фактором роста мононуклеарных фагоцитов [16]. Он также модулирует на уровне транскрипции регуляцию TGF- $\beta_1$  — цитокина, вовлеченного в клеточную пролиферацию, синтез и накопление внеклеточного матрикса [17, 18].

**Таблица 4. Гипотетические механизмы ренопротективного действия кетоаналогов незаменимых АК**

| Вид                                | Описание   |
|------------------------------------|--|
| Почечно-гемодинамические механизмы | Уменьшение: <ul style="list-style-type: none"> <li>— гломеруллярной гиперперфузии</li> <li>— гломеруллярной гиперфильтрации</li> <li>— коэффициента гломеруллярной ультрафильтрации</li> <li>— внутригломеруллярной гипертензии</li> </ul>   |
| Тубулярные механизмы               | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Уменьшение транспортной нагрузки на каналы</li> <li>— низкомолекулярные органические соединения</li> <li>— ионы</li> <li>— протеины</li> </ul>  |
| Метabolicкие механизмы             | <p>Наличие кетоаналогов незаменимых АК:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— антиоксидантное действие</li> <li>— снижение нитрирования почечных протеинов</li> <li>— подавление активности энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию (ДНК-токоизомеразы I и II, рибосомальная S<sub>6</sub>-киназа, тирозинкиназа)</li> <li>— подавление экспрессии нуклеарного фактора транскрипции kB</li> <li>— подавление экспрессии пропролиферативных и профибротических цитокинов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов <math>\beta_1</math>, фактор роста мононуклеарных фагоцитов, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, фактор некроза опухоли)</li> <li>— увеличение синтеза полиненасыщенных жирных кислот</li> <li>— снижение уровня холестерина и триглицеридов</li> <li>— взаимодействие с рецепторами лептина, наличие пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинконвертирующего энзима</li> <li>— антиоксидантный эффект</li> <li>— антипролиферативный эффект</li> <li>— противовоспалительный эффект</li> </ul> <p>Способность к ингибированию протеинкиназы С<math>\beta_2</math></p> <p>Способность к подавлению активности эндогенного ангиотензинконвертирующего энзима</p> |

Актуальною проблемою клінічної медицини, і в частності нефрології, являється дальнейше нарастання кількості больних з первичними і вторичними гломерулярними повреждениями, бістре розвитие склеротических процесів в почках, а також резистентність до терапії [19, 20]. Ізвестно, що болезні почок чаше поражають лиць молодого віку, приводя до їх швидкої інвалідизації та смерті від уремії, потребуючої лікування замісцевої почечної терапією. Поэтому основною задачею клінічної нефрології є вибір таких терапевтических підходів, які дозволяють не тільки продовжувати додіализний період ХБП, але і зменшувати вираженість симптомів уремії, а також замінити розвиток таких осложнень, як метаболіческий ацидоз, ренальна остеодистрофія, порушення метаболізму глюкози, АГ. Результати клініческих досліджень підтверджують, що контролювання обмеження білка (МБД) з різноманітним змістом білка та застосування незамін-

них амінокислот) в преддіализній стадії не викликає порушень питання та не оказує відригувального впливу на показатели смертності больних в початку діализу та впродовж дальнейшої замісцевої терапії.

## Выводы

1. Концепция ХБП, обеспечивающая унификацию подходов как к профилактике, так и к диагностике и лечению нефропатии различной природы, создает предпосылки для решения этих важных задач здравоохранения.

2. МБД с включением кетоаналогов аминокислот (Кетостерила) необходимо назначать уже на ранних стадиях ХБП с целью ренопротективного действия. Причем применение Кетостерила должно быть длительным и постоянным с целью увеличения додіализного періоду та улучшения якості життя больних з ХБП.

Получено 01.11.14 ■

Романова О.І., Семидоцька Ж.Д., Власенко М.А.,  
Власенко Є.М., Бутикова Є.А.  
Харківська медична академія післядипломної освіти,  
кафедра терапії та нефрології

## СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ НЕФРОПРОФІЛАКТИКИ ТА РЕНОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ МАЛОБІЛКОВОЇ ДІЕТИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КЕТОАНАЛОГІВ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НІРОК

**Резюме.** Стаття присвячена одній з найбільш актуальних проблем у нефрології — хронічній хворобі нирок. Надано характеристику факторів ризику розвитку цієї патології, а також основних напрямків її лікування. Підкреслено немаловажну роль корекції харчування в комплексі лікування хронічної хвороби нирок. Патогенетично обґрунтованим є застосування малобілкової дієти з включенням кетоаналогів амінокислот (Кетостерилу), що забезпечує ренопротективну дію, дає можливість збільшити додіалізний період і сприяє покращенню якості життя хворих із хронічною хворобою нирок.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, дієта, кетоаналоги амінокислот.

Romanova O.I., Semidotskaia Zh.D., Vlasenko M.A.,  
Vlasenko Ye.M., Butikova Ye.A.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,  
Department of Therapy and Nephrology, Kharkiv, Ukraine

## MODERN PRINCIPLES OF NEPHROPREVENTION AND RENOPROTECTIVE EFFECTS OF LOW-PROTEIN DIET USING KETOANALOGUES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Summary.** The article deals with one of the most pressing problems in nephrology — chronic kidney disease. Characteristics of risk factors for this disease, as well as the main directions of its treatment are provided. The important role of nutrition correction in the complex of treatment for chronic kidney disease is accentuated. The use of low-protein diet with inclusion of ketoanalogues of amino acids (Ketosteril) is pathogenetically substantiated that provides a renoprotective effect, gives the possibility to increase the predialysis period and improves the quality of life of patients with chronic kidney disease.

**Key words:** chronic kidney disease, diet, ketoanalogues of amino acids.