

РОТОВА С.О., к.м.н., доцент кафедри нефрології та нирково-замісної терапії  
НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

## СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ ЗАСТОСУВАННЯ МАЛОБІЛКОВОЇ ДІЄТИ З НЕФРОПРОТЕКТОРНОЮ МЕТОЮ

Протягом останніх років спостерігається значне збільшення кількості людей, які страждають від захворювань нирок. Однією з актуальних проблем нефрології на сьогодні залишається покращення якості та подовження тривалості життя хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Дієта є важливим компонентом консервативного лікування і вторинної профілактики на всіх етапах еволюції ХХН. У світі все частіше звертають увагу на стан нутриційного статусу цієї категорії хворих, оскільки його порушення є додатковим фактором виникнення ранніх ускладнень і підвищення рівня смертності.

Дотримання дієтичних обмежень і водночас збереження повноцінного раціону харчування для забезпечення енергетичних потреб організму є важливим для хворих, які лікуються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ), дозволяючи зберегти задовільний стан хворого протягом тривалого часу лікування, попередити розвиток і прогресування ускладнень.

При недостатньому харчуванні може розвинути білкова та енергетична недостатність (синдром недоїдання — мальнутриція), що супроводжується схудненням, м'язовим дефіцитом, зменшенням концентрації альбуміну та трансферину, відповідно, погіршує самопочуття пацієнта, ускладнює лікування анемії.

Пацієнти з розладами нутриційного статусу, які лікуються методами ЗНТ, частіше й довше хворіють на інтеркурентні захворювання, відповідно, збільшується ризик смертності. Таким чином, проблема потребує уваги, відповідних знань медичного персоналу і пацієнтів, які повинні дотримуватися обмежень.

Основними задачами дієтичного лікування при ХХН є:

- зменшення вживання білка з їжею;
- контроль споживання рідини;
- корекція вживання продуктів, що містять електроліти ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), фосфати.

У додіалізний період ХХН дієта визначається ступенем захворювання, природними темпами прогресування як при певній нозологічній формі, так і в конкретного пацієнта, кількістю добової втрати білка, показниками функціонального ниркового

резерву, станом фосфорно-кальцієвого та водно-електролітного обмінів, енерговитратами хворого та швидкістю катаболізму.

Про користь обмеження споживання білка при хронічній хворобі нирок відомо вже понад 100 років. На сприятливий вплив обмеження споживання білка при захворюваннях нирок вказував ще у 1869 році L. Beale, а F. Volhard (1914) відзначав, що у хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) можливо відстрочити на тривалий період підвищення концентрації сечовини в крові при зменшенні споживання азоту до 3–5 г на добу (20–30 г білка на добу). J.W. Smith у 1926 році показав, що короткострокова малобілкова дієта не впливає негативно на стан здорових людей і хворих на ХНН.

Серед позитивних ефектів малобілкової дієти слід відзначити такі:

- зменшення гіперперфузії й гіперфільтрації в інтактних нефронах;
- зниження гіперліпідемії й ризику атеросклерозу;
- зменшення ацидозу й утворення уремічних токсинів;
- запобігання формуванню вторинного гіперпаратиреозу, підтримка фосфорно-кальцієвого гомеостазу.

Зниження харчового білкового навантаження призводить до зменшення утворення сечовини, таким чином, знижується ризик розвитку уремічного гастриту, коліту, шкірного свербіжжю й інших симптомів, пов'язаних із накопиченням продуктів білкового метаболізму у пацієнтів із порушеною функцією нирок. У зв'язку з цим основною метою малобілкової дієти, запропонованої в 1963 р. С. Giordano, є поліпшення якості життя хворих на ХНН (IV і V стадій хронічної хвороби нирок із ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) за рахунок зменшення уремічної інтоксикації.

Основною метою призначення малобілкової дієти є корекція метаболічних порушень і подовження тривалості додіалізного періоду хворим на ХХН. Призначення малобілкової дієти для його пролон-

© Ротова С.О., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

гації є обґрунтованим як з економічної точки зору (висока вартість лікування методами ЗНТ), так і через високий ризик смертності пацієнтів із ХНН, що зростає після початку діалізу.

Накопичено достатньо доказів щодо зменшення ознак уремічного синдрому, зниження проявів гіперпаратиреозу, підвищення чутливості до інсуліну, зменшення частоти метаболічного ацидозу, зниження протеїнурії, поліпшення контролю артеріальної гіпертензії, а також суб'єктивного самопочуття пацієнта при призначенні малобілкової дієти.

Завдяки великій розмаїтості й доступності безлічі продуктів із дозованим вмістом білка дотримання малобілкової дієти стало найменш обтяжливим, нескладним і досить привабливим для пацієнтів. Однак при тривалому застосуванні класичної малобілкової дієти, заснованої на звичних продуктах харчування, у пацієнтів може розвинути дефіцит незамінних амінокислот. Певне значення має не тільки кількість, але і якість білка, що вживається.

У лікувальному харчуванні пацієнтів на ХНН поряд із класичною малобілковою дієтою використовують дієти, що включають переважно білки рослинного походження. Однак слід пам'ятати, що більшість білків рослинного походження неповноцінні за своїм амінокислотним складом, тому при тривалому їх застосуванні може виникати білково-енергетична недостатність, яка негативно впливає на якість життя пацієнтів. Білок тваринного походження є основним джерелом фосфору. У роботах С. Giordano, С. Giovanetti і Q. Maggiore показано, що дієта, яка включає 24–25 г білка в добовому раціоні, у поєднанні з есенціальними амінокислотами не тільки запобігає появі уремічних симптомів, але й при неможливості проведення замісної ниркової терапії здатна подовжувати життя, а на більш ранніх стадіях ХНН — сповільнювати прогресування нефропатії. У подальших дослідженнях було встановлено, що дотримання хворими малобілкової дієти зменшує рівень паратгормону, знижує в крові концентрацію фосфатів, підвищує продукцію кальцитріолу, нормалізує вміст оксалатів, тестостерону, поліпшує ліпідний обмін, підвищує чутливість до інсуліну при діабетичній нефропатії, поліпшує фагоцитоз, зменшує протеїнурію, продукцію вільних кисневих радикалів і потребу в еритропоєтині. Одночасно було показано, що малобілкова дієта зберігає нутритивний статус хворих, не зумовлює гіпоальбумінемію, сприяє зниженню продукції уремічних токсинів, зокрема індоксилсульфату. Обмеження споживання білка у хворих на ХНН знижує протеїнурію на 25 %, що гальмує прогресування нефропатії.

Малобілкова дієта уповільнює темпи прогресування ХНН через вплив на внутрішньониркову гемодинаміку. Аналогічний гемодинамічний вплив можуть чинити і фармакологічні засоби.

На особливу увагу заслуговує взаємозв'язок малобілкової дієти й фосфорно-кальцієвого обміну.

Відомо, що 1 г білка містить 13 мг фосфору, із яких у шлунково-кишковому тракті абсорбується 40–80 %, причому з рослинного білка всмоктується менше фосфору, ніж із тваринного. Як показали S.M. Moe і співавт. (2011), малобілкова дієта, що включає рослинний білок, сприяє зниженню не тільки фосфору в сироватці, але й рівня FGF-23 (fibroblast growth factor 23) на 28 %, тоді як на тлі споживання тваринного білка рівень FGF-23 підвищується на 40 %. Заміна в малобілковій дієті тваринного білка на рослинний збільшує вміст бікарбонату в крові у хворих на ХНН й метаболічний ацидоз, що також сповільнює прогресування ХНН. Дефіцит бікарбонату може бути скорегований шляхом прийому есенціальних амінокислот і їх кетоаналогів (Кето-стерил®) одночасно з дотриманням малобілкової дієти. Малобілкова дієта сприяє зменшенню ступеня вторинного гіперпаратиреозу й анемії, що дозволяє знизити у хворих дозу еритропоєтину, необхідну для підтримки цільових значень гемоглобіну.

Можливість уповільнення прогресування ХНН при застосуванні малобілкової дієти була підтверджена в численних дослідженнях. G. Mircescu і співавт. (2007) спостерігали 53 хворих на ХНН IV–V стадії протягом 60 тижнів: 26 пацієнтам обмежили споживання білка до 0,6 г/кг/добу, у 27 — білкова квота становила 0,3 г/кг/добу, але їм додатково призначалися кетоамінокислоти. На замісну ниркову терапію були переведені 7 хворих першої групи й тільки один — другої. Зниження рівня фосфору у сироватці крові було більшим у пацієнтів другої групи (з 1,91 до 1,45 ммоль/л).

B.R. di Iorio і співавт. (2013) порівнювали результати лікування двох груп пацієнтів: протягом 2 років перша група одержувала 0,49 г/кг білка на добу й кетоаналогі есенціальних амінокислот, а друга група — 0,79 г/кг білка на добу. До кінця періоду спостереження на замісну ниркову терапію були переведені 2 хворі з першої групи й 7 — із другої.

У людей похилого віку з термінальною уремією дієта зі строгим обмеженням білка є адекватною альтернативою хронічному діалізу.

B. Kasiske і співавт. (1998) вивчали вплив малобілкової дієти на зниження ШКФ у хворих із нефропатіями. Із цією метою були проаналізовані 24 контрольованих дослідження (n = 2248), у 13 з яких проводилася рандомізація хворих (n = 1919). ШКФ у пацієнтів на малобілковій дієті знижувалася на 0,53 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік. Таким чином, патологічний процес прогресував швидше у хворих, які споживали більшу кількість білка.

У дослідженні D. Fouque і D. Laville (2009) взяли участь 1002 хворі, яким була рекомендована малобілкова дієта, і 998 пацієнтів, яким не обмежували споживання білка. Кінцевої точки (смерть хворих або переведення на замісну ниркову терапію) досягли 113 хворих першої групи й 168 — другої (p = 0,0002). Аналогічні дані отримані й у хворих на діабетичну нефропатію.

Вищенаведені дані однозначно свідчать про те, що малобілкова дієта зі зниженим споживанням білка до 0,3 г/кг маси тіла на добу в поєднанні з есенціальними амінокислотами та їх кетоаналогами сповільнює прогресування нефропатій і має важливе значення в арсеналі нефропротективних заходів. Призначення при малобілковій дієті (0,3 г білки/кг маси тіла) есенціальних амінокислот і їх кетоаналогів не тільки стабілізує нутритивний статус хворих, але й впливає на інші показники. J.H. Chang і співавт. (2009) у ретроспективному дослідженні проаналізували результати 120 хворих із III–IV стадією ХНН, які дотримувалися в перші 6 місяців малобілкової дієти, а інші 6 місяців — малобілкової дієти в поєднанні з есенціальними амінокислотами і їх кетоаналогами. У другому періоді зниження ШКФ у хворих було значно повільнішим. У другому періоді в пацієнтів також зменшувався рівень загального холестерину, тоді як рівень альбуміну залишався без змін.

У 2009 році Aparicio et al. був опублікований консенсус щодо використання малобілкової дієти в поєднанні з есенціальними амінокислотами та їх аналогами. Відповідно до цього консенсусу, малобілкова дієта в поєднанні з кетоамінокислотами повинна бути одним з основних підходів ренопротекції у пацієнтів із ХНН.

Кетоамінокислоти, що призначають при хронічній нирковій недостатності, є кетоаналогами амінокислот, які не містять азот, в організмі людини трансамінуються у відповідну амінокислоту. Їх призначення поліпшує азотистий баланс: задовольняє потребу в незамінних амінокислотах, одночасно зменшуючи утворення азотистих шлаків. Як наслідок, при збереженні харчового статусу в пацієнта зменшуються прояви уремії. Особливо рекомендуються препарати, які містять весь перелік незамінних кетоамінокислот в оптимальному співвідношенні (Кетостерил®).

Однак позитивний вплив кетоамінокислот полягає не лише в зменшенні утворення шлакових продуктів обміну. Протягом останніх років стало відомо, що, окрім зниження азотистого навантаження і поліпшення білкового балансу, кетоамінокислоти чинять і інші позитивні ефекти. Окрім впливу на метаболізм азоту кетоамінокислоти полегшують контроль гіперфосфатемії, знижуючи рівень у сироватці крові неорганічного фосфору без ризику розвитку гіперкальціємії та інтоксикації алюмінієм. У модельних досліджах кетоамінокислоти сорбували фосфор із розчину  $\text{NaPO}_4$  при рН 5,0–7,0, тоді як  $\text{CaCO}_3$  лише при рН 7. У здорових піддослідних призначення кетоамінокислот зумовлювало зменшення абсорбції фосфату в шлунково-кишковому тракті і підвищення абсорбції кальцію. За даними M.H. Lafage і співавт., кетодієта, фізіологічне споживання кальцію і нативного вітаміну D здатне при ХНН поліпшувати стан скелета (у 4 з 17 хворих спостерігалось зникнення остеомаляційного

компоненту, у 9 — зменшення проявів фіброзного остейту). Необхідно враховувати, що дієта з украй низьким споживанням білка (20–22 г на добу) містить не більше 7–9 мг фосфату, а сам Кетостерил® є досить активним фосфат-зв'язуючим агентом. Вважається, що саме завдяки фосфат-знижуючим властивостям Кетостерил® здатен гальмувати прогресування ХНН.

Кетостерил® — це комплекс незамінних амінокислот (фенілаланіну, лізину, треоніну, триптофану — при уремії це незамінна амінокислота — ігістидину) і незамінних кетоамінокислот — кетоваліну, кетолейцину, кетоізолейцину, у яких група  $\text{NH}_2$ , що є в усіх амінокислотах, замінена на кетогрупу  $\text{C} = \text{O}$ , а метіонін представлений гідроксіаналогом. П'ять амінокислот у цій суміші є кальцієвими солями. Кетоамінокислоти не містять азоту, екскреція якого при уремії знижена. В організмі кетогрупа замінюється на групу  $\text{NH}_2$  і кетоамінокислоти трансформуються на повноцінні амінокислоти, причому для утворення нових  $\text{NH}_2$  використовується азот, який вивільнюється в процесі метаболізму, що додатково розвантажує азотовидільну функцію нирок. Кетоамінокислоти також здатні безпосередньо пригнічувати уреагенез за рахунок підвищення активності специфічної амінокислотної амінотрансферази, яка робить менш доступними для окисного декарбоксилювання кетоамінокислоти.

W. Druml узагальнив позитивні ефекти призначення поєднання малобілкової дієти й кетоамінокислот:

- збереження азотистого балансу;
- зменшення уремічної інтоксикації;
- уповільнення темпів прогресування хронічної ниркової недостатності;
- зменшення протеїнурії та аміноацидурії;
- зменшення проявів метаболічного ацидозу;
- поліпшення харчового статусу;
- підвищення концентрації в плазмі крові незамінних амінокислот;
- підвищення концентрації в плазмі крові білка (альбуміну);
- поліпшення метаболізму глюкози й чутливості периферійних тканин до інсуліну;
- поліпшення метаболізму ліпідів;
- зниження гіперфосфатемії;
- зменшення проявів гіперпаратиреозу;
- зниження продукції вільних кисневих радикалів;
- поліпшення функцій ниркових каналців;
- зниження рівня артеріального тиску;
- зменшення утворення NO-метаболітів;
- зниження продукції прозапальних цитокінів.

Таким чином, хронічна ниркова недостатність як недіабетичної, так і діабетичної етіології належить до захворювань, при яких малобілкова дієта відноситься до рекомендацій з високим ступенем доказовості. Малобілкова дієта, особливо в комплексі з прийомом кетоаналогів незамінних амінокислот,

відіграє важливу роль у нефропротективних заходах, що дозволяють подовжити додіалізний період, а у пацієнтів літнього віку є адекватною альтернативою замісної ниркової терапії, знижуючи вартість лікування. Призначення малобілкової дієти хворим із ХХН зменшує ризик виникнення ниркової смерті на 32 % порівняно з вищим або необмеженим споживанням білка. Початок діалізу при застосуванні малобілкової дієти може бути відстрочений у середньому більше ніж на декілька років. Варто також відзначити, що тривале дотримання малобілкової дієти із застосуванням кето/амінокислот не погіршує прогноз хворих, які перейшли на замісну ниркову терапію, а у хворих на перитонеальному діалізі сприяє збереженню залишкової функції нирок.

### Список літератури

1. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Нефропротективная роль малобелковой диеты: эволюция взглядов // Эффективная терапия. Урология и нефрология. — 2013. — 47. — С. 18-23.
2. Beale L. *Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. Their nature and treatment.* — Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1869.

3. Volhard F. *Die doppelseitigen hamatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit)* // *Handbuch der inneren Medizin.* — Berlin: Springer, 1918. — P. 1149-1172.

4. Smith J. W. [No name] // *Br. Med. J.* — 1926. — Vol. 1. — P. 766-777.

5. Gao X., Wu J., Dong Z et al. *A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone* // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 103, № 4. — P. 608-616.

6. Chang J. H., Kim D. K., Park J. T. et al. *Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet* // *Nephrology (Carlton).* — 2009. — Vol. 14, № 8. — P. 750-757.

7. Teplan V. *Importance of keto-acid therapy in diabetic nephropathy — from research findings to practical implementation* // *XIII International Congress on Nutrition and Metabolism in renal disease.* — Merida, Yucatan, Mexico, 2006. [www.medi.ru/doc/320407.htm](http://www.medi.ru/doc/320407.htm)

8. Chauveau P., Couzi L., Vendrely B. et al. *Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a ketoacid-supplemented very-low-protein diet* // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 90, № 4. — P. 969-974.

9. Jiang N., Qian J., Sun W. et al. *Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with ketoacids: a prospective, randomized trial* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24, № 8. — P. 2551-2558.

Отримано 13.01.14 □