

Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии

А.В. Кузьмина

АО «Европейский медицинский центр» (ЕМС), Москва, Россия

Аннотация

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется неблагоприятными исходами, растущей частотой новых случаев заболевания, необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии в терминальной стадии. Основной задачей, стоящей перед врачом, является замедление прогрессирования ХБП и максимальное отдаление начала диализа за счет применения стратегии нефропротекции, неотъемлемой частью которой является диетотерапия. Ключевыми компонентами диетотерапии пациентов с ХБП являются: снижение потребления натрия до 2,3 г в день в целях улучшения контроля артериального давления (АД), адекватное стадии ХБП ограничение потребления белка с пищей – от 0,8 до 0,3 г/кг массы тела в сутки в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот, контроль гипергликемии. При прогрессировании ХБП основными задачами диетотерапии становятся профилактика/коррекция осложнений: белково-энергетической недостаточности, метаболического ацидоза, обеспечение достаточной калорийности, соответствующей энергозатратам организма (30–35 ккал/кг массы тела в сутки), ограничение потребления фосфатов до 0,8–1 г/сут, ограничение потребления продуктов с высоким содержанием калия. Малобелковая диета (МБД) в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов аминокислот, регулярным мониторингом и коррекцией нутритивного статуса пациентов на додиализных стадиях ХБП является эффективным и безопасным методом нефропротекции, который позволяет отсрочить начало диализа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фосфатснижающая терапия, малобелковые диеты, кетоаналоги незаменимых аминокислот, нутритивная поддержка

Для цитирования: Кузьмина А.В. Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): . DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000353

Nutritional support for patients with chronic kidney disease at pre-dialysis stages

A.V. Kuzmina

European Medical Center, Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by poor outcomes, an increasing frequency of new cases, the need for expensive method of renal replacement therapy at the terminal stage. The main task facing the doctor is slowing the progression of CKD and delay the start of dialysis by applying the nephroprotective strategy, of which diet therapy is an essential part. The key components of the diet for CKD patients are reducing sodium intake to 2.3 g per day in order to improve control of blood pressure (BP), dietary protein restriction adequate to renal function – from 0.8 to 0.3 g / kg of body weight per day combined with the prescribing of ketoanalogues of essential amino acids, hyperglycemia control. With the progression of CKD, the main objectives of the diet therapy are the prevention/correction of complications: protein-energy wasting (PEW), metabolic acidosis, ensuring sufficient calories, corresponding to the body's energy expenditures (30–35 kcal/kg of body weight per day), limiting phosphate intake to 0.8–1 g a day, restriction of food potassium. Low-protein diet (LPD) in combination with ketoanalogues of amino acids, regular monitoring and correction of the nutritional status of patients at the pre-dialysis stages of CKD is an effective and safe method of nephroprotection, which allows delaying the start of dialysis.

Key words: chronic kidney disease, phosphate-lowering treatment, low-protein diets, ketoanalogues of essential amino acids, nutritional support.

For citation: Kuzmina A.V. Nutritional support for patients with chronic kidney disease at pre-dialysis stages. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): . DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000353

АД – артериальное давление

АК – аминокислоты

МБД – малобелковая диета

ПТГ – паратиреоидный гормон

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМБД – строгая малобелковая диета

ФСП – фосфатсвязывающие препараты

ХБП – хроническая болезнь почек

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study – исследование «Модификация диеты при заболеваниях почек»

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это повреждение почек любой природы, которое прослеживается в течение 3 мес и более и проявляется нарушениями структуры и/или функции почек [1]. ХБП характеризуется неблагоприятными исходами, растущей частотой новых случаев заболевания, необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии (диализ и пересадка почки) [2]. ХБП занимала 27-е место в 1990 г. в списке причин смертей во всем мире, а в 2010 г. поднялась на 18-е место и занимает 2-е место после ВИЧ и СПИДа по

скорости распространения. [3]. Примерно 10% мирового населения имеет хроническое заболевание почек, распространенность ХБП самая высокая в Латинской Америке, Европе, Восточной Азии и на Ближнем Востоке, где примерно 12% населения страдают ХБП [4]. Наименьшая распространенность отмечена в Южной Азии (7%) и Африке к югу от Сахары (8%); **рисунок, см. на цветной вклейке.**

По оценкам Национального центра профилактики хронических заболеваний и укрепления здоровья (The National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion),

только в США 30 млн граждан (примерно 15%) живут с ХБП и около 1 млн находятся в группе риска. Высокая распространенность ХБП в Европе – от 10,2% в Норвегии, 12,7% в Испании до 17,6% в Нидерландах и 18,7% в Японии [5–8].

Результаты проведенных популяционно-эпидемиологических исследований ХБП показали, что описываемые проблемы стоят перед отечественной нефрологией не менее остро, чем в развитых странах Европы, Азии и Америки, а распространенность как ранних, так и развернутых стадий достаточно высока. В России, по данным Регистра Российского диализного общества, число пациентов с ХБП на гемодиализе за 5 лет выросло почти в 2,5 раза, и 42 621 больной получал терапию гемодиализом по состоянию на 31.12.2018 [9]. Подавляющее большинство лиц, получавших заместительную почечную терапию, находятся в молодом и трудоспособном возрасте [10]. При этом у пациентов с ХБП уровень смертности существенно выше в сравнении с общей популяцией [11].

По прогнозам специалистов, ХБП в ближайшие десятилетия окажется на 5-м месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. Более того, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение. В странах с высоким уровнем дохода расходы на диализ и трансплантацию составляют до 3% от ежегодного бюджета здравоохранения [12]. В связи с этим особенно важно, что развитие и прогрессирование ХБП во многих случаях можно предотвратить.

Оценка прогрессирования ХБП в настоящее время строится на определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и расчета альбумин-креатининового соотношения в разовой порции мочи или суточной альбуминурии. Основной задачей, стоящей перед врачом, является замедление прогрессирования ХБП и максимальное отдаление заместительной почечной терапии за счет применения стратегии нефропротекции, неотъемлемой частью которой остается диетотерапия. При ХБП она играет ключевую роль, позволяя замедлить темпы прогрессирования почечной недостаточности, улучшить метаболические показатели, статус питания и уменьшить выраженность симптомов заболевания. Недостаточное или избыточное потребление тех или иных питательных веществ может приводить к различным осложнениям и предрасполагать к сопутствующим заболеваниям. Рациональная диетотерапия, основанная на особенностях обмена веществ у больных ХБП, совместно с назначением лекарственных препаратов улучшает контроль симптомов, а значит, и качество жизни пациентов, может тормозить прогрессирование утраты функции почек.

Выбор диетотерапии при ХБП зависит от СКФ, типа поражения почек (наличие или отсутствие протеинурии), профиля сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия или хроническая сердечная недостаточность.

Рекомендуемой диетотерапией пациентов с ХБП 1–2-й стадии является рацион здорового питания, характерный для популяции в целом, основанный на снижении потребления натрия, увеличении в рационе фруктов, овощей, бобовых культур, рыбы, птицы и цельнозерновых продуктов. Диетотерапия пациентов с ХБП 3–5-й стадии разрабатывается в зависимости от лабораторных показателей (сывороточный калий, кальций,

фосфор), направлена на предотвращение и лечение осложнений – белково-энергетической недостаточности, минерально-электролитных нарушений. Диетолог должен контролировать нутритивный статус пациента каждые 1–3 мес. Ключевыми компонентами диетотерапии при ХБП являются:

1. Снижение потребления натрия до 2,3 г в день в целях улучшения контроля артериального давления (АД) [13]. Потреблению натрия в больших количествах не снижает сердечно-сосудистые исходы или смертность от иных причин [14].
2. Уменьшение потребления белка. Ограничение белка снижает уровень альбуминурии и улучшает контроль над гликемией, гиперлипидемией и АД [15].
3. Контроль гипергликемии. При снижении СКФ замедляется метаболизм инсулина, что следует учитывать при применении гипогликемической терапии, так как возможно развитие гипогликемии [16]. Необъяснимое улучшение контроля гипергликемии может свидетельствовать о прогрессировании ХБП.

При прогрессировании ХБП и снижении СКФ основными задачами диетотерапии становится профилактика/коррекция осложнений:

1. Белково-энергетическая недостаточность. Для больных ХБП характерно снижение аппетита и поэтому сниженное потребление белка в рационе и прогрессирующее снижение калорийности питания, что при начале диализа (при сывороточном уровне альбумина ниже 4,0 г/дл) является прогностическим неблагоприятным фактором ранней летальности [17]. Согласно клиническим исследованиям требуется минимум один год для коррекции нутритивного статуса пациента, прежде чем можно будет начать заместительную почечную терапию.
2. Метаболический ацидоз из-за пониженной экскреции ионов водорода. Метаболический ацидоз приводит к потере костной и мышечной массы. Ограничение потребления белка на короткий период снижает проявление ацидоза вследствие увеличения бикарбоната в сыворотке крови [18]. В дальнейшем требуется назначение бикарбоната натрия с целью коррекции ацидоза и уменьшения скорости прогрессирования ХБП [19]. При этом следует контролировать АД, поскольку у пациентов отмечается повышение АД в связи с увеличением нагрузки натрием.
3. Гиперкалиемия развивается из-за снижения экскреции калия почками, употребления продуктов с высоким содержанием калия (табл. 1) [20], развития метаболического ацидоза и применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Как правило, ограничение калия в пище не требуется, если СКФ > 30 мл/мин/1,73 м². С целью коррекции гиперкалиемии необходимо добавление бикарбонатов в рацион. Содержание калия в большинстве овощей можно уменьшить путем процесса выщелачивания: нарезаются мелко овощи и замачиваются в воде на ночь. В исследованиях показано, что при выщелачивании содержание калия в корнеплодах уменьшается, однако по-прежнему остается выше, чем 200 мг на порцию [21]. Наиболее эффективный метод выщелачивания – двойная варка (т.е. нужно кипятить, промывать, снова кипятить).
4. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Для расчета дефицита кальция при гипоальбуминемии необходимо использовать формулу:

$$\text{корректированный кальций (мг/дл)} = \text{кальций в сыворотке (мг/дл)} + 0,8 (4,0 - \text{сывороточный альбумин г/дл}).$$

Сведения об авторе и контактная информация:

Кузьмина Александра Вадимовна – врач терапевт, нефролог.
 E-mail: alysk@mail.ru, Тел.: +7(903)187-79-27; ORCID: 0000-0003-3913-0366

Таблица 1. Пищевые продукты с высоким содержанием калия и фосфора

Название продукта	Содержание в 100 г продукта в мг%	
	калий	фосфор
<i>Молочные продукты, яйца</i>		
Молоко пастеризованное 1%	152	95
Сгущенка	380	229
Сыр российский	88	500
Яйцо	140	192
<i>Мясные продукты</i>		
Тушенка говяжья	472	332
Баранина	230	130
Свинина	285	164
Телятина	345	206
Курица	194	165
Индейка	210	200
Печень говяжья	277	314
Докторская колбаса	243	178
<i>Рыба</i>		
Треска	340	210
Горбуша	335	200
Икра красная осетровая	80	465
<i>Овощи</i>		
Картофель	588	58
Морковь	200	55
Свекла	288	43
Огурцы	196	30
Томаты	290	26
Шампиньоны	530	115
<i>Фрукты</i>		
Абрикос	305	26
Курага	1717	146
Финики	370	56
Банан	348	11
<i>Иное</i>		
Грецкий орех	472	332
Кофе жареный в зернах	2010	198
Чай с лимоном	17	4

В соответствии с международными рекомендациями по лечению костно-минеральных нарушений при ХБП KDIGO (2017 г.) больным ХБП С3а–С5Д стадией предлагается ограничить диетическое потребление фосфатов в качестве самостоятельного метода лечения гиперфосфатемии или в комбинации с другими видами терапии [22].

Максимальное потребление фосфатов не должно превышать 0,8–1 г/сут, даже если концентрация фосфатов в сыворотке крови в пределах референсных значений; это связано с тем, что высокое потребление фосфатов с пищей увеличивает концентрацию фактора роста фибробластов (FGF-23) и повышает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ 14 исследований показал увеличения риска смерти на 18% на каждые 1 мг/дл повышенного сывороточного фосфора у пациентов с ХБП [23]. С целью сни-

жения уровня фосфатов у лиц на додиализных стадиях ХБП необходимо ограничить потребление белка и избегать переработанных продуктов, богатых фосфором. Согласно рекомендациям СКD-MBD (KDIGO, 2017) больным ХБП С3а–С5Д стадией рекомендуется фосфатснижающая терапия, направленная на уменьшение развившейся гиперфосфатемии, а не на поддержание нормофосфатемии по причине отсутствия убедительных данных, подтверждающих целесообразность усилий по поддержанию уровня фосфатов в нормальном диапазоне у больных ХБП С3а–С4 стадией [22]. При этом манифестация гиперфосфатемии у пациентов с ХБП возникает обычно в терминальной фазе заболевания. При развитии гиперфосфатемии у пациентов с ХБП в большинстве случаев необходимо назначение фосфатсвязывающих препаратов (ФСП), которые образуют с фосфатами не-всасывающиеся комплексы, выводимые через кишечник.

ФСП подразделяются на кальцийсодержащие (кальция карбонат, кальция ацетат и его комбинация с магния карбонатом) и безкальциевые (севеламер, лантана карбонат, комплекс железа оксигидроксида).

Все ФСП обеспечивают снижение уровня фосфатов, однако поддержание целевых уровней сывороточного фосфора у пациентов с ХБП остается до конца нерешенной задачей [24]. В связи с невысокой стоимостью в качестве 1-й линии терапии часто используются кальцийсодержащие ФСП. В то же время их применение у пациентов с ХБП может сопровождаться повышением кальцификации сосудов и риска смерти. Препаратами выбора являются безкальциевые ФСП. Два метаанализа показали, что безкальциевые ФСП по сравнению с кальцийсодержащими снижают смертность среди пациентов с ХБП [24, 25]. Метаанализ 11 открытых рандомизированных исследований (4622 пациента) выявил 22% снижение смертности от всех причин среди пациентов, получающих безкальциевые ФСП (севеламер, 10 исследований, включавших 3268 пациентов, или лантана карбонат, одно исследование, включавшее 1354 пациента) по сравнению с ФСП на основе кальция (относительный риск 0,78, 95% доверительный интервал 0,61–0,98) [25]. Вероятно, увеличение смертности при применении кальцийсодержащих ФСП связано с гиперкальциемией и кальцификацией сосудов [26, 27]. В соответствии с международными рекомендациями KDIGO сегодня предлагается ограничивать дозировки кальцийсодержащих ФСП всем взрослым больным ХБП С3а–С5Д стадией в отличие от старой версии, где это ограничение относилось только к пациентам со стойкой или рецидивирующей гиперкальциемией [22].

В числе недавно зарегистрированных безкальциевых ФСП – полинуклеарный комплекс железа оксигидроксида, сахарозы и крахмала (Вельфоро 500), который отличается самой высокой фосфатсвязывающей способностью (1 г действующего вещества связывает 260 мг фосфатов). Эффективность и безопасность применения комплекса железа оксигидроксида оценивались в исследованиях III фазы в течение года у 1059 пациентов на диализе. В 50 диализных центрах Европы и США отобраны больные, которым назначали комплекс железа оксигидроксида или севеламера карбонат в качестве активного контроля. Пациенты рандомизированы в группы получавших комплекс железа оксигидроксида в суточных дозах 1,25, 5, 7,5, 10 и 12,5 г. Во всех группах, за исключением получавших препарат в дозе 1,25 г/сут, отмечали снижение уровней сывороточного фосфора, которое составило -1,08, -1,25, -2,0 и -1,69 мг/дл соответственно, обеспечивающее достижение целевых уровней фосфатов. При этом применение комплекса железа оксигидроксида обеспечивало 3-кратное снижение лекарст-

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических рекомендаций по потреблению белка при ХБП

	ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure (2006)	Национальное руководство по нефрологии Российской Федерации (2014)
СКФ > 90 мл/мин/1,73 м ²	Не требуется коррекция потребления белка	1,2 г/кг белка в сутки
СКФ от 90 до 60 мл/мин/1,73 м ²	Не требуется коррекция потребления белка	0,8 г/кг белка в сутки
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² При ХБП, без диабета, на додиализных стадиях	0,6–0,8 г/кг белка в сутки, оптимально 0,7 г	0,6 или 0,3 г/кг белка в сутки + кетонанологи АК*
СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ² При ХБП, без диабета, на додиализных стадиях	0,3–0,5 г/кг белка в сутки + кетонанологи АК*	0,3–0,4 г/кг белка в сутки + кетонанологи АК*
ХБП с диабетической нефропатией	0,8 г/кг белка в сутки (0,7 г приводит к гипоальбуминемии)	

*Кетонанологи АК назначаются из расчета 0,1 г на 5 кг веса тела в сутки.

венной нагрузки и повышение приверженности пациентов лечению по сравнению с севеламером [28]. Опубликованные результаты сравнительного ретроспективного исследования эффективности комплекса железа оксигидроксида при лечении гиперфосфатемии у пациентов диализных центров США демонстрируют двукратное увеличение доли лиц, достигавших целевых уровней сывороточного фосфора при переводе на лечение комплексом железа оксигидроксида с севеламера, лантана карбоната, кальция ацетата и их комбинаций [29].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) регулирует уровень кальция в сыворотке. Низкие уровни витамина D, гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют секрецию ПТГ, приводя к развитию вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Его метаболические действия включают: мобилизацию кальция из кости, увеличение поглощения кальция из кишечника, усиление реабсорбции кальция в дистальных отделах канальцев и угнетение реабсорбции фосфора в проксимальных отделах канальцев (тем самым уменьшая фосфор в крови), образование активной формы витамина D в почках. Прогрессирование ХБП приводит к снижению образования активных форм витамина D (ИОМ, 2011) [30]. Эргокальциферол (витамин D₂) или холекальциферол (витамин D₃) можно использовать на ранних стадиях ХБП с целью коррекции, активный витамин D (кальцитриол) или его аналоги (доксеркальциферол, альфакальцидол или парикальцитол) следует использовать при терминальной ХБП.

5. Анемия, ассоциированная с нарушением эритропоэза и дефицитом железа. Коррекцию анемии следует проводить как инъекциями эритропоэзстимулирующими препаратами, так и препаратами железа [31].
6. Дислипидемия. Контроль липидного профиля через 5 лет от момента постановки диагноза ХБП и затем каждый год, так как пациенты входят в группу высокого риска развития атеросклероза.

Потребление белка

Десятилетия нефрологи придерживаются стратегии ограничения белка в диетотерапии при ХБП. В разных странах нормы потребления белка при ХБП отличаются, например, в национальном Российском руководстве по нефрологии рекомендуется снижение употребления белка до 1 г/кг/сут у паци-

ентов со СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и до 0,8 г/кг/сут при СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² (табл. 2) [32].

Современные международные клинические рекомендации 2017 г. основываются на отсутствии необходимости коррекции потребления белка у пациентов со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² [33].

У пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендовано ежедневное потребление белка 0,8 г/кг в сутки. При дальнейшем снижении СКФ (ХБП 3б стадии) потребление белка можно безопасно снизить до 0,6 г/кг в сутки. Диета с ограничением белка до 0,6 г/кг в сутки получила название традиционной малобелковой (МБД), дальнейшее ограничение потребления белка (0,3–0,4 г/кг в сутки с обязательным применением препаратов кетоналогов – АК в дозировке 0,1 г/5 кг/сут) принято обозначать как строгую МБД (СМБД).

Благоприятное действие МБД у больных ХБП связывают с уменьшением перегрузки оставшихся работающих нефронов, что предотвращает их дальнейшую гибель. МБД способствует торможению прогрессирования ХБП, предупреждает накопление токсических продуктов, уменьшает интоксикацию, снижает протеинурию, улучшает фосфорно-кальциевый, липидный и углеводный обмен. Эффективность и безопасность МБД существенно повышается при назначении препаратов кетоналогов АК. При катаболизме обычного пищевого белка его молекула сначала расщепляется до АК, освобождаются радикалы кислот, фосфаты. В результате ряда сложных биохимических реакций избыток азотных групп идет на синтез мочевины и выводится с мочой. При почечной недостаточности почки не справляются с азотной нагрузкой, и концентрация так называемых «азотистых шлаков» в организме нарастает, происходит сдвиг в сторону ацидоза, увеличения фосфатов. В химической структуре кетоналогов АК азотная группа заменена атомом кислорода, а в организме из них образуются обычные АК, которые в дальнейшем встраиваются в различные белки организма, участвуют в биологических процессах. При этом азотная нагрузка минимальна (соответственно, уменьшается продукция мочевины), а фосфатов совсем нет в отличие от белковых продуктов, что является благоприятным для пациентов с ХБП.

При соблюдении МБД чрезвычайно важно, чтобы сохранялась адекватная калорийность питания. По данным клинических исследований с целью предотвращения белково-энергетической недостаточности пациентам с ХБП

рекомендуется потребление от 30 ккал до 35 ккал/кг массы тела с учетом: массы тела пациента, возраста, пола, физической активности [34].

Для поддержания необходимой калорийности рациона могут использоваться жиры, но максимальное рекомендуемое потребление жиров должно быть менее 30%, при этом насыщенный жир ограничивается менее 10%. Ежедневный объем потребления пищевых волокон должен составлять от 25 до 38 г/сут. МБД (0,6 г/кг в сутки) требует дополнительного назначения рибофлавина и цианокобаламина. Необходимо обеспечить достаточное количество тиамина и фолиевой кислоты. При этом высокие дозы витамина С, А, Е и К опасны, так как при прогрессирующем снижении СКФ витамины могут накапливаться из-за снижения экскреции [35].

Первоначально предполагалось, что ограничение белка может замедлять прогрессирование ХБП [36–39], более поздние хорошо спланированные исследования показывают, что польза от этого вмешательства является умеренной [40–42]. В исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), где проанализировано 585 пациентов с недиабетическим ХБП и средней СКФ 39 мл/мин/1,73 м² (все пациенты имели СКФ < 55 мл/мин/1,73 м²), больные были случайным образом разделены на 2 группы по объему потреблению белка: 1,3 г и 0,58 г/кг в день. Среднее потребление белка составляло приблизительно 0,7–0,75 г/кг в день (около 45–60 г в день) [43]. Этот уровень потребления существенно ниже среднего потребления белка в США, которое составляет от 90 до 100 г в день. Однако, комплаентность МБД в MDRD оказалась недостаточной. В первые 4 мес у пациентов, находящихся на малобелковой диете, отмечалось снижение СКФ на 3,9 мл/мин в год (что, видимо, связано со снижением внутривисочечного давления), затем медленнее – 2,8 мл/мин в год, в поздние сроки – 1,1 мл/мин в год. Аналогичная ситуация отмечена во второй части этого исследования, в которой участвовали 255 пациентов со средней СКФ 19 мл/мин/1,73 м², они случайным образом были разделены на группы: с низким содержанием белка и очень низким содержанием белка (0,3 г/кг в день) с применением кетоаналогов АК. Недостатком исследования является небольшое число участников с диабетической нефропатией (пациенты с инсулинзависимым диабетом исключены), а темп снижения СКФ в обеих группах исследования и контроля был медленнее, чем ожидалось. Последующий пересмотр результатов MDRD установил низкую приверженность пациентов в группе МБД при отсутствии контроля комплаентности, что привело к увеличению реального потребления белка в данной группе и некорректным выводам. Сопоставление абсолютной величины динамики СКФ в группах, получавших обычное или ограниченное количество диетического белка, показало, что различие между ними может превышать 30%, что даже превосходит ожидавшийся результат. Таким образом, несмотря на то, что при первичном анализе не удалось продемонстрировать высокую эффективность МБД в торможении прогрессирования ХБП, анализ динамики СКФ свидетельствует, что ограничение потребления белка с пищей может приносить больным ХБП весомую пользу [44].

Результаты последующих клинических исследований доказывают эффективность МБД у больных ХБП. В качестве примера Кохрановский обзор рандомизированных клинических исследований – РКИ ($n=10$), изучающий эффективность МБД, в котором в качестве конечной точки использовали почечную смерть [44]. Почечная смерть в этом обзоре определялась как начало диализа, смерть пациента или трансплантация почки. Анализ данных продемонстри-

ровал, что ограничение белка уменьшает число пациентов, достигших почечной смерти, на 32%.

При МБД по меньшей мере 60% получаемого белка должно иметь высокую биологическую ценность или содержать высокий процент незаменимых АК. С этой задачей помогают справиться кетоаналоги АК, обеспечивающие безопасность назначения МБД с точки зрения сохранения нутритивного статуса. Метаанализ Z. Liu и соавт. показал эффективность СМБД с назначением кетоаналогов АК [45]. Согласно результатам метаанализа СМБД в сочетании с кетоаналогами АК позволяет в раннем периоде значительно уменьшить снижение СКФ ($p<0,001$), развитие гиперпаратиреоза ($p=0,04$), артериальной гипертензии ($p<0,01$) и гиперфосфатемии ($p<0,001$) [46].

Недавно опубликован Кокрановский метаанализ опубликованных с 1960 по май 2018 г. результатов РКИ (17 РКИ с участием 1459 пациентов), в которых изучались эффекты МБД и СМБД с назначением кетоаналогов АК, оценкой конечных точек, включающих изменения показателей СКФ, протеинурии, контроля АД, состояния питания и показателей минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП).

Согласно анализу подгрупп СМБД с назначением препаратов кетоаналогов АК достоверно превосходила МБД в замедлении снижения СКФ. Только при назначении СМБД в сочетании с кетоаналогами АК значительно улучшились показатели сывороточного ПТГ, систолического и диастолического АД, в то время как обе схемы МБД значительно уменьшали уровни фосфатов сыворотки. Только при назначении СМБД с кетоаналогами АК значительно повышался сывороточный альбумин. Вывод исследования: СМБД в сочетании с назначением кетоаналогов АК позволяет эффективно улучшить конечные точки, включая сохранение СКФ и снижение протеинурии, уровня АД и параметры МКН-ХБП без нарушения нутритивного статуса. СМБД, по-видимому, обеспечивает большую эффективность в замедлении снижения СКФ, АД и сывороточного ПТГ, а также меньшее повышение уровня кальция в сыворотке крови.

В целом большинство экспертов считают, что, несмотря на недостаточность явной пользы в исследовании MDRD, баланс доказательств свидетельствует о пользе МБД у пациентов с ХБП, что нашло отражение в рекомендациях по питанию таких лиц (KDOQI 2019 г.) [47]. Безусловно, ограничение потребления белка у пациентов с ХБП улучшает лабораторные и метаболические показатели, включая снижение уровня креатинина, мочевины и фосфатов в сыворотке крови, нормализацию кислотно-основного равновесия, и дает возможность лучшего контроля над минерально-костными нарушениями.

В 2015 г. опубликованы результаты российского исследования с включением 63 больных, наблюдаемых на протяжении 72 мес. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – больные, получавшие МБД в комбинации с кетоаналогами АК (Кетостерил), 2-я – пациенты, получавшие малобелковую диету без кетоаналогов КА, 3-я – без диетических ограничений. Начало заместительной почечной терапии потребовалось 9,7% пациентов из 1-й (МБД + кетоаналоги АК), 18,1% – 2-й и 40% – 3-й группы соответственно [48].

Результаты оценки влияния кетоаналогов АК на показатели эффективности и безопасности МБД для пациентов с ХБП в условиях крупного долгосрочного РКИ, проведенного L Garneata, опубликованы в журнале Американского общества нефрологов (JASN) [49].

После MDRD это самое крупное РКИ, в котором исследовались безопасность и эффективность вегетарианской

СМБД с назначением кетоаналогов АК по сравнению с обычной МБД у пациентов с ХБП на додиализной стадии. Первичной конечной точкой стало начало диализа или 50% снижение СКФ от начальной – 30 мл/мин, 207 пациентов с ХБП рандомизированы на 2 группы: 1-я – больные, получавшие СМБД + кетоаналоги АК (0,3 г/кг растительного белка и 1 таблетка Кетостерила/5 кг массы тела в сутки, или 2-я группа – больные, продолжавшие получать стандартную МБД (0,6 г/кг белка в сутки) в течение 15 мес.

Начало диализной терапии в конце исследования требовалось в 3 раза меньшему числу пациентов группы СМБД с кетоаналогами АК (11% по сравнению с 30%; $p < 0,001$). Скорректированный показатель числа больных, нуждавшихся в лечении (NNT; 95% доверительный интервал), чтобы избежать достижения комбинированной первичной конечной точки в соответствии с протоколом анализа, составил 4,4 для пациентов с СКФ 30 мл/мин на 1,73 м², но он снижался до 2,7 для пациентов с СКФ 20 мл/мин на 1,73 м².

Показатели фосфорно-кальциевого обмена улучшались только в группе пациентов, получавших кетоаналоги АК. Исходно в данной группе наблюдались более низкие уровни кальция, но более высокие фосфатов сыворотки. В то время как в конце исследования концентрации кальция повышались, фосфатов снижались. Противоположные вариации отмечены в контрольной группе со стандартной МБД. При этом, несмотря на то что потребность в кальцийсодержащих ФСП была одинаковой в обеих группах, дозы кальция были ниже в группе получавших кетоаналоги АК. Кроме того, необходимость назначения витамина D в конце исследования была выше в контрольной группе (54% против 22%; $p = 0,004$). Таким образом, СМБД с назначением кетоаналогов незаменимых АК у пациентов с ХБП эффективно отодвигает начало диализа, замедляя скорость утраты функции почек за счет снижения уремической симптоматики, является доступным, безопасным и эффективным подходом с позиции кардионепропекции, обеспечивающим коррекцию артериальной гипертензии, снижение протеинурии, сохранение уровня гемоглобина, профилактику нарушений белкового и фосфорно-кальциевого обмена, улучшение липидного профиля.

Безопасность МБД изучалась в исследовании у пациентов с нефротическим синдромом. Несмотря на умеренную протеинурию, которая составляла в среднем 7,2 г в день, баланс азота поддерживался на диете с ограничением белка до 0,8 г/кг в день + 1 г белка для каждого грамма протеинурии и 35 ккал/кг в день. Эти данные свидетельствуют о том, что ограничение белка можно реализовать у пациентов с умеренной протеинурией, обеспечивая адекватное потребление калорий. Однако эти данные не определяют минимальное безопасное потребление белка, и они не доказывают, что необходимо дополнительное потребление белка для степени протеинурии. Кроме того, ограничение белка у пациентов с массивной протеинурией (более 15 г/сут) или одновременным катаболическим состоянием (например, из-за кортикостероидов или при системной красной волчанке) является опасным даже при адекватном потреблении калорий [50].

Заключение:

При проведении диетотерапии на додиализных стадиях ХБП следует придерживаться следующих правил:

1. При СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендации по диете не отличаются от таковых для населения в целом.
2. При снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² необходимы:
 - а) адекватно стадии ХБП ограничение потребления белка с пищей (МБД) – от 0,8 до 0,3 г/кг массы тела в сутки;
 - б) применение кетоаналогов АК (Кетостерил) для повышения эффективности и безопасности МБД;
 - в) обеспечение достаточной калорийности, соответствующей энергозатратам организма (30–35 ккал/кг массы тела в сутки);
 - г) ограничение (менее 5 г/сут)/исключение поваренной соли, т.е. менее 2,3 г натрия в сутки;
 - д) ограничение потребления фосфатов до 0,8–1 г/сут;
 - е) сбалансированность по содержанию микроэлементов (калий, фосфор, кальций) и витаминов группы В;
 - ж) ежедневное потребление диетических волокон.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3. Issue 1; p. 1-127.
2. *Нефрология.* 2010;14(3) [*Nephrology.* 2010;14(3) (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2010-14-3
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
5. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2275-84. doi: 10.1681/ASN.2005121273
6. Chen N, Wang W, Huang Y, et al. Community-based study on CRD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2117-23. doi: 10.1093/ndt/gfn767
7. Victorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, et al. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1799-807. doi: 10.1093/ndt/gfh914
8. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A, et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population, results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:935-44. doi: 10.1093/ndt/gfk021
9. Электронный портал Российского диализного общества. [Russian Dialysis Society (In Russ.)] <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf>
10. Бикбов Б.Т., Томилиная Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая. [Tomilina N.A., Bikbov B.T. renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in russian federation, 1998–2011 (Report of the Russian Registry of Renal Replacement Therapy). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015;17(1):35-58. (In Russ.)] doi: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58
11. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659. doi: 10.1001/archinte.164.6.659
12. Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, et al. Kidney Health for Everyone Everywhere - From Prevention to Detection and

- Equitable Access to Care. *J Nephrol*. 2020 Apr;33(2):201-210. doi: 10.1007/s40620-020-00728-x.
13. IOM (Institute of Medicine). Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence. Washington, D.C.: National Academy Press; 2013. doi: 10.17226/18311
 14. <http://www.iom.edu/Reports/2013/Sodium-Intake-in-Populations-assessment-of-Evidence.aspx>
 15. Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H, et al. Proteinuria, a Target for Renoprotection in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004;65(6):2309-20. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x
 16. Snyder RW, Berns JS. Use of Insulin and Oral Hypoglycemic Medications in Patients with Diabetes Mellitus and Advanced Kidney Disease. *Semin Dialysis*. 2004;17(5):365-70. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x
 17. Kaysen GA, Johansen KL, Cheng S, et al. Trends and Outcomes Associated with Serum Albumin Concentrations Among Incident Dialysis Patients in the United States. *J Renal Nutr*. 2008;18(4):323-31. doi: 10.1053/j.jrn.2008.04.002
 18. Gennari FJ, Hood VL, Greene T, et al. Effect of Dietary Protein Intake on Serum Total CO₂ Concentration in Chronic Kidney Disease: Modification of Diet in Renal Disease Study Findings. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):52-7. doi: 10.2215/CJN.00060505
 19. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2075-84. doi: 10.1681/ASN.2008111205
 20. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских химических продуктов. М., 2002; с. 21-181. [Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Khimicheskii sostav rossiiskikh khimicheskikh produktov. M., 2002; s. 21-181. (In Russ.)]
 21. Burrowes JD, Ramer NK. Removal of Potassium from Tuberous Root Vegetables by Leaching. *J Renal Nutr*. 2006;16(4):304-11. doi: 10.1053/j.jrn.2006.07.012
 22. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017;7(1):1-59.
 23. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1119. doi: 10.1001/jama.2011.308
 24. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
 25. Patel L, Bernard LM, Elder GJ, Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:232. doi: 10.2215/CJN.06800615
 26. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:487. doi: 10.2215/CJN.03820411
 27. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:771. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.023
 28. Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. Long-term effects of the iron based phosphate binder, sucroferriic oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl*. 2015;30:1037-46. dialysis. doi: 10.1093/ndt/gfv006
 29. Kendrick J, Parameswaran V, Ficociello L, et al. One-Year Historical Cohort Study of the Phosphate Binder Sucroferriic Oxyhydroxide in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2019 Sep;29(5):428-37. doi: 10.1053/j.jrn.2018.11.002
 30. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 31. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2.
 32. Смирнов А.В., Кучер А.Г., Каюков И.Г., Цыгин А.Н. Диетотерапия при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 67. [Smirnov A.V., Kucher A.G., Kayukov I.G., Tsygin A.N. Dietoterapiya pri khronicheskoi bolezni pochek. V kn.: Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Gl. red. N.A. Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2016; p. 67 (In Russ.)]
 33. Monique E Cho, MD, Srinivasan Beddhu, MD. Dietary recommendations for patients with nondialysis CKD. UpToDate. Literature review current through: Feb 21, 2020.
 34. Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:208. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.009
 35. Mircescu G, Gârmeață L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *Ren Nutr*. 2007 May;17(3):179-88. doi: 10.1053/j.jrn.2006.12.012
 36. Steiber AL, Kopple JD. Vitamin Status and Needs for People with Stages 3–5 Chronic Kidney Disease. *J Renal Nutr*. 2011;21(5):355-68. doi: 10.1053/j.jrn.2010.12.004
 37. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, et al. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1984;311:623. doi: 10.1056/NEJM198409063111002
 38. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;324:78. doi: 10.1056/NEJM199101103240202
 39. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet*. 1989;2:1411. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92032-1
 40. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1989;321:1773. doi: 10.1056/NEJM198912283212601
 41. Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl*. 1989;27:S96.
 42. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 330:877. doi: 10.1056/NEJM199403313301301
 43. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2426.
 44. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub3
 45. Liu Z, Su G, Guo X, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD010350. doi: 10.1002/14651858.CD010350.pub2
 46. Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanagorn S, et al The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr*. 2020;30(3):189-99. doi: 10.1053/j.jrn.2019.07.005
 47. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Kidney Disease: 2019 Update. <https://www.kidney.org/professionals/kdoqi-guidelines-commentary-nutrition>
 48. Сигитова О.Н., Архипов Е.В., Ким Т.Ю. Анализ эффективности нефропротекции с применением малобелковой диеты и кетоаналогов аминокислот у пациентов с хронической болезнью почек. *Кардиология*. 2015;55(9):77-83. [O.N. Sigitova, E.V. Arkhipov, T.Y. Kim. Analysis of the Effectiveness of Renoprotection of Low-Protein Diet and Ketoanalogues of Amino Acids In Patients With Chronic Kidney Disease. *Kardiologiya*. 2015;55(9):77-83 (In Russ.)]
 49. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. Vegetarian Very Low Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-76. doi: 10.1681/ASN.2015040369
 50. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest*. 1997;99:2479. doi: 10.1172/JCI119432

Поступила 20.04.2019