Малобелковая диета у больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточности: собственный опыт

Е.В.Шутов, Д.В.Федоров
Городская клиническая больница им. С.П.Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Ограничение потребления белка в лечебных целях у больных с заболеваниями почек было впервые предложено в 1869 г. английским врачом L.Beale. Он предположил, что снижение потребления белка, который метаболизируется в мочевину и выводится почками, улучшит их работу и предупредит повреждение [1]. Малобелковую диету (МБД) в эксперименте у здоровых людей в течение 24 дней впервые применил в 1926 г. M.Smith. Диета включала 300 мг азота и 4000 калорий, не было зарегистрировано побочных явлений. Спустя год МБД (0,26 г/кг в сутки) он использовал у больных с почечной недостаточностью в течение 6 мес. В 1931 г. L.Newburgh показал в эксперименте на крысах, что высокобелковая диета вызывает повреждение почек [2]. В 1963 г. C.Giordano показал, что снижение белковой нагрузки приводит к снижению образования в организме мочевины, что позволяет избавлять больных от кожного зуда, анорексии, уремического гастрита, колита и других симптомов [3]. Через год S.Giovanetti и Q.Maggiore [4] в своей работе подтвердили, что диета с содержанием в суточном рационе 24–25 г белка, но с применением эссенциальных аминокислот не только предупреждает появление симптомов уремии, но и способна продлевать жизнь больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН), не получающим заместительную почечную терапию (ЗПТ), или отсрочить необходимость последней. У больных с начальным нарушением функции почек такая диета замедляла прогрессирование ХПН. Механизм положительного действия МБД оставался неизвестным до середины 1970-х годов, когда T.Shimamura и A.Morrison описали гиперфильтрацию и развитие гломерулосклероза в оставшихся нефронах после субтотальной нефрэктомии [7]. B.Brenner и соавт. показали увеличение скорости гломерулярной фильтрации и развитие повреждений гломерул и мезангия при нагрузке белком [5, 6]. В дальнейшем исследователями разных стран накапливался опыт применения МБД у больных с ХПН. При их сравнении оказалось, что в достижении хороших результатов данной диетотерапии важную роль играет комплаентность больных, медицинский контроль пищевого рациона. Наиболее известным большим мультицентровым проспективным исследованием было исследование под названием Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [8, 19], первичный анализ которого сначала показал незначительное замедление прогрессирования ХПН в группе больных, которым рекомендовалась МБД с низким содержанием белка (0,28 г/кг в сутки). Однако последующий, более детальный анализ исследования MDRD показал, что у больных, которым назначалась МБД с таким выраженным ограничением белка, фактическое потребление белка было выше, и в среднем в группе составляло 0,5–0,57 г/кг в сутки, что привело к некорректным первичным выводам. И после сопоставления клинических данных с реальным потреблением белка было подтверждено статистически значимое снижение темпа прогрессирования в зависимости от степени ограничения белка. Также применение кетоаналогов незаменимых аминокислот для безопасного ограничения пищевого белка оказалось более предпочтительно по сравнению с обычными аминокислотами (19).

Кроме того, потребление фосфора в группе строгой МБД было ниже, чем в группе на свободной диете, и составляло 4–9 мг/кг в сутки против 16–20 мг/кг в сутки [9, 10]. В последнее время было убедительно показано, что фосфор является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний даже у больных без заболеваний почек и способствует ухудшению функции почек у больных с ХПН [11–13]. Кроме того, открытие главенствующей роли фактора роста фибробластов-23 и белка Клото в гомеостазе фосфора показало основное влияние фосфора на развитие кальциноза сосудов, сердца и повреждения почек [14], что обусловливает новый интерес к МБД еще и с позиций снижения уровня фосфора.

Высокая стоимость ЗПТ и постоянно увеличивающееся число больных, нуждающихся в ней, также диктуют необходимость грамотно применять диетические интервенции на додиализных стадиях хронической болезни почек.

Материал и методы

Мы провели открытое проспективное и параллельное исследование. В исследование были включены 29 больных, страдающих хроническим гломерулонефритом, с додиализной ХПН.

На предварительном этапе всем больным было предложено соблюдение МБД из расчета 0,5 г/кг массы тела в сутки и ведение пищевого дневника.

Через 1 мес было определено, что соблюдали диету:

- по оценке пищевого дневника – 21 больной;
- по лабораторным данным – 14 больных.

Оценка потребления белка проводилась по формуле C.Gee:

Потребление белка (г/сут) = 9,35 (GU) +11,

где GU = С клиренс мочевины в мл/мин х азот мочевины в крови (мг/мл) [15].

Все больные по результатам дополнительного обследования были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – 14 больных, которые действительно соблюдали предписанную диету – 0,5 г/кг в сутки, подтвержденную лабораторными данными;

2-я группа – 15 больных, специальная диета которым уже не назначалась ввиду фактически отсутствия ее соблюдения (свободная диета).

В 1-й группе больных было 8 мужчин, 6 женщин, средний возраст 53±12 лет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 18,8±6,3мл/мин.

Во 2-й группе – 15 больных, 7 мужчин и 8 женщин, средний возраст 56,4±11 лет, СКФ – 17,8 мл/мин. СКФ определялась по формуле MDRD.

Больным 1-й группы дополнительно назначались кетоаналоги незаменимых аминокислот (Кетостерил, из расчета 1 таблетка на 5 кг массы тела больного).

Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот

Незаменимое превращение

- Уменьшение симптомов уремии
- Сохранение и коррекция нутритивного статуса
- Уменьшение степени метаболических нарушений при ХПН
- Замедление прогрессирования ХПН
- Поддержание нормального роста и развития детей с ХПН

Представительство
«Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ»
125167 г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9
тел: +7 (495) 988-45-78
факс: +7(495) 988-45-79
www.fresenius-kabi.ru

FRESENIUS KABI
caring for life

Состав тела больных оценивали при помощи биоимпедансной спектроскопии (БИС) отечественным аппаратом «Медасс».

Кроме того, больным проводилось измерение артериального давления (АД), выполнялись клинический и биохимический анализы крови. По данным средних значений систолического (АДс) и диастолического АД (АДд) было рассчитано среднее АД (АДср) по формуле:

АДср=АДс + 2АДд/3.

Нормальным диапазоном значения АДср считали 70–110 мм рт. ст. Исследование всех параметров проводилось ежемесячно. Статистическая обработка материала проводилась при помощи прогрммы Statistica v.6.0

Результаты

Результаты оценки потребления белка в 1-й группе показали, что больные в среднем за время наблюдения потребляли белок – 0,5±0,1 г/кг в сутки, во 2-й группе – 1,1±0,2 г/кг в сутки (p<0,001). Больные 1-й группы, соблюдавшие МБД, перешли на ЗПТ через 32,4±12,7 мес, больные же 2-й группы гораздо быстрее – через 14,1±7,5 мес (p<0,001). Для сравнимости оценки скорости падения клубочковой фильтрации (КФ), ее определяли на момент достижения уровня 10 мл/мин. В табл. 1 представлены данные скорости падения КФ в обеих группах, а также динамика изменения лабораторных параметров, отражающих нутриционный статус пациентов и фосфорно-кальциевый обмен.

Из данных, которые представлены в таблице, видно, что скорость падения КФ была достоверно почти в 2 раза выше в группе больных на свободной диете (p<0,05), а также у этих больных к началу ЗПТ отмечалось значимое повышение уровня фосфора и снижение кальция на фоне снижения уровней альбумина и преальбумина.

В табл. 2 представлены показатели изменения состава тела, оцененные при помощи биоимпедансного метода, и динамика изменения АД.

Из представленных данных видно, что состав тела не претерпел изменений в группе МБД, в то время как у больных 2-й группы уменьшились безжировая масса – БЖМ (на -3,5±2,3 кг) и жировая масса – ЖМ (на -1,5±04 кг), и наряду с ухудшением нутритивного статуса у больных на свободной диете к началу ЗПТ у них отмечается гипергидратация [увеличение внеклеточной жидкости – ВКЖ (на +1550±0,910 мл); p<0,05] с параллельным увеличением АД.

Таблица 1. Динамика СКФ и лабораторных показателей в исследуемых группах

Показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=15)	p
Потребление белка, г/кг в сутки	0,5±0,1	1,1±0,2	<0,01
Скорость падения КФ, мл/мин в месяц	0,27±0,2	0,54±0,7	<0,05
Альбумин исходно, г/л	43,7+3,6	43,9+4,2	НР
Альбумин к началу диализа, г/л	43,6+4,2	42,9±4,8	<0,05
Преальбумин исходно	0,4 ±0,1	0,39±0,3	НР
Преальбумин к началу диализа, г/л	0,4±0,3	0,3±0,5	<0,01
Кальций исходно	2,31±0,08	2,38±0,18	НР
Кальций к началу диализа	2,2±0,18	2,0±0,05	<0,05
Фосфор исходно	1,64±0,42	1,56±0,4	НР
Фосфор к началу диализа	1,52±0,25	2,0±0,45	<0,05
Примечание. НР – нет разницы.			

Таблица 2. Показатели изменения состава тела и АД к началу диализа

Параметры	1-я группа	2-я группа	p
ИМТ исходно	24,9±3,1	25,2±3,4	НД
ИМТ перед началом диализа	27,9±4,2	25,4±3,8	<0,05
dБЖМ, кг	+0,3±0,2	-3,5±2,3	<0,05
dЖМ, кг	+0,1±0,3	-1,5±0,4	<0,05
dВКЖ, л	+0,2±0,3	+1,550±0,910	<0,05
dАДср, мм рт. ст.	+0,2±0,6	+6,1±,72	<0,05
Примечание. НД – недостоверно.			

Обсуждение

Применение МБД может не соблюдаться больными с ХПН по двум основным причинам:

1) объективной – отсутствие достоверных сведений о количестве белка в продуктах, приобретаемых в торговой сети (недобросовестный производитель продуктов питания и/или отсутствие контроля за ее качеством);

2) субъективной – несоблюдение рекомендованной диеты больными, но предоставление доктору заведомо ложной информации.

К сожалению, эти причины часто приводили и приводят к неверной интерпретации результатов исследований по оценке влияния диеты на течение ХПН, основанных на пищевых дневниках пациентов, порождая вопросы у нефрологов по применению МБД у больных с почечной недостаточностью. Наш собственный опыт подтверждает это положение, так при параллельном изучении пищевого дневника и расчетной оценке потребления белка на основании объективных показателей анализов крови и мочи [16], мы обнаружили, что только лишь половина пациентов находилась на МБД, в то время как другая половина фактически ее не получала, хотя, по данным из предоставленных пищевых дневников, ограничение белка соблюдалось в обеих группах. Исходя из этого, очевидна необходимость применения объективного метода оценки потребления белка. Объем продуктов, содержащих белок, отражается в выделении азота с мочевиной (конечного продукта деградации аминокислот) и азота, не связанного с мочевиной. Азот мочевины измеряется в моче и в водном секторе организма. При стабильном состоянии человека (азот мочевины и объем жидкости организма остается без изменений) величина образования мочевины равна азоту мочевины в суточном количестве мочи. Образование азота, не связанного с мочевиной (азот кала, мочевая кислота, пептиды, аминокислоты и т.д.) у больных с ХПН практически не меняется от потребления белка и в среднем составляет 0,031 г/кг массы в сутки [17]. При нейтральном азотистом балансе скорость катаболизма белка будет равна потреблению белка в сутки и позволяет рассчитать потребление белка по формуле, которую мы и использовали [15].

Еще одной проблемой, затрудняющей использование МБД, является определение необходимого уровня снижения потребления белка, позволяющего получить желаемый результат и безопасность малого потребления белка для больного. В этом плане важнейшим было исследование, выполненное в Японии T.Ideura и соавт. [18], которые изучили воздействие разных уровней сниженного потребления белка от 0,8 до 0,3 г/кг массы тела с шагом 0,1 г/кг на скорость падения КФ у больных с ХПН. Был сделан однозначный вывод, что эффект МБД на скорость падения КФ возникает при потреблении белка менее 0,6 г/кг. Это положение во многом объясняет негативные результаты, полученные рядом авторов при применении так называемой МБД, изучавших ее эффект при фактически отсутствии соответствующего необходимого ограничения пищевого белка (ориентация только на пищевые дневники и недостижение контрольных цифр снижения потребления белка ниже 0,6 г/кг массы тела). Учитывая изложенное, противоречивость получаемых данных исследований, короткие периоды наблюдения в них, мы

провели достаточно длительное исследование влияния МБД и свободной диеты (оцениваемых по лабораторным данным) на прогрессирование ХПН до начала ЗПТ у больных.

В представленном исследовании показано влияние МБД на прогрессирование ХПН, конечной точкой исследования было поступление больного на ЗПТ. Было показано, что соблюдение больными МБД позволило больным отсрочить начало диализа почти на 2 года. Противники ведения больных с применением МБД в основном объясняют это положение возможностью возникновения у больных нарушений нутриционного статуса. Нами было проведено обследование 2 групп больных на свободной диете и на МБД с применением Кетостерила, с целью избежать изменений в питательном статусе и нивелировать симптомы уремии. Обследование больных перед началом диализа показало, что у больных на МБД не произошло значимых изменений в питательном статусе пациентов, оцененном при помощи антропометрических показателей и данных БИС. В то же время у больных на свободной диете произошло снижение БЖМ, ЖМ и индекса массы тела (ИМТ). Эти результаты подтверждаются и биохимическими изменениями: снижением уровня альбумина и преальбумина во 2-й группе. Необходимо отметить и увеличение содержания фосфора и снижение кальция во 2-й группе больных, в то время как у больных 1-й группы эти показатели не претерпели существенных изменений, что может быть связано с пониженным потреблением белка и применением Кетостерила.

Еще очень важным результатом нашего исследования явилось обнаруженное повышение гипергидратации у больных на свободной диете, что повлияло на повышенный уровень АД в этой группе больных. Это привело к увеличению потребления больными гипотензивных препаратов. Статистически значимых различий в уровне гемоглобина у больных 2 групп мы не обнаружили, что может объясняться своевременным применением эритропоэтинов и препаратов железа у этих больных. Однако нами отмечена тенденция к увеличению дозы эритропоэтинов у больных на свободной диете.

Заключение

Применение МБД может использоваться только под строгим биохимическим контролем потребления белка больными, чтобы предотвратить неверную интерпретацию полученных результатов. МБД с потреблением белка 0,5 г/кг массы тела и одновременным приемом Кетостерила способствует снижению скорости падения КФ. Применение Кетостерила у больных на МБД позволяет сохранять нормальный состав тела, предотвратить нарушения питательного статуса и благоприятно влияет на уровни кальция и фосфора в организме, уровень АД. Применение МБД также выгодно с экономической точки зрения, так как позволяет отсрочить проведение ЗПТ почти на 2 года, уменьшить прием лекарственных средств.

МБД с назначением кетоаналогов незаменимых аминокислот является необходимым компонентом нефропротекции и должна широко применяться в додиализной стадии ХПН.

Литература

1 Beale L. Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. Their nature and treatment. Philadelphia, Lindsay and Blakiston 1869.
2. Newburgh LH, Johnston MW. High nitrogen diets and renal injury. The dependence of the injury upon the nature of the nitrogenous substance. J Clin Invest 1931; 10: 153–60.
3. Giordano C. The use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremic subjects. J Lab Clin Med 1963; 62: 231.
4. Giovanetti S, Maggiore Q. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. Lancet 1964; 1: 1000–3.
5. Brenner B, Meyer T, Hostetter T. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982; 307: 652–9.
6. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of renal disease. Kidney Int 1983; 23: 647–55.
7. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five sixths nephrectomized rats. Am J Path 1975; 79: 95–106.
8. Klahr S, Levey A, Beck G et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 1994; 330: 877–84.
9. 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? J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2426–39. For the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study group.
10. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A et al. Metabolic effects of two low protein diaets in chronic kidney disease stage 4–5 – a randomized controlled trial. Nephrol Dial transplant 2007; 23: 636–44.
11. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC et al. The PREPARE study group High plasma phosmortality in pre-dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2909–16.
12. Kanbay M, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate – The silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic renal disease. Blood Purif 2009; 27: 220–30.
13. Lau K. Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. Kidney Int 1989; 36: 918–37.
14. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. Nefrologia 2009; 29: 392–6.
15. Gee C, Schroepfer C. Summary of formulas and abbreviations. Urea kinetics in nutritional management of pre-end stage renal disease. Council on Renal Nutrition, Northen California/Noerthen Nevada, 1993: 4–5.
16. Shutov EV, Fedorov DV. Low protein diet influence on Chronic Kidney Disease progression XY International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. Lausanne. Switzeland, 2010.
17. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake in patients with chronic renal failure. Kidney Int 1985; 27: 58–65.
18. Ideura T, Shimazui M, Morita H, Yoshimura A. Protein Intake of More than 0.5 g/kg BW/Day Is not Effective in Suppressing the Progression of Chronic Renal Failure. Suzuki H, Kimmel PL (eds): Nutrition and Kidney Disease: A New Era. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007; 155: 40–9.
19. Teschan et al. Effect of KA-AA-supplemented VLPD on the progression of advanced renal disease:a reanalysis of the MDRD feasibility study. Clin Nephrol 1998; 50: 273–83.

Индекс лекарственного препарата:

Препарат кетоновых аналогов аминокислот: Кетостерил® (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ)