Применение малобелковой диеты для замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности

В.М.Ермоленко, Н.А.Михайлова
Кафедра нефрологии и диализа, РМАПО, Москва

Основной целью малобелковой диеты (МБД), предложенной в 1963 г. C.Giordano, было снижение белковой нагрузки и образования в организме мочевины, избавление больных от кожного зуда, анорексии, уремического гастрита, колита и других симптомов, связанных с ретенцией в организме продуктов белкового метаболизма [59]. Продукция мочевины в организме пропорциональна потреблению белка и метаболически детерминирована (из 100 г пищевого белка образуется 30 г мочевины). При физиологической норме потребления белка (1 г/кг массы тела) уровень мочевины в крови начинает повышаться, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) становится менее 25 мл/мин, а такие симптомы, как кожный зуд, мышечные подергивания, слабость, тошнота и рвота, появляются при повышении азота мочевины в сыворотке до 50 мг/дл [161]. У больных даже с резко нарушенной функцией почек (СКФ от 8,2 до 14,8 мл/мин) строгое ограничение потребления белка способно поддерживать нормальные значения в сыворотке азота мочевины, избавляя их от симптомов уремической интоксикации [157]. Уменьшение симптомов уремической интоксикации при ограничении потребления белка отмечали G.Berlyne и соавт. [27], J.Kopple, J.Coburn [94] и др.

В 1964 г. в журнале "Lancet" была опубликована статья C.Giovanetti и Q.Maggiore [61], свидетельствующая о том, что диета с содержанием в суточном рационе 24–25 г белка, но с назначением эссенциальных аминокислот (ЭАК) не только предупреждает появление симптомов уремии, но и способна продлевать жизнь больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН), не попавших на заместительную почечную терапию (ЗПТ), а у больных с начальным нарушением функции почек такая диета замедляла прогрессирование ХПН.

Продолжая серию работ по применению МБД, S.Giovanetti [61] показал, что у больных с выраженной ХПН (СКФ 7,8 мл/мин), несмотря на экстремальное уменьшение потребления белка, при назначении достаточного количества ЭАК и их кетоаналогов (КА) азотистый баланс остается нейтральным и альбумин сыворотки не снижается. W.Rose еще в 1949 г. установил, что для поддержания нейтрального азотистого баланса здоровым людям требуется только небольшое количество неэссенциального азота и ЭАК [135].

Прогрессирование ХПН – многофакторный процесс, включающий изначально адаптивные изменения внутрипочечной гемодинамики в виде гиперфильтрации и внутриклубочковой гипертензии, гипертрофию клубочков с их последующей ишемией, развитие тубулоинтерстициального фиброза, активацию ренин-альдостероновой системы и повышение системного артериального давления (АД), нарушение фосфорно-кальциевого обмена с кальцификацией сосудов и почечных структур, анемию, усугубляющую ишемию почек, дислипидемию, избыточную продукцию свободных радикалов кислорода и т.д. Гипертрофия клубочков безвариантно приводит к развитию гломерулосклероза.

Диета с низким или высоким содержанием белка модулирует размер клубочков как у интактных [81], так и у экспериментальных животных после односторонней нефрэктомии или при стрептозотоцининдуцированном диабете [68, 168] и таким образом увеличивает или уменьшает скорость склерозирования.

Неконтролируемая белковая нагрузка при сниженной функции почек увеличивает гемодинамическую нагрузку на ремнантные нефроны, ускоряя их "изнашивание", увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию и повышает летальность не только у экспериментальных (с субтотальной нефрэктомией), но и у контрольных (ложнооперированных) животных [89]. В то же время даже суточное голодание заметно снижает протеинурию [44]. Гипертрофия вызывает ишемию почечных структур и развитие гломерулосклероза, в то время как МБД уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений при субтотальной нефрэктомии и при нефротоксическом нефрите [142]. При уменьшении массы действующих нефронов обычно усугубляется системная гипертензия, индуцирующая наряду с протеинурией не только гломерулосклероз, но и интерстициальный фиброз, выраженность которого в значительной степени определяет степень нарушения функции почек [3].

Таким образом, нарушение функции почек как в эксперименте, так и у человека, сопровождается компенсаторными реакциями в виде гиперперфузии, гиперметаболизма и гипертрофии клубочков. Эти изначально адаптивные изменения, усугубляя гемодинамическую нагрузку на ремнантные нефроны, вызывают нарушения функции эндотелия, повышают проницаемость клубочкового фильтра для макромолекул, усиливают протеинурию с прогрессированием тубулоинтерстициальных изменений и, в конечном итоге, ускоряют развитие почечной недостаточности. Неупорядоченная в отношении потребления белка диета в этих условиях может аггравировать уремическую интоксикацию, в то время как ограничение потребления белка ослабляет влияние факторов прогрессирования, замедляя развитие терминальной уремии.

У больных с ХПН пребывание на МБД с назначением ЭАК и КА в равной степени уменьшает проявления гиперпаратиреоза со снижением концентрации паратгормона в крови как вследствие снижения уровня фосфата в сыворотке крови [11, 12, 15, 16, 18, 50, 104, 110, 138], так и повышения продукции кальцитриола [53], нормализует в крови содержание оксалатов [19], тестостерона[20], корригирует липидный обмен [6, 39], повышает чувствительность к инсулину при диабетической нефропатии [57], улучшает фагоцитоз [8], уменьшает протеину-

рию [7], продукцию свободных радикалов кислорода [45] и потребность в эритропоэтине [46], может пролонгировать продолжительность додиализного периода.

В 1984 г. было закончено одно из первых проспективных исследований, подтвердивших сдерживающее влияние МБД на прогрессирование ХПН [136], а по данным A.El-Nahas и соавт. [47] и L.Oldrizzi и соавт. [130], эффективность МБД зависит от нозологии почечного процесса: наибольшее замедление прогрессирования отмечено у больных тубулоинтерстициальным нефритом и пиелонефритом; у 68% больных пиелонефритом за период наблюдения (6–72 мес) не отмечено прироста креатинина сыворотки. В то же время у больных наследственным поликистозом почек МБД не вызывала изменений внутрипочечной гемодинамики, устраняющих внутриклубочковую гипертензию, и не влияла на прогрессирование ХПН, хотя и уменьшала гиперфосфатемию и проявления гиперпаратиреоза [106]. B.Ihle и соавт. [77] рандомизированно назначали 64 больным диету с содержанием белка 0,75 или 0,4 г/кг/сут. Перид наблюдения составил 18 мес. В первом случае снижение СКФ составило 6 мл/мин/год, во втором – 1,2 мл/мин. В исследовании M.Aparicio и соавт. [12] у 67,5% из 40 больных, соблюдавших в течение 2 лет строгую МБД с назначением ЭАК и КА, скорость прогрессирования ХПН (исходная СКФ 15,59 мл/мин) была в 3 раза меньше, чем у пациентов, не придерживающихся диетических рекомендаций. Еще большее замедление прогрессирования наблюдали И.Е.Тареева и соавт. у 10 больных, находившихся от 6 до 34 мес на МБД [2]. В целом прогрессирование замедлялось при изменении внутрипочечной гемодинамики, тщательном контроле гиперфосфатемии и особенно при контролировании гипертензии и уменьшении протеинурии [136], которая начинала снижаться после 3 мес лечения МБД. По данным P.Frohling и соавт., основными факторами прогрессирования являются ацидоз и повышенный уровень паратгормона [54]. Понятно, что в небольших по числу участников исследованиях протеинурия, системное АД и изменения внутрипочечной гемодинамики, уровень паратгормона и другие показатели мониторировались с особой тщательностью.

В мультицентровом исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) были изучены 2 группы больных: у 585 больных группы А СКФ составляла 25–55 мл/мин/1,73 м^2, а у 255 пациентов группы В – 13–24 мл/мин [92]. Больные группы А получали обычную диету (содержание белка 1,3 г/кг массы тела) или МБД (0,58 г/кг). Больные группы В также были разделены на 2 подгруппы потреблявших белок в количестве 0,58 или 0,28 г/кг. Последним дополнительно назначали ЭАК и КА.

У больных, получавших МБД с очень низким содержанием белка и ЭАК с КА, отмечено некоторое замедление прогрессирование ХПН (на 19%) за 3 года наблюдения. У больных группы А, получавших МБД, снижение СКФ было на 10% меньше, чем у пациентов, потреблявших 1,3 г/кг белка, причем в первые 4 мес снижение СКФ у первых происходило быстрее, и только в дальнейшем замедление становилось существенным (на 30%). Суммарный эффект не превышал 10%. Ускорение прогрессирования в первые месяцы применения МБД являлось следствием снижения перфузии почек на фоне уменьшения белковой нагрузки, что соответствовало данным, полученным в экспериментальных исследованиях [90].

Метаанализ M.Pedrini и соавт. охватывал 1413 больных с недиабетической уремией и 108 пациентов, страдающих диабетом и диабетической нефропатией (ДН) с почечной недостаточностью [132]. У первых МБД существенно уменьшала риск прогрессирования и летальных исходов, у вторых снижала протеинурию и замедляла прогрессирование. Различие результатов по сравнению с исследованием MDRD авторы объясняли существенными недостатками в дизайне последнего (не изучалось естественное прогрессирование ХПН, в исследование были включены 20% больных аутосомно-доминантным кистозным заболеванием почек, что более чем в 2 раза превышает его превалентность среди пациентов, получающих ЗПТ).

Другой метаанализ, выполненный B.Kasiske и соавт., включивший 13 рандомизированных исследований, продемонстрировал эффективность МБД [86]. Замедление снижения СКФ составляло 0,53 мл/мин в год, а ограничение потребления белка (0,6 г/кг) в течение 9 лет теоретически приводило при исходной СКФ 40 мл/мин к пролонгированию додиализного периода на 12 мес, а при более низкой СКФ (18,5 мл/мин) – на 8,3 мес.

Более обнадеживающие результаты получены у больных ДН и ХПН. В 4-летнем исследовании H.Hansen и соавт. наблюдали 82 больных сахарным диабетом типа 1 и ДН, 41 из которых находился на МБД (0,6 г/кг), а другие 41 получали стандартный рацион (1,0 белка/кг массы тела) [69]. До начала лечения снижение СКФ составляло в среднем 7,1 мл/мин в год и замедлилось у больных, получавших, МБД до 3,9 мл/мин. У больных, находившихся на стандартном рационе, замедление было одинаковым (до 3,8 мл/мин в год), но почечная смерть наблюдалась у 10 и 27% больных соответственно.

Снижение СКФ в первые месяцы лечения МБД, уменьшение клиренса альбумина и протеинурии у больных с ДН выявили D.Cohen и соавт. [42], M.Wiseman и соавт. [164], J.Bending и соавт. [25], а G.Barsotti и соавт. [22] и G.Evanoff и соавт. [48] отмечали у больных диабетом на МБД повышение альбумина сыворотки и замедление прогрессирования ХПН.

Известно, что уровень альбумина в сыворотке является интегральным предиктором выживаемости больных, получающих ЗПТ [129,13].

В аналитической статье B.Maroni указывает, что у больных с ХПН при ограничении белка включаются компенсаторные механизмы, обеспечивающие поддержание нейтрального белкового баланса и сохранение тощей массы тела [112]. Этими механизмами являются подавление окисления аминокислот и постпрандиальная ингибиция деградации белка [65, 116, 147].

B.Venderly и соавт. у больных, находившихся в преддиализном периоде и получавших диету, содержавшую 0,3 и 0,9 г белка на 1 кг массы тела, не нашли заметных различий в уровне альбумина сыворотки [152]. После начала ЗПТ и увеличения потребления белка до 1,2 г/кг концентрация альбумина у этих пациентов повысилась на 20,1 и 11,7% и составила 41,6 и 40,8 г/л соответственно. Даже в исследовании Ph.Lucas и соавт. [109], применявших у 12 больных с креатинином плазмы от 594 до 1432 мкМ в течение 12,25 мес рацион с очень низким содержанием белка (0,032 г азота на 1 кг массы тела или 0,2 г белка/кг/сут) с добавлением ЭАК и КА, содержание альбумина и трансферрина в крови не изменилось, в то время как концентрации азота мочевины, фосфата и паратгормона снизились. В течение 3 мес лечения у больных несколько уменьшилась масса тела (у 4 пациентов с избыточной массой тела это являлось целью работы) и на 0,9 см сократилась окружность предплечья.

При недостаточности питания снижение альбумина сыворотки сочетается с уменьшением содержания в сыворотке трансферрина, холинэстеразы, факторов комплемента, что не часто встречается у больных, получавших МБД с добавлением ЭАК и КА [29, 165].

M.Walser установил, что гипоальбуминемия у больных с додиализной ХПН корригируется МБД с назначением ЭАК и КА до поступления

на диализ, в то время как у не получающих МБД она встречается в 20–50% [158]. По данным F.Bergesio и соавт., вегетарианская диета (0,3 г/кг белка в сутки) у больных с ХПН (креатинин сыворотки 5,2 мг/дл) не вызывает недостаточности питания, но, улучшая липидный профиль и уменьшая оксидативный стресс, снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений [26]. Очевидно, этим свойством МБД объясняется ее способность улучшать выживаемость больных после перевода на ЗПТ [43].

Обобщая большое количество исследований по нутритивному статусу больных с преддиализной ХПН M.Walser и соавт. сформулировали следующие положения, в силу которых МБД не приводит к недостаточности питания: 1) МБД предупреждает накопление токсичных продуктов, 2) уменьшает или отсрочивает появление уремической диспепсии, сохраняя достаточным потребление белка и аминокислот, 3) не оказывает отрицательного влияния на последующую выживаемость больных на ЗПТ [159].

Приведенные факты свидетельствуют, что МБД не вызывает недостаточности питания и замедляет прогрессирование ХПН. J.Coresh и соавт. показали, что из 67 больных, находившихся в среднем 27 мес (от 2 до 77 мес) на МБД (0,3 г/кг) с назначением ЭАК и КА, 44 были переведены по окончании периода наблюдения на ЗПТ [43]. В первые 2 года лечения гемодиализом летальность среди них была значимо ниже, чем средняя летальность в диализной популяции в стране (2 против 11,5 смертей) и в дальнейшем оставалась ниже средней, хотя это различие не достигало уровня статистической значимости (10 против 14,9 на 96,4 пациентолет).

D.Fonque и соавт. проанализировали 7 исследований по применению МБД, в которые в общей сложности вошли 1494 больных [51]. Из них 753 перед началом ЗПТ не менее 1 года находились на МБД, а 741 пациент получал рацион с высоким содержанием белка. "Почечная смерть" (перевод на ЗПТ) отмечена у 101 больного первой группы и у 141 второй, что демонстрирует у первых снижение на 40%. Выживаемость пациентов на ЗПТ значимо не различалась.

Обычно больным с уремией ЗПТ начинают при снижении СКФ<10 мл/мин (больным сахарным диабетом <15 мл/мин). МБД (0,3 г/кг) с применением ЭАК и КА позволяет начинать диализ при существенно меньших значениях СКФ (в среднем 5,6 мл/мин), удлиняя бездиализный период на 1 год [160].

Согласно NKF/DOQI лечение перитонеальным диализом следует начинать при почечном Kt/V около 2,0, что соответствует СКФ 10,5 мл/мин. Меньшие значения СКФ допускаются у больных без признаков недостаточности питания и при отсутствии симптомов уремической интоксикации. Больные с ХПН, находящиеся на свободной диете, потребляют белка меньше ожидаемого количества, но, если им ограничивают его потребление, в большинстве случаев соблюдение этих рекомендаций требует усилий. Приверженность МБД (compliance) не вызывает особых проблем при содержании белка в рационе не менее 0,6 г/кг массы тела. Больным, получающим МБД, также следует назначать препараты ЭАК и КА.

Препараты ЭАК и КА назначают для поддержания белкового баланса на фоне ограничения потребления белка. A.Trevino-Becerra и соавт. продемонстрировали важную роль ЭАК и КА [149]. На 6 мес больным последовательно назначали МБД (0,5 г/кг белка), диету с очень низким содержанием белка с добавлением ЭАК и КА, а затем снова МБД. На II стадии исследования у больных в крови снижались мочевина, паратгормон и фосфор и повышались альбумин и кальций, причем содержание последних понижалось к концу III стадии исследования.

E.Meisinger и M.Strauch 38 больным с креатинином сыворотки 7,0 мг/дл назначали МБД (30 г/сут белка) с применением кетостерила (n=19) или ультрамина (n=19), различающиеся содержанием ЭАК и КА (в ультрамине –

вариант Walser – выше содержание кетоаналогов, а в кетостериле – вариант Rose – ЭАК) и продемонстрировали нутритивную безопасность обоих вариантов лечения, нормализацию аминокислотного профиля и уменьшение активности щелочной фосфатазы [119].

По данным W.Walser и соавт., у 12 больных, у которых МБД (0,3 г/кг) с назначением ЭАК (10 г/кг) не влияла в течение 2–10 мес на скорость прогрессирования, замена ЭАК на КА сохраняла практически неизменной СКФ в течение 1–2 лет [156]. Перевод не сопровождался изменениями АД, величины протеинурии и фосфатурии.

S.Prakash и соавт. в течение 9 мес для лечения 16 больных с креатинином сыворотки 2,5 мг/дл использовали МБД (0,6 г/кг белка) и 18 больных с такими же лабораторными показателями – более строгую МБД (0,3 г/кг) с ЭАК и КА [134] . У последних к концу периода наблюдения СКФ практически не изменилась (28,1 и 27,6 мл/мин), а у первых снизилась с 28,6 до 22,5 мл/мин. Креатинин сыворотки во втором случае снизился с 2,26 до 2,07 мг/дл, а первом повысился с 2,37 до 3,52 мг/дл. У пациентов обеих групп индекс массы тела практически не изменился, как и другие нутриционные показатели (общий белок и альбумин сыворотки). Близкие данные (стабильный уровень креатинина сыворотки, снижение паратгормона и повышение альбумина), но на существенно большей когорте больных получили G.Zakar и соавт. [167].

Таким образом, у больных с преддиализной ХПН применение кетостерила на фоне МБД усиливает антипрогрессирующее влияние МБД, позволяет поддерживать белковый баланс, предупреждать развитие недостаточности питания.

Описан случай, когда кетодиета привела к неожиданному повышению СКФ [80]. У мужчины 60 лет с мочекаменной болезнью, вторичным пиелонефритом и ХПН на фоне активной терапии пиелонефрита СКФ сначала снизилась с 50,2 до 34,8 мл/мин, а когда к проводимому лечению МБД был назначен кетостерил, СКФ повысилась до 47,7 мл/мин, хотя левая почка оставалась нефункционирующей.

Больным с преддиализной ХПН, несмотря на ограничение потребления белка, свойствен нейтральный или положительный азотистый баланс, повышенные как протеолиз, так и синтез протеина [55], а благоприятное влияние МБД на нутритивный статус связано с уменьшением ацидоза на фоне уменьшения в МБД содержания животного белка.

Изменения метаболизма белка при уремии тесно связаны с нарушенным обменом аминокислот. Концентрация в плазме больных с преддиализной ХПН аминокислот с разветвленнной боковой цепью, лизина, триптофана и тирозина снижена, как и отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин, тирозин/фенилаланин). Это снижение обусловлено недостаточным потреблением белка и в значительной степени ацидозом. Ацидоз и в меньшей степени уремия и ее осложнения вызывают нарушение метаболизма и дефицит ряда незаменимых аминокислот у больных с ХПН, усугубляя нутритивные нарушения. Коррекция метаболических осложнений уремии и восполнение дефицита аминокислот является необходимым компонентом предупреждения и лечения недостаточности питания у больных с нарушенной функцией почек.

Если в коррекции ацидоза основная роль принадлежит МБД, то для восполнения дефицита ЭАК у больных с ХПН широко используют кетостерил, являющийся оптимальным комплексом незаменимых аминокислот (фенилаланина, лизина, треонина, триптофана – при уремии это незаменимая аминокислота – и гистидина) и КА незаменимых аминокислот – кетовалина, кетолейцина, кетоизолейцина, в которых группа NH_2, свойственная всем аминокислотам, заменена на кетогруппу C=O. Метионин представлен гидроксианалогом. Пять аминокислот в этом препарате представляют кальциевые соли; каждая таблетка кетостерила содержит 50 мг кальция. КА не содержат азота, экскреция которого при уремии снижена.

В организме кетогруппа заменяется на группу NH_2 и КА трансформируются в полноценные аминокислоты, причем для образования новых NH_2 потребляется высвобождающийся в процессе метаболизма азот, что дополнительно разгружает азотвыделительную функцию почек. КА также способны непосредственно подавлять уреагенез за счет повышения активности специфической аминокислотной аминотрансферазы, делающей менее доступными для окислительного декарбоксилирования кетокислоты [113].

По данным B.Teplan и соавт., кетостерил снижает протеинурию, сохраняя тем самым функцию канальцев, и замедляет прогрессирование [145].

T.Goodship и соавт. установили, что при СКФ 10–5 мл/мин МБД (40 г/сут) способна поддерживать нейтральный или положительный азотистый баланс и контролировать токсичность, а при СКФ5 мл/мин аналогичным эффектом обладает диета с очень низким содержанием белка (20 г/сут) с применением ЭАК и КА, обеспечивающая более низкую продукцию мочевины и уменьшение метаболических сдвигов [65].

Процент биотрансформации КА в ЭАК обратно пропорционален белковой нагрузке и прямо зависит от калорийности диеты [102]. Специальные исследования, выполненные J.Arai и соавт., показали, что у больных с ХПН (СКФ 6,0–19,4 мл/мин), которым назначали МБД с одинаковым содержанием белка (0,6 г/кг), но разной калорийностью (25 и 40 ккал/кг), конверсия α-кетовалина в валин происходила существенно быстрее на фоне более калорийной диеты [14]. Кетовалин оказывает заметное влияние на метаболизм мочевины, снижая ее уровень в крови у крыс с уремией [93]. У последних α-кетоизокапроат (кетолейцин) в большей степени используется для синтеза аминокислот, чем у здоровых животных [150]. Лейцин при нормальной функции почек и кетоизолейцин при уремии подавляют деградацию белка в мышцах, позволяя поддерживать в условиях почечной недостаточности нейтральный азотистый баланс на фоне ограничения белка [122].

Помимо влияния на метаболизм азота, КА облегчают контроль гиперфосфатемии, снижая уровень в сыворотке неорганического фосфата без опасности развития гиперкальциемии и интоксикации алюминием. У здоровых испытуемых назначение КА вызывало уменьшение абсорбции фосфата в желудочно-кишечном тракте и повышение абсорбции кальция [139]. У больных с ХПН КА снижали в сыворотке уровень фосфора и паратгормона [138], в то время как содержание кальция и кальцитриола оставалось стабильным [10]. По данным M.Lafage и соавт., кетодиета, физиологическое потребление кальция и нативного витамина D способно при ХПН улучшать состояние скелета (у 4 из 17 наблюдавшихся больных исчез остеомалетический компонент, у 9 уменьшились проявления фиброзного остеита) [99]. Следует иметь в виду, что диета с очень низким потреблением белка (20–22 г/сут) содержит не более 7–9 мг фосфата, а кетостерил является достаточно активным фосфатсвязывающим агентом [17]. Аналогичной способностью обладают α-кетовалин, облегчающий течение вторичного гиперпаратиреоза. Считается, что именно фосфатснижающими свойствами кетостерила обусловлена его способность тормозить прогрессирование ХПН [52].

Благоприятное влияние МБД с применением ЭАК и КА оказывает на углеводный и липидный обмен.

У больных, получающих кетостерил, повышаются чувствительность

к инсулину и его клиренс, что сопровождается снижением гипергликемии, наблюдаемой у 50% пациентов с ХПН [9], однако это не усложняет контроль за содержанием сахара в крови даже у больных диабетом.

На фоне МБД (0,6 или 0,3 г/кг) уровень триглицеридов сыворотки остается стабильным [28] или снижается [108], уменьшается концентрация общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [40], в то время как содержание холестерина в липопротеинах высокой плотности несколько увеличивается [21]. Одновременно снижается уровень Lp(a) [124]. При сочетании МБД с кетостерилом снижение триглицеридов может достигать 50%, и одновременно уменьшается продукция свободных радикалов кислорода [146].

Коррекция липидных нарушений не только уменьшает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, но и замедляет прогрессирование ХПН, о чем свидетельствуют экспериментальные [74, 86] и клинические данные [64].

Выводы

1. В среднесрочной перспективе (в течение нескольких лет) МБД не истощает белковых резервов организма, не вызывает снижения в крови общего белка и альбумина и не оказывает отрицательного влияния на выживаемость во время ЗПТ.

2. Результаты подавляющего большинства исследований свидетельствуют о том, что как умеренное, так и существенное ограничение потребления белка (0,8–0,6 и 0,3 г/кг) с применением ЭАК и КА предпочтительнее неупорядоченного белкового питания, вызывающего неблагоприятные метаболические изменения, вынуждающие переводить больных на ЗПТ.

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

4. Клиническая практика свидетельствует о том, что МБД с применением ЭАК и КА эффективна в сравнительно небольших по объему исследованиях, в которых каждому больному уделяется необходимое внимание и осуществляется строгий контроль за потреблением белка и энергии, за показателями АД, минерального обмена и т.д.

5. Чтобы МБД (0,6 г/кг) не приводила к катаболизму собственных белков организма, больные должны потреблять не менее 35 ккал/кг в сутки [113]. Энергия необходима не только для всасывания в желудочно-кишечном тракте ЭАК и КА, но и для трансформации КА в организме в полноценные ЭАК [101].

6. МБД является одним из обязательных мероприятий нефропротективной стратегии, и ее применение требует грамотного выполнения, достаточной мотивации больных, четкого представления о достижимых результатах.

Литература

1. Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т. и др. Роль кетостерила в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. Нефрология. 2006; 1: 56–62.
2. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Тер. архив. 2000; 6: 9–14.
3. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. Нефрол. и диал. 2006; 1: 26–36.
4. Agus D, Mann R, Cohn D et al. Inhibitory role of dietary protein restriction on the development and expression of immune mediated antitubular basament membrano-induced tubulointerstitial nephritis in rats. J Clin Investig 1985; 76: 930–6.
5. Ambard L. Physiologie Normale et Phathologie des Reins. Paris: Masson et Cie, 1920.
6. Aparicio M, Potaux L, Precigout V et al. Hypertriglyceridemia and low-phosphorus, low-nitrogen diet in patient with chronic renal failure. Nephron 1987; 46: 335–6.
7. Aparicio M, Bouchet J, Gin H et al. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. Nephron 1988; 50: 288–91.
8. Aparicio M, Vincendeau Pb, Gin H et al. Effect of a low-protein diet on chemiluminescence production by leukocytes from uremic patients. Nephron 1988; 48: 315–8.
9. Aparicio M, Gin H, Potaux L et al. Effect of ketoacid diet on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. Kidney Int 1989; 36 (Suppl. 27): 231–5.
10. Aparicio M, Gin H, de Precigout V et al. Complaince with low protein diet by uremic patients: three years' experience. Contrib Nephrol 1990; 81: 71–8.
11. Aparicio M, Lafage MH, Combe C et al. Low-protein diet and renal osteodystrophy. Nephron 1991; 58: 250–2.
12. Aparicio M, Lafage MH, Combe C и др. Метаболические эффекты низкобелковой низкофосфорной диеты у больных с хронической почечной недостаточностью. Клин. фармакол. тер. 1996; 2: 15–8.
13. Avram M, Shreedhara R, Fein P et al. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. Am J Kidney Dis 2001; 37: S77–S80.
14. Arai J, Hara Y, Fukuda S et al. Metabolic conversion of a-keto valine to valine in patients with chronic renal failure. Clin Nephrol 1985; 23: 236–40.
15. Barrientos A, Arteaga J, Rodicio L et al. Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. Mineral Electrolyte Metab 1982; 7: 127–33.
16. Barsotti G, Morelli E, Guiducci A et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. Nephron 1982; 30: 310–3.
17. Barsotti G, Morelli E, Cupisti A et al. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controled trial. Kidney Int 1983; 24 (Suppl. 16): 278–84.
18. Barsotti G, Gaimnoni A, Morelli E et al. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. Clin Nephrol 1984; 21: 54–9.
19. Barsotti G, Cristofano C, Morelli E et al. Serum oxalis acid in uremia: effect of a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. Nephron 1984; 38: 54–6.
20. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E et al. Restoratoin of blood levels of testosterone in male uremics following a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. Contr Nephrol 1985; 49: 63–9.
21. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E et al. Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy. Clin Nephrol 1988; 29: 280–7.
22. Barsotti G, Moriconi L, Cupisti A et al. Protection of renal function and nutritional status in uraemic rats by means of a low-protein, low-phosphorus supplemented diet. Nephron 1988; 49: 197–202.
23. Beale L. Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. There nature and treatment. Philadelphia,-Lindsay and Blakiston, 1869.
24. Beddbu S, Samore M, Roberts M et al. Impact of initiation of dialysis on mortality. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2305–12.
25. Bending J, Dodds R, Keen H et al. Renal response to restriction protein intake in diabetic nephropathy. Diabetologia 1988; 37: 1641–6.
26. Bergesio F, Monzani G, Guasparini A et al. Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: the role of dietary treatment. Clin Nephrol 2005; 64: 103–12.
27. Berlyne G, Shaw A, Nilwarngkur S. Dietary treatment of chronic renal failure. Experience with modified Giovannetti diet. Nephron 1965; 2: 129–47.
28. Bernard S, Fongue D, Laville M, Zech P. Effects of low protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. Miner Electrolite Metab 1996; 22: 143–6.
29. Blumenkrantz M, Kopple JV. A cooperative dialysis study participants: incidence of nutritional abnormalities in uremic patients entering dialysis therapy. Kidney Int 1976; 10: 514.
30. Bonomini V, Felleti C, Scolary M, Stefani S. Benefits of early initiation of dialysis. Kidney Int 1985; 28 (Suppl. 17): S57–S59.
31. Bradford J. The results following partial nephrectomy and the influence of the kidney metabolism. J Physiol 1899; 23: 415.
32. 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.
33. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of renal disease. Kidney Int 1983; 23: 647–55.
34. Brenner B. Nephron adaptation to renal injuri or ablation. Am J Physiol 1985; 249: F324.
35. Chade A, Lerman A, Lerman L. Kidney in early atherosclerosis. Hypertension 2005; 45: 1042–9.
36. Chanutin A, Ferris E. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I Control diet. Arch Int Med 1936; 58: 60.
37. Chauveau Pb, Lebkiri B, Ployard F et al. Effect des cetoanalogues des acides amines essentials sur la progression de l'insuffience renale chronique avancee: etude prospective controlee. Nephrologie 1986; 4: 137–42.
38. Churchull D. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. Am J Kidney Dis 1997; 30: 899–906.
39. Ciardella F, Morelli E, Niosi F et al. Effect of a low-phosphorus, low nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues on serum triglycerides of chronic uremic patients. Nephron 1986; 42: 196–9.
40. Ciardella F, Morelli E, Cupisti et al. Metabolic effects of very low protein low phosphorus diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues in end-stage renal diseases. Contr Nephrol 1988; 65: 72–88.
41. Claris-Appiani A, Assael B, Tirelli A. Lack of glomerular hemodynamic stimulation after infusion of branched-chain amino acids. Kidney Int 1988; 33: 91–4.
42. Coben D, Dodds R, Viberti G. Effect protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. Br Med J 1987; 294: 795–8.
43. Coresh J, Walser M, Hill S. Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1379–85.
44. Corman B, Chami-Khazraji S, Schaeverbeke J, Michel J. Effect of feeding on glomerular filtration in conscious aging rats. Am J Physiol 1988; 255: F250–6.
45. Cupisti A, Carulli G, Polidori R et al. Superoxide anion prodution and dietary treatment in chronic renal failure. Nephron 1991; 57: 119–20.
46. Di Iorio B, Minutolo R, De Nicola L et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. Kidney Int 2003; 64: 1822–8.
47. El-Nahas A, Masters-Thomas A, Brady S et al. Selective of low protein diet in chronic renal diseases. Brit Med J 1984; 289: 1337–41.
48. Evanoff G, Thompson C, Brown J et al. The effect protein restriction on the progression diabetic nephropathy. A 12-month follow-up. Arch Int Med 1987; 147: 492–5.
49. Fera H. Fünf Spraches unter einem Hut. Berlin, Verlage für Volkstum, 1939.
50. Fioretti P, Melis G, Ciardella F et al. Parathyreoid function and pituitary-gonadal axis in male uremics; effects of dietary treatment and of maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 1986; 25: 155–8.
51. Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets delay end-stage renal disease in no-diabetic adults with chronic renal failure. Nephrol Dial Trasplant 2000; 15: 1986–92.

52. Frübling P, Kokot F, Schmicker R et al. Influence of keto acids on serum parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Clin Nephrol 1983; 20: 212–5.
53. Frübling P, Schmidt-Gayk H, Kokot F et al. Influence of vitamin D and keto acids (KA) on 1,25(OH)2D levels in patient with chronic renal failure. Vitamin D: Chem Biochem and Clin Update. Proc 6th workshop., Merano, 17–22 March. Berlin, 1985; 952–3.
54. Frübling P, Krupki F, Kokot F et al. What are the most impotant factors in the progression of renal failure? Kidney Int 1989; 36 (Suppl. 27): S106–9.
55. Garibotto Q, Russo R, Sifia A et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. Kidney Int 1994; 45: 1432–9.
56. Gin H, Aparicio M, Potaux L et al. Low-protein and low phosphorus diet in patients with chronic renal failure: influence on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. Metabolism 1987; 36: 1080–5.
57. Gin H, Aparicio M, Potaux L et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. Nephron 1991; 57: 411–5.
58. Gin H, Combe C, Rigallean V et al. Effects of low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. Am J Clin Nutr 1994; 59: 663–6.
59. Giordano C. The use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremia subjects. J Lab Clin Med 1963; 62: 231.
60. Giovanetti S, Maggiore Q. A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. Lancet 1964; 1: 1000–3.
61. Giovanetti S. Unwanted side effects of nutritional therapy for patients with chronic renal failure. In book: Nutritional treatment of chronic renal failure. Kluwer. Oxford, 1989.
62. Glasser R, Velosa J, Michael A. Experimental model of focal sclerosis. Lab Investing 1977; 36: 519–26.
63. Grabam K, Reaich D, Channon S et al. Correction acidosis in CAPD descrease whole body protein degradation. Kidney Int 1996; 49: 1396–400.
64. Grützmacher P, März W, Peschke B et al. Lipoproteins and apolipoproteins during progression of chronic renal disease. Nephron 1988; 50: 103–11.
65. Goodship T, Mitch W, Hoerr et al. Adaption to low protein diets in renal failure: turnover and nitrogen balance. J Am Soc Nephrol 1990; 3: 66–75.
66. Haeberie K. Physiological aspects of low protein diet therapy. Blood Purif 1989; 7: 32–42.
67. Hakim R, Lazarus J. Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 596–9.
68. Halliburton J, Thomson R. Clinical aspects of compensatory renal hypertrophy. Cancer Res 1965; 25: 1882–7.
69. Hansen H, Tauber-Lassen B, Jensen B et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 2002; 62: 220–8.
70. Hara Y, May R, Kelly R, Mitch W. Acidosis, not azotemia stimulates branched= chain amino acid catabolism in uremic rats. Kidney Int 1987; 32: 808–14.
71. Harris D, Chan L, Schrier R. Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. Am J Physiol 1988; 254: F267–76.
72. Haut L, Alfrey A, Guggenheim S et al. Renal toxicity of phosphate in rats. Kidney Int 1980; 17: 722–31.
73. Heidland A, Kult J. Long-term effects of essential amino acid supplemention in patients on regular dialysis treatment. Clin Nephrol 1975; 3: 235–9.
74. Heifets M, Morrissey J, Purkerson M et al. Effect of dietary lipids on renal function in rats with subtotal nephrectomy. Kidney Int 1989; 35: 40–7.
75. Hirschberg R, Cohen A, Kopple J. Effects of keto acid supplements on renal function and histology in azotemic rats fed heigh-protein diets. Am J Nephrol 1988; 8: 50–5.
76. Ibels L, Alfrey A, Haut L et al. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. N Engl J Med 1978; 298: 122–6.
77. Ible B, Becker G, Whitworth J, Charlwood R, Kincaid-Smith P. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. N Engl J Med 1989; 321: 1773–7.
78. Ikizler T, Green J, Wingard R et al. Spontaneous dietary intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1386–91.
79. Ikizler T, Pupim L, Bronilette J et al. Hemodialysis stimulate muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. Am Physiol Endocrinol Metab 2002; 282: E107–16.
80. Ingale A, Ingale F, Kulkarni H. Unexpected rise in GFR in a patient of chronic kidney disease with single functioning kidney following keto-diet: a case report. Am J Nephrol 2004; 24: 61.
81. Ishikava I, Purkerson M, Klahr S et al. Mechanism of reduced glomerular filtration rats in chronic malnutrition. J Clin Investig 1980; 65: 982–8.
82. Ishikava I, Purkerson M, Yates J, Klahr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. Am J Physiol 1985; 249: F54–7.
83. Jones M, Kopple J. Valine metabolism in normal and chronically uremic man. Am J Clin Nutr 1978; 31: 1660–4.
84. Jungers P, Chauveau Pb, Ployard F et al. Comparision of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. Kidney Int 1987; 32 (suppl. 22): S67–S71.
85. Kaysen G. Hyperlipidemia of chronic renal failure. Blood Purif 1994; 12: 60–7.
86. Kasiske B, Lakatna J, Ma J, Louis T. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kidney Dis 1998; 31: 954–61.
87. Keane W, Kasiske B, O'Donell M. Hyperlipidemia and the progression of renal disease. Am J Clin Nutr 1988; 47: 157–60.
88. Keane W, Kasiske B, O'Donell M. Lipids and progressive glomerulosclerosis. Am J Nephrol 1988; 8: 261–81.
89. Kenner Cb, Evan A, Bromgren Pb et al. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephroctomized rats. Kidney Int 1985; 27: 739–50.
90. King A, Levey A. Dietary proteins and renal function. JASN 1993; 3: 1723–37.
91. Klahr S, Tripathy K. Evaluation of renal fuction in malnutrition. Arch Int Med 1966; 118: 322–5.
92. Klahr S, Levey A, Beck G et al. The effects of dietary protein restricton and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 1994; 330: 877–84.
93. Kleinknecht C, Laounari D, Thorel D et al. Protein diet and uremic toxicity: muth or reality? Kidney Int 1987; 32 (Suppl. 22): 62–6.
94. Kopple J, Coburn J, Metabolic studies of low protein diets in uremia: I. Nitrogen and potassium. Medicine 1973; 52: 583–95.
95. Kopple J, Swendseid M. Protein and aminoacid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis. Kidney Int 1975; 7: S64–72.
96. Kopple J, Monteon F, Shaib J. Effects of energy intake on nitrogen metabolism in nondialysed patients with chronic renal failure. Kidney Int 1986; 22: 48–53.
97. Kopple J, Levey A, Greene T et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease study. Kidney Int 1997; 52: 778–9.
98. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal desease. Am J Kidney Dis 1996; 27: 1–25.
99. Lafage MH, Combe Ch, Fournier A, Aparicio M. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. Kidney Int 1992; 42: 1217–25.
100. Laouari D, Kleinknecht C, Habib R et al. The roles of phosphorus deficiency and low food intake in the preservation of renal function in uraemic rats. Experientia 1982; 38 (6): 681–2.
101. Laouari D, Kleinknecht C, Broyer M. Utilisation des keto-analoges d'acides amines dans l'insuffisance renale chronique. Nephrologie 1986; 7: 133–7.
102. Laouari D, Rocchiccioli F, Dodu C et al. Conversion of two branched-chain a-ketoanalogs in normal and uremic rats. Kidney Int 1987; 32 (Suppl. 22): S186–90.
103. Lim V, Kopple J. Protein metabolism in patients with chronic renal failure. Role of uremia and dialysis. Kidney Int 2000; 58: 1–10.
104. Lindenau K, Kokot F, Fr?bling T. Supression of parathyroid hormone by therapy with a mixture of keto analogues/amino acidis in hemodialysis patient. Nephron 1986; 43: 84–6.
105. Lindenau K, Abendroth K, Kokot F et al. Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy. Nephron 1990; 55: 113–35.
106. Locatelli F, Marselli D, Ponti R et al. Effect of low protein diet on the progression of adult dominant polycystic kidney disease. Seminar on cystic renal disease. Milano 1989; 47–52.
107. Locatelli F, Alberti D, Graziani G et al. Prospective, randomised, multicentre trail of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Lancet 1991; 337: 1299–304.
108. Loschiavo C, Ferrari S, Panebianco R et al. Effect of protein-restricted diet on serum lipids and atherosclerosis risk factors in patients with chronic renal failure. Clin Nephrol 1988; 29: 113–8.
109. Lucas PA, Brown RC, Woodbead JS et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormon in advanced chronic renal failure: effects of simultaneous protein and phosphorus restriction. Clin Nephrol 1986; 25: 7–10.
110. Lucas Pb, Meadows J, Roberts D et al. The risk and benefits of a low protein-essential amino acid-keto acid diet. Kidney Int 1986; 29: 995–1003.
111. Lumlertgul D, Bruke T, Gillum D et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. Kidney Int 1986; 29: 658–66.
112. Maroni B. Protein restriction and malnutrition in renal disease: fact of fiction? Miner Electrolyte Metab 1997; 23: 225–8.
113. Maroni B, Staffeld C, Young V et al. How is lean body mass concerved with the very low protein regimen? Miner Electrolyte Metab 1996; 22: 54–7.
114. Maroni B. Impact of chronic renal failure on nitrogen metabolism. Miner Electrolyte Metab 1998; 24: 34–40.
115. Maschio G, Oldriggi L, Tessitore N et al. Effects of dietary protein and phospborus restriction on the progression of early renal failure. Kidney Int 1982; 22: 371–6.
116. Masud T, Young V, Charman T et al. Adaptive responses to very low protein diets: the first comparision of keto-acids to essential amino acids. Kidney Int 1994; 45: 1182–92.
117. Mauer S, Steffer M, Asar S et al. The effects of Golblatt hypertension on the development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. Diabetes 1978; 27: 738–44.
118. May R, Hara Y, Kelly R et al. Branched chain amino acid metabolism in rat muscle: Abnormal regulation in acidosis. Am J Physiol 1987; 252: E712–8.
119. Meisinger E, Strauch M. Controlled trial of two ketoacid supplements on renal function, nutritional status and bone metabolism in uremic patients. Kidney Int 1987; 32 (Suppl. 22): S170–3.
120. Mitch W, Walser M, Sapir D. Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its keto-analogue, alpha-ketoisocaproate in fasting obese man. J Clin Investing 1981; 67: 553–62.
121. Mitch W, Steinman T, Walser M. The effect of protein restriction plus ketoacids on progression of chronic renal failure. Clin Res 1983; 31: 437.
122. Mitch W, Clark A. Specifity of the effect of leucini and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. Biochem J 1984; 222: 579–86.
123. Mitch W. Dietary protein restriction and progressive renal insufficiency. Am J Kidney Dis 1997; 30 (2): 297–300.
124. Monzani G, Bergegio F, Ciuti R et al. Lp(a) levels: effects of progressive chronic renal falure and dietary management. J Nephrol 1997; 10: 41–5.
125. Nanra R, Kelson K. Chronic renal failure (CRF) diet withbout amino acid (AA) supplements in progressive renal disease: a controlled trial. Kidney Int 1989; 35: 737.
126. Nath K, Hostetter M, Hostetter T. Ammonia-complement interaction in the pathogenesis progressive renal injury. Kidney Int 1989; 36 (Suppl. 27): S52–4.
127. Nelson P, Shankland S. Therapeutics in renal disease: the road abead for antiproliferaferative targets. Nephron 2006; 103: e6–e15.
128. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis 2000; 35 (Suppl. 2): 60–1.
129. Obrador G, Arora P, Kausz et al. Pre-end stage disease care in the United States: a state of disrepair. J Am Soc Nephrol 1998; 9: S44–54.
130. Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E et al. Progression of renal failure in patients with renal diseases of diverse etiology on protein-restricted diet. Kidney Int 1985; 27: 553–7.
131. Paradodoyaunakis N, Stefanides C, Patricarea A at al. The effect of calcium carbonate administration on nitrogen metabolism in patients on hemodialysis. Proc EDTA 1985; 22: 83–7.
132. Pedrini M, Levey A, Lau J et al. The effect dietary restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. Ann Intern Med 1996; 124: 627–32.
133. Peuchant E, Delmas-Beauvieux M, Dubourg L et al. Antioxidant effects of supplemented very low protein diet in chronic renal failure. Free Radical Biol Med 1997; 22: 313–20.
134. Prakash S, Pande D, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate effecacy to ketodiet in predialytic chronic renal failure. J Renal Nutr 2004; 14: 86–96.
135. Rose W. Amino acid requirements in man. Fed Proc 1949; 8: 546–2.
136. Rosman J, Meijer S, Sluiter W et al Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. Lancet 1984; II: 1291–5.
137. Rosman J, ter Wee P. Relationship between proteinuria and response to low protein diets early in chronic renal failure. Blood Purif 1989; 7: 52–7.
138. Schaefer K, Herrath D, Asmus G et al. The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patient with chronic uremia. Clin Nephrol 1988; 30 (2): 93–6.
139. Schaefer K, Erley C, von Herrath D, Stein G. Calcium salts of ketoacid as a new treatment strategy for uremic hyperphosphatemia. Kidney Int 1989; 36 (Suppl. 27): S136–9.
140. Seifart G, Ensminger A, Scholz R. Increase in body mass during long term bicarbonate dialysis. Kidney Int 1987; 31 (Suppl. 22): 174–7.
141. Seyer-Hansen, Hansen J, Gundersen H. Renal hypertrophy in experimental diabetes: a morphometric study. Diabetologia 1980; 18: 501–5.
142. Smadel J, Farr L. The effect of diet on the pathological changes in rats with nephrotoxic nephritis. Am J Physiol 1939; 13: 199–221.

143. Steffes M, Brown D, Maucr S. Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. Diabetes 1978; 27: 35–41.
144. Teoduoru C, Saifer A, Frankel H. Conditioning factors influence evolution of experimentul glomerulonephritis in rabbits. Am J Physiol 1954; 193: 457–60.
145. Teplan B, Schück O, Horanova M, Skibova J. Effect of ketoacid-amino supplement on the metabolism and renal elimination of branched chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on low protein diet. Wien Klin Wschr 2000; 112: 876–81.
146. Teplan B, Schück O, Votrula M et al. Metabolic effects of keto acid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low protein diet and recombinant human erythropoietin-randomized controlled trial. Wien Klin Wschr 2001; 113: 661–9.
147. Tom K Young V, Charman T et al. Long-term adaptive responses to low protein diet in chronic renal failure. Am J Physiol 1995; 268: F668–77.
148. Traynor J, Simpson K, Geddes C et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2125–32.
149. Trevino-Bessera A, Lopez J, Alanis L. Ketoanalogues and a very-low-protein diet diminism serum cholesterol in predialysis patients. Dialy Transplant 2002; 31: 25–6.
150. Tungsanga K, Kang Cb, Walser M. Utilisation of alpha-ketoisocaproate for protein synthesis in uremic rats. Kidney Int 1986; 30: 891–4.
151. United States Renal Date System: The USRDS: Morbidity and Mortality Study Wave 2. Am J Kidney Dis 1997; 30 (Suppl. 1): S67–8.
152. Venderly B, Chauveau P, Barthe N et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet. Kidney Int 2003; 63: 1491–8.
153. Verberckmoes R, Van Rerterghem Y. Can the effects of protein restriction on the progression of renal failure also be achieved by pharmacological means? Blood Purif 1989; 7: 58–60.
154. Volhard F. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit). Handbuch der inneren Medezin, Berlin, Springer, 1918; S. 1149–72.
155. Walker W, Gimenez L, Tew W et al. Prevention of phosphate induced progression of experimental uremia by 3-phosphocitric acid. Proc. 5-th Int. Workshop "Phosphate and other Miner". London 1982; 157–66.
156. Walser M, La France D, Ward L, Van Duym M. Progression of chronic renal failure in patients given ketoacids following amino acid. Kidney Int 1987; 32: 123–8.
157. Walser M. Dietary proteins and their relationship to kidney disease. Dietary proteins in health and disease 1992; 168–78.
158. Walser M. Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis? Kidney Int 1993; 44: 1139–44.
159. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 110–6.
160. Walser M, Mitch W, Maroni B et al. Should protein intake be restricted in predialysis patients? Kidney Int 1999; 55: 771–7.
161. Walser M. In there a role for protein restriction in the treatment of chronic renal failure? Blood Purif 2000; 18: 304–12.
162. Walter F, Addis T. Organ work and organ weight. J Exp Med 1939; 69: 467–83.
163. Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronical uremia. Kidney Int 1991; 40: 779–86.
164. Wiserman M, Bogneetti E, Dodds R et al. Changes in renal failure in response to protein restriction diet in type 1 (insulin dependent) diabetic patients. Diabetologia 1987; 30: 154–9.
165. Yong G, Keogh J, Parsons F. Plasma amino acids and protein levels in chronic renal failure and changes caused by oral supplemention of essential amino acid. Clin Chim Acta 1975; 61: 205–13.
166. Yoshida Y, Fogo A, Ichicava I. Glomerular hypertrophy has a great impact on glomerular sclerosis than adaptive hyperperfusion in remnant nephrons. Kidney Int 1988; 33: 327.
167. Zakar G. The effect of keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular dialysis therapy: the Hungarian ketosteril cohort study. Wien Klin Wschr 2001; 113: 688–94.
168. Zatz R, Meyer T, Rennke H, Brenner B. Predominance of hemodynamic rather than methabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 5963–7.

Индекс лекарственных препаратов:
Комбинированный препарат: Кетостерил (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ)

Особенности лечения анемии на преддиализных стадиях хронической болезни почек

Ю.С.Милованов
Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева ММА им. И.М.Сеченова

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) главным образом из-за утраты почек способности секретировать достаточное для стимуляции кроветворения количество эритропоэтина. Анемия может развиваться при ХБП задолго до терминальной стадии ХБП (стадия V, диализ) и затем углубляться по мере ее прогрессирования, так как сморщивание почек ведет к падению синтеза гормона роста эритроцитов – эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона [1, 2]. Снижение продукции эритропоэтина – наиболее важная причина анемии у больных ХБП с нарушением функции почек, другие факторы (укорочение жизни эритроцитов, тромбоцитарная дисфункция, обусловливающая кровоточивость, действие уремических токсинов на эритроциты, снижение уровня железа из-за неадекватного всасывания в кишечнике и гемодиализных кровопотерь, удаление при программном гемодиализе – ГД – фолиевой кислоты, индуцированный паратгормоном остеофиброз) имеют дополнительное значение [1, 3]. При развитии почечной недостаточности нарушается свойственная здоровым людям обратная линейная зависимость между уровнем плазменного эритропоэтина и концентрацией гемоглобина. В результате синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии. Развивается неэффективный эритропоэз, сопровождающийся внутрикостно-мозговым гемолизом, сокращением средней продолжительности жизни эритроцитов [1].

Выраженность и длительность почечной анемии при ХБП во многом определяют тяжесть астенического синдрома у больных, степень переносимости ими физической нагрузки, снижение эффективности умственной деятельности, чувствительность к инфекциям и увеличивает опасность постгемотрансфузионного гемохроматоза [1, 3, 4].

Особенно велик вклад анемии в прогрессирование эксцентрической формы гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), обнаруживаемой у 45–55% больных, поступающих на лечение программным ГД и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). Выраженность ГЛЖ, определяющая степень риска летального исхода, на ГД и на ПАПД обратно пропорциональна уровню гемоглобина крови. При далеко зашедшей ГЛЖ летальность увеличена в 4 раза, риск острого инфаркта миокарда – в 3–6 раз, риск развития острой левожелудочковой недостаточности и тяжелых нарушений ритма – в 4 раза [1, 5, 6].

Ранняя, на додиализных стадиях ХБП, коррекция анемии препаратами эритропоэтина и железа улучшает качество жизни и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП при последующем лечении программным ГД [1, 7].

Обнаружен разносторонний стимулирующий эффект препаратов эритропоэтина на пролиферацию эритроидных клеток, их созревание, скорость синтеза глобина, порфиринов, а также на утилизацию железа, скорость выхода ретикулоцитов из костного мозга в кровь и превращение их в зрелые эритро-