

Значение малобелковой диеты и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в контроле над карбамилацией белков и токсическими эффектами мочевины при хронической болезни почек

Н.А. Михайлова✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, развитию которых способствуют как традиционные факторы риска (характерные для общей популяции), так и нетрадиционные (специфичные для пациентов с ХБП). К числу таких факторов относятся уремические токсины, для которых установлена причинно-следственная взаимосвязь с конкретными патологическими процессами у пациентов с ХБП, в том числе с формированием сосудистой дисфункции и ускоренным прогрессированием атеросклероза. Мочевина долгое время рассматривалась не в качестве уремического токсина, а как маркер метаболического дисбаланса или эффективности диализа (Kt/V) у пациентов с ХБП. В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных изучению токсических эффектов мочевины с развитием токсико-уремических осложнений и фенотипа преждевременного старения, распространенного при ХБП. Установлено, что повышение уровней мочевины при уремическом синдроме вызывает повреждение эпителиального барьера кишечника с транслокацией бактериальных токсинов в кровоток и развитием системного воспаления, провоцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также эндотелиальную дисфункцию, что напрямую способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений. Опосредованные эффекты повышенного содержания мочевины связаны с реакциями карбамилации, когда изоциановая кислота (продукт катаболизма мочевины) изменяет структуру и функцию белков в организме. Карбамилация белков у пациентов с ХБП связано с развитием фиброза почек, атеросклероза и анемии. Таким образом, мочевина сегодня рассматривается в качестве важного негативного агента в патогенезе осложнений при ХБП. Исследования, посвященные изучению малобелковой диеты с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в целях минимизации накопления мочевины и других уремических токсинов, демонстрируют клиническую пользу такого вмешательства в плане замедления прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: уремические токсины, мочевина, карбамилация белков, малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в контроле над карбамилацией белков и токсическими эффектами мочевины при хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (6): 729–735. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200915

REVIEW

The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease

Nataliia A. Mikhailova✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by high mortality from cardiovascular diseases, the development of which is facilitated by traditional risk factors (typical for the general population) and by nontraditional ones (specific to patients with CKD) as well. These factors include also uremic toxins, for which a causal relationship has been established with specific pathological processes in patients with CKD, comprising the development of vascular dysfunction and accelerated progression of atherosclerosis. Urea has long been considered not as a uremic toxin, but as a marker of metabolic imbalance or dialysis efficiency (Kt/V) in CKD patients. In recent years, more and more publications have appeared on the study of the toxic effects of urea with the development of toxic-uremic complications and the phenotype of premature aging, common in CKD. It was found that an increase in urea levels in uremic syndrome causes damage to the intestinal epithelial barrier with translocation of bacterial toxins into the bloodstream and the development of systemic inflammation, provokes apoptosis of vascular smooth muscle cells, as well as endothelial dysfunction, which directly contributes to the development of cardiovascular complications. The indirect effects of increased urea levels are associated with carbamylation reactions, when isocyanic acid (a product of urea catabolism) changes the structure and function of proteins in the body. Carbamylation of proteins in CKD patients is associated with the development of renal fibrosis, atherosclerosis and anemia. Thus, urea is now regarded as an important negative agent in the pathogenesis of complications in CKD. Studies on a low-protein diet with using ketoanalogues of essential amino acids to minimize the accumulation of urea and other uremic toxins demonstrate the clinical benefit of such an intervention in slowing the progression of CKD and the development of cardiovascular complications.

Keywords: uremic toxins, urea, protein carbamylation, low protein diet, ketoanalogues of amino acids, chronic kidney disease

For citation: Mikhailova NA. The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021; 93 (6): 729–735.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200915

Информация об авторе / Information about the author

✉ Михайлова Наталья Алексеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. нефрологии и гемодиализа. Тел: +7(916)808-85-43; e-mail: natmikhailova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5819-4360

✉ Nataliia A. Mikhailova. E-mail: natmikhailova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5819-4360

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, которая не может быть полностью объяснена только традиционными (сахарный диабет, курение, дислипидемия и артериальная гипертензия) факторами риска [1].

Нетрадиционные уремические факторы риска сосудистой дисфункции и кальцификации включают хронический окислительный стресс, воспаление, гиперфосфатемию, дисбаланс паратиреоидного гормона и витамина D, анемию, дефицит эндогенных ингибиторов кальцификации, развитие уремического синдрома.

Уремический синдром представляет сложную клиническую картину, вызывая множество осложнений и высокую раннюю смертность. Эта картина в значительной степени определяется задержкой метаболитов и пептидов, которые при сохранной функции выводятся почками. Поскольку эти растворенные вещества оказывают негативное биологическое/биохимическое воздействие, их называют уремическими токсинами. Существуют несколько классификаций уремических токсинов. Чаще всего используют классификацию, основанную на физико-химических характеристиках: низкомолекулярные – к ним относятся мочевины, фосфаты и другие, связанные с белками – п-крезол и индоксилсульфат, и средние молекулы (пептидные соединения). При их накоплении развиваются метаболические нарушения, участвующие в формировании воспаления [2, 3] и атеросклероза [4]. По мере прогрессирования ХБП происходит постоянное накопление уремических токсинов, которые могут играть важную роль в формировании сосудистой дисфункции и ускоренном прогрессировании атеросклероза [5–7].

Известно, что именно уремические токсины способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, формируя нетрадиционные факторы риска, которые включают развитие хронического воспаления, окислительного стресса, белково-энергетической недостаточности, нарушений костно-минерального обмена и дефицита ингибиторов эндогенной кальцификации [2–4].

Мочевина (молекулярная масса 60 Да) является конечным низкомолекулярным продуктом метаболизма белков и аминокислот, хорошо зарекомендовавшим себя в качестве суррогатного маркера при оценке функции почек, потребления белка и адекватности диализа [5]. При этом было много споров о том, действительно ли мочевины обладают патогенной активностью. Результаты проведенных ранее исследований, посвященных эффектам острой инфузии мочевины, продемонстрировали высокий уровень переносимости мочевины при достижении ее концентраций в 8–10 раз выше нормальных значений.

Первые эксперименты по изучению влияния острой инфузии мочевины животным выполнены Вокленом и Сегаласом (1822 г.), а затем Трейтцем (1859 г.) и Суардом (1870 г.) [6]. Авторы не выявили никакой токсичности, поскольку применялись низкие дозы мочевины у животных с сохранной функцией почек.

В 1970-х годах W. Johnson и соавт. [7] добавляли мочевины в диализат у 3 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, и пришли к выводу, что концентрации в крови ниже 140 мг/дл нетоксичны. Когда уровень мочевины в сыворотке быстро увеличился выше 170 мг/дл, появлялись легкие симптомы интоксикации, такие как головная боль и вялость; умеренная симптоматика наблюдалась при концентрациях мочевины выше 280 мг/дл [8], соответствующих значениям, в 10 раз превышающим нормальные уровни.

Результаты клинических исследований, посвященных изучению адекватности диализа в терминальной стадии ХБП, также интерпретировались в качестве косвенных доказательств отсутствия токсичности мочевины [8, 9].

В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных изучению токсических эффектов мочевины *in vitro* и *in vivo* и их повреждающего влияния на органы и ткани с последующим развитием токсико-уремических осложнений ХБП [10]. Результаты таких исследований демонстрируют как прямую, так и косвенную токсичность мочевины, которая, вероятно, способствует развитию фенотипа преждевременного старения, распространенного при ХБП.

Мочевина вызывает развитие апоптоза гладкомышечных клеток сосудов, а также эндотелиальную дисфункцию, что напрямую способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Кроме того, мочевины стимулирует окислительный стресс и дисфункцию адипоцитов, что вносит вклад в патогенез инсулинорезистентности (ИР).

Наконец, изучены широко распространенные опосредованные эффекты повышенного содержания мочевины, связанные с реакциями карбамилрования, когда изоциановая кислота (продукт катаболизма мочевины) изменяет структуру и функцию белков в организме. Карбамилрование белков у пациентов с ХБП связано с процессами фиброза в почках, атеросклерозом и анемией.

Повышенные уровни мочевины в концентрациях, обычно встречающихся у пациентов с уремией, нарушают целостность эпителиального барьера кишечника, что приводит к транслокации бактериальных токсинов в кровотоки и усугублению системного воспаления.

Таким образом, мочевины сегодня рассматриваются в качестве важного негативного агента в патогенезе осложнений ХБП. Исследования, посвященные изучению малобелковой диеты (МБД) с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в целях минимизации накопления мочевины и других уремических токсинов, демонстрируют клиническую пользу такого вмешательства в плане замедления прогрессирования ХБП и развития ССО.

Мочевина – «новый» уремический токсин

Сегодня накоплены многочисленные данные о повреждающем действии мочевины у пациентов с ХБП. По мнению нефрологов, в настоящее время следует отказаться от представления о том, что мочевины безвредны и являются только биомаркером функции почек; скорее это полноценный уремический токсин с множеством патофизиологических ролей, который способствует формированию фенотипа ускоренного старения, наблюдаемого при ХБП [10].

В настоящее время хорошо изучены прямые токсические эффекты мочевины, связанные со способностью индуцировать развитие системного воспаления, кальцификации сосудов, дисфункции адипоцитов с развитием ИР, апоптоза гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальной дисфункции, нарушения барьерной функции кишечника и состава микробиоты кишечника с последующим повышением образования уремических токсинов и их транслокации в кровотоки (**рис. 1**) [11–14].

Недавние исследования продемонстрировали прямую токсичность мочевины в отношении гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток. Экспозиция культуры гладкомышечных клеток аорты человека с 20 мМ (56 мг/дл) мочевины индуцирует экспрессию BAD (В-клеточная лимфома 2 – BCL2 – ассоциированный промотер смерти), проапоптотического члена семейства BCL2 [14]. Совместное воздействие на клетки мочевины и 7-кетох-



Примечание. Сердечно-сосудистая система: повышенный уровень мочевины вызывает апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, что может способствовать кальцификации сосудов. Мочевина также стимулирует выработку активных форм кислорода эндотелиальными клетками, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Карбамилрование ЛПНП снижает их распознавание рецепторами ЛПНП, но увеличивает захват рецепторами макрофагов-скавенджеров класса А, ускоряя развитие атеросклероза.

Почки: установлено, что карбамилрованный альбумин вызывает интерстициальный фиброз.

ЖКТ (желудочно-кишечный тракт): диффузия мочевины в просвет кишечника вызывает разрушение плотных контактов эпителия за счет продукции гидроксида аммония и способствует возникновению местного воспаления. Мочевина и другие метаболитические токсины, а также диета с низким содержанием клетчатки при ХБП изменяют микробиом кишечника, уменьшая пул полезных бактерий и увеличивая колонии патогенных бактерий, продуцирующих уремические токсины, такие как индоксилсульфат. Бактериальные фрагменты и уремические токсины перемещаются через порозную стенку кишечника в кровоток, вызывая системное воспаление.

Кровь: карбамилрование эритропоэтина снижает его способность стимулировать продукцию эритроцитов, способствуя развитию анемии при ХБП.

Эндокринная система: мочевина вызывает продукцию активных форм кислорода в адипоцитах и участвует в развитии ИР.

Рис. 1. Токсические эффекты мочевины в различных системах органов: прямые (белые прямоугольники) и опосредованные (затемненные прямоугольники).

Fig. 1. Toxic effects of urea in various organ systems: direct (white rectangles) and indirect (shaded rectangles).

лестерина, продукта окисления холестерина, обладающего высокой проапоптотической активностью, приводило к дальнейшему увеличению патологической вакуолизации и апоптоза [15]. Таким образом, опосредованная мочевиной сенсбилизация клеток к проапоптотическим воздействиям окислительного стресса, вызванного, например, окисленным холестерином, может способствовать развитию апоптоза, наблюдаемого в артериальной стенке у пациентов с ХБП [16].

Апоптоз, в свою очередь, связан с кальцинозом меди, последующим снижением эластичности артерий и развитием артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [4].

Эндотелиальная дисфункция – независимый предиктор последующих ССО – появляется на ранних стадиях ХБП. У пациентов с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации определяются повышение уровней диеновых конъюгатов и гидропероксида липидов, снижение общей

антиоксидантной активности сыворотки по сравнению с контрольной группой [17].

Кроме того, мочевина может проявлять непрямую токсичность через реакции карбамилрования, которые изменяют функцию ферментов, гормонов и других белков (см. рис. 1) [18, 19].

Мочевина в организме самопроизвольно диссоциирует на ионы аммония и цианат [18], который быстро превращается в изоциановую кислоту, являющуюся реактивным электрофилом с высоким сродством к нуклеофильным группам, таким как первичные амины (рис. 2) [20]. Физиологическая концентрация изоциановой кислоты у человека составляет около 45 нмоль/л. У пациентов на поздних стадиях ХБП ее уровень может достигать 140 нмоль/л [20]. Карбамилрование белков изменяет их заряд, тем самым влияя на их структуру и функции. Этот процесс является частью нормального старения молекул белков у млекопитающих и

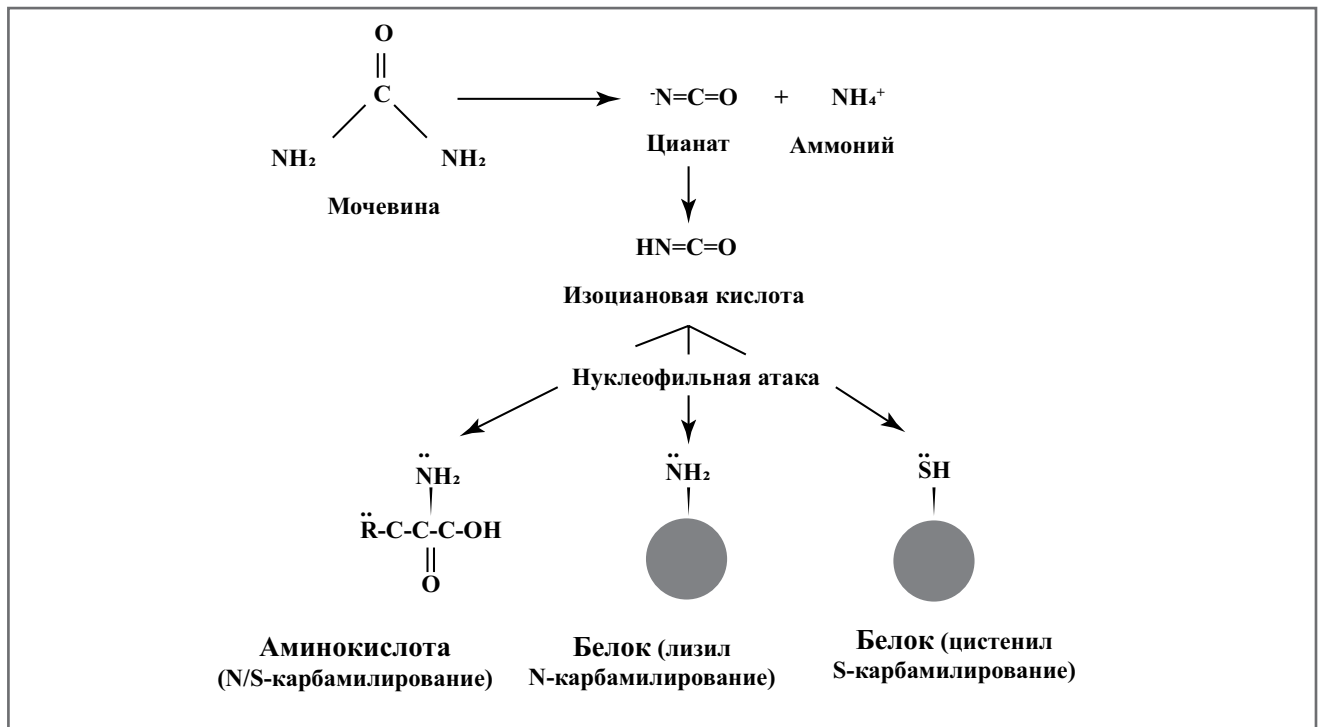


Рис. 2. Реакции карбамилрования, развивающиеся у пациентов с ХБП [20].

Fig. 2. Carbamylation reactions in patients with chronic kidney disease [20].

ассоциирован с формированием катаракты [21] и снижением активности гормонов эритропоэтина [22] и инсулина [23].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* (экспериментальные и клинические) показывают, что карбамилрование может индуцировать развитие атеросклероза, кальцификации и тромбоза сосудов посредством модификации липопротеинов [24], коллагена [25], фибрина [26], митохондриальных белков [27], протеогликанов и фибронектина [28].

Накапливаются данные о влиянии карбамилрования на риск развития ССО и смерти. В исследованиях с участием 1000 человек без ХБП, перенесших стентирование коронарных артерий, повышенный уровень гомотитрулина (маркера карбамилрования белков плазмы) являлся независимым предиктором высокого риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и смерти [25–29]. Карбамилрование белков плазмы является признаком старения белков, и, соответственно, тканей организма. Усиление процессов карбамилрования приводит к преждевременному старению организма [30]. Так же уровень карбамилрованного альбумина плазмы связан с повышенным риском смерти у 187 пациентов в исследовании ArMORR (Accelerated Mortality on Renal Replacement) и у 1161 пациента с ТХБП и сахарным диабетом из когорты 4D [31, 32]. A. Berg и соавт. (2013 г.) показали, что уровни карбамилрованного сывороточного альбумина коррелировали с усредненными по времени концентрациями мочевины в крови и считались более надежным предиктором летальности в течение первого года после начала программного гемодиализа, чем Kt/V или коэффициент снижения мочевины [32].

В 2013 г. 2 группы исследователей независимо и одновременно сообщили о связи между риском смерти от любых причин и повышенным уровнем карбамилрования белков у пациентов, находящихся на гемодиализе. Примечательно, что исследовательские группы были полностью независимыми, использовали разные показатели нагрузки карба-

мирования (карбамилрованный альбумин и связанный с белком гомотитрулин) и изучили в общей сложности 3 отдельных когорты пациентов на гемодиализе (получавших острый диализ, хронический диализ и диализные пациенты с сахарным диабетом). Даже после корректировки соответствующих ковариант в каждой из этих когорт нагрузка карбамилрования оказалась независимым фактором риска смерти в период наблюдения от 1 до 5 лет [32, 33].

Мочевина легко диффундирует через мембраны благодаря небольшому размеру молекул и хорошему распределению в водной среде организма. Учитывая ее повсеместное распространение во всех тканях, потенциальные результирующие эффекты воздействия мочевины касаются многих органов. Распространенность карбамилрования белков в различных системах органов продемонстрирована на моделях мышей с ХБП и без [34]. Уровни карбамилрования определялись в различных тканях, включая аорту, почки, кости, кожу, печень и сердце. По сравнению с контрольными мышами, у нефрэктомированных мышей отмечалось 2-кратное увеличение степени карбамилрования в течение 20 нед во всех упомянутых тканях [34].

Фиброз почек может быть частично обусловлен карбамилрованием в мезангиальных клетках почек. Внутривенное введение карбамилрованного альбумина в условиях эксперимента вызывает развитие перитубулярного фиброза почек путем индукции NF-κB, трансформирующего фактора роста β (TGF-β), эпидермального фактора роста (EGF) и эндотелина-1 канальцевыми клетками [35].

Атеросклероз усиливается в присутствии карбамилрованных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток; карбамилрование ЛПНП снижает их распознавание рецептором ЛПНП, но увеличивает захват рецепторами макрофагов-сквенджеров класса А [36–38]. Карбамилрованные ЛПНП также увеличивают адгезию моноцитов эндотелиальными клетками и индуцируют пролиферацию гладкомышечных

клеток сосудов [37]. Е. Apostolov и соавт. (2007 г.) обнаружили повышение карбамелированных ЛПНП сыворотки у пациентов с ТХБП более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой [38], а позже продемонстрировали, что пероральное введение мочевины мышам с ХБП в 8 раз повышает уровни карбамелированных ЛПНП плазмы и ускоряет развитие атеросклероза [18].

Карбамелирование связано с изменением функции эритропоэтина и может служить фактором развития анемии при ХБП [39]. В проспективном когортном исследовании 158 гемодиализных пациентов установлено, что повышенный уровень карбамелированного сывороточного альбумина (расценивавшегося как суррогатный маркер общей степени карбамелирования белков) являлся предиктором резистентности к эритропоэтину и годовой смертности [39].

Наконец, недавние наблюдательные исследования установили, что увеличение карбамелирования белков у пациентов с ТХБП связано с аминокислотной недостаточностью [40]. Пациенты с ТХБП на гемодиализе подвержены риску дефицита аминокислот вследствие развития белково-энергетической недостаточности и повышенного катаболизма [41]. Высказано предположение, что, поскольку цианат имеет большее сродство к α -аминогруппам свободных аминокислот, чем к боковым цепям лизина в белках, свободные аминокислоты конкурируют за связывание цианата и таким образом расходуются как естественная защита от карбамелирования белков [40, 42].

Роль антиуремических эффектов МБД и кетоаналогов аминокислот в замедлении прогрессирования ХБП и предупреждении развития ССО

Уремические факторы риска прогрессирования ХБП и развития ССО тесно связаны с функционированием оси «почка–кишечник». Опубликованные данные исследований показали, что высокие уровни мочевины у пациентов с ХБП вызывают нарушения проницаемости кишечного барьера и состава кишечной микробиоты [43]. Микробиота кишечника выполняет важную функцию в сохранении кишечного барьера посредством образования слизи, антимикробных пептидов и продукции иммуноглобулинов А, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию микробиоты в просвете кишечника и за пределами эпителиальных клеток кишечника. Субклиническая эндотоксемия – потенциальная причина воспаления при ХБП. Измененный иммунный ответ и выработка провоспалительных цитокинов на уровне кишечника могут ускорить прогрессирование почечной недостаточности и ССО [44, 45].

Мочевина легко распределяется в кишечной жидкости, где она гидролизуется бактериальными уреазамы, превращаясь в гидроксид аммония, который увеличивает рН пищевого хумуса (комка) с последующим изменением межклеточного соединения кишечного эпителия [46, 47]. Кроме того, высокие уровни мочевины вызывают изменения кишечной микробиоты, способствуя повышению протеолиза с образованием и абсорбцией уремических токсинов, таких как индоксилсульфат и п-крезолсульфат [48]. Эти растворенные вещества связаны с белком и имеют низкий диализный клиренс (36% для индоксилсульфата и 31% для пара-крезолсульфата).

К. Andersen и соавт. (2017 г.) показали в экспериментах на мышках, что дисбиоз, вызванный хроническим воспалением, которое связано с ХБП, распространяется через межклеточные пространства кишечника с попаданием бактерий в печень и повышенным высвобождением эндотоксинов

[47]. Авторы продемонстрировали повышение уровней сывороточного пентраксина-2/сывороточного амилоида Р (эквивалент человеческого пентраксина-1/С-реактивного белка) у мышей с дисбиозом.

В систематическом обзоре R. Vanholder и соавт. (2014 г.) показали, что индоксилсульфат повреждает клетки эндотелия, гепатоциты, миоциты, клетки проксимальных канальцев почек и кишечника, тогда как п-крезол сульфат повреждает лейкоциты, адипоциты, клетки проксимальных канальцев почек, кишечника и миоциты. В связи с повышением уровней индоксилсульфата и п-крезол сульфата происходят соответствующие патофизиологические изменения, такие как выработка активных форм кислорода, нарушения взаимодействий между лейкоцитами и эндотелием, активация клеточной пролиферации и старения, гипертрофия миоцитов, фиброз сердца, адипоциты, окислительный стресс, продукция цитокинов, экспрессия воспалительных генов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение почечных канальцев, ИР, снижение липогенеза и активация липолиза [48]. В нескольких исследованиях описаны патогенетические пути влияния индоксилсульфата и п-крезолсульфата на прогрессирование ХБП и развитие ССО [49, 50].

Таким образом замыкается порочный круг уремической интоксикации по оси «почка–кишечник».

Исходя из положения, что многие уремические токсины образуются в результате деградации пищевых аминокислот кишечной микробиотой и ускоряют прогрессирование ХБП и развитие ССО, можно ожидать, что снижение потребления белка поможет сохранить функцию почек и уменьшить токсическую нагрузку.

Итальянские нефрологи были в числе первых, кто доказал эффективность строгой МБД (СМБД) с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот и высоким содержанием клетчатки в снижении уровня индоксилсульфата на 35% [49, 50]. Под СМБД подразумевалась вегетарианская диета без белков животного происхождения с потреблением 0,3 г белка на 1 кг массы тела в день растительного происхождения и назначением препарата кетоаналогов незаменимых аминокислот в дозе 0,1 г на 5 кг массы тела в сутки (Кетостерил®) с потреблением 30–35 ккал/кг массы тела в сутки [51]. Следует отметить, что дисбиоз кишечной микробиоты при ХБП также связан с высокими уровнями мочевины, которая вызывает развитие энтероколитов за счет образования гидроксида аммония в результате разложения мочевины и гидроксильирования ионов аммония под влиянием кишечной бактериальной уреазы.

Назначение СМБД способно эффективно уменьшать уровень мочевины у пациентов с ХБП, у многих даже до нормальных значений, несмотря на снижение остаточной функции почек менее 15 мл/мин [52–54]. Параллельно со снижением уровней мочевины применение СМБД позволяет уменьшить накопление токсичных продуктов карбамелирования. Проспективное рандомизированное перекрестное контролируемое исследование показало, что снижение уровня мочевины у 60 пациентов с ХБП вызывает значительное снижение цианата [54]. Отмечалась также прямая достоверная корреляция между уровнями мочевины и гомоциструлина. При этом применение СМБД оказалось более эффективным, чем средиземноморская диета в отношении снижения уровня мочевины и, соответственно, цианатов [55].

Применение СМБД с большим количеством овощей и фруктов, обеспечивая снижение уровня мочевины с одновременным адекватным снабжением клетчаткой, способствует созданию и долгосрочному поддержанию физиологической микробиоты кишечника [53].

Данные исследования MEDIKA (Renal Effects of Mediterranean Diet and Very Low-protein Diet With Ketoacids VLPD on Physiological Intestinal Microbiota in CKD) показали, что СМБД значительно снижает уровень индоксилсульфата на 72% (от 0,46±0,12 до 0,13±0,05 мкг/мл, $p=0,002$) и п-крезолсульфата на 51% ($p<0001$) [55].

Применение СМБД в сочетании с препаратами кетоаналогов незаменимых аминокислот позволяет эффективно контролировать уровень мочевины в плазме, обеспечивает рециркуляцию азота мочевины для преобразования кетоаналогов в соответствующие незаменимые аминокислоты. Такой вариант диетотерапии представляется сегодня обязательным компонентом лечения ХБП, обеспечивающим снижение уровня мочевины и восстановление физиологической микрофлоры кишечника.

Также на основании результатов многочисленных наблюдений сегодня не вызывают сомнений эффективность МБД и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот (Кетостерил®) в коррекции метаболических нарушений и их роль в замедлении прогрессирования ХБП и развития ССО [56].

Принятые в 2020 г. обновленные Клинические рекомендации по питанию для пациентов с ХБП КДОQI предписывают назначение МБД для снижения риска ТХБП/смерти с самой высокой степенью доказательности и убедительности – 1А [57].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Список сокращений

ИР – инсулинорезистентность

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МБД – малобелковая диета

СМБД – строгая малобелковая диета

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТХБП – терминальная хроническая болезнь почек

ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:S16-S23
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864-81. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016
- Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:672-81. DOI: 10.1038/ncpneph0954
- Lau WL, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol.* 2013;33:93-105. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.011
- Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl. 6):10-4. DOI: 10.1093/ndt/13.suppl_6.10
- Herter CA. On Urea in Some of its Physiological and Pathological Relations: The Johns Hopkins Hospital Reports: Contributions to the Science of Medicine, Johns Hopkins Press, 1900.
- Johnson WJ, Hagge WW, Wagoner RD, et al. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc.* 1972;47:21-9
- Massy ZA, Pietremont C, Tour'e F. Reconsidering the lack of urea toxicity in dialysis patients. *Semin Dial.* 2016;29:333-7. DOI: 10.1111/sdi.12515
- Wei LL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(1):3-12. DOI:10.1042/CS20160203
- White WE, Yaqoob MM, Harwood SM. Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover? *World J Nephrol.* 2015;4:19-30. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.19
- Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D, et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:379-85. DOI: 10.2215/CJN.03490708
- Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA, et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22:317-26. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.05.004
- D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest.* 2010;120:203-13. DOI: 10.1172/JCI37672
- Tr'echerel E, Godin C, Louandre C, et al. Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2 family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;417:479-83. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.11.144
- Shroff R, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 2008;118:1748-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:23(Suppl. 1):III27-III32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
- Annuk M, Zilmer M, Lind L, et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2747-52. DOI: 10.1681/ASN.V12122747
- Apostolov EO, Ray D, Savenka AV, et al. Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1852-7. DOI: 10.1681/ASN.2010040365
- Kalim S, Karumanchi SA, Thadhani RI, Berg AH. Protein carbamylation in kidney disease: pathogenesis and clinical implications. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:793-803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.04.034
- Nilsson L, Lundquist P, Kägedal B, Larsson R. Plasma cyanate concentrations in chronic renal failure. *Clin Chem.* 1996;42:482-3. PMID: 8598126
- Beswick HT, Harding JJ. Conformational changes induced in bovine lens alpha-crystallin by carbamylation. Relevance to cataract. *Biochem J.* 1984;223:221-7. DOI: 10.1042/bj2230221
- Park KD, Mun KC, Chang EJ, et al. Inhibition of erythropoietin activity by cyanate. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:69-72. DOI: 10.1080/00365590310006291
- Oimomi M, Hatanaka H, Yoshimura Y, et al. Carbamylation of insulin and its biological activity. *Nephron.* 1987;46:63-6. DOI: 10.1159/000184303
- Bose C, Shah SV, Karaduta OK, Gur P, Kaushal Carbamylated Low-Density Lipoprotein (cLDL)-Mediated Induction of Autophagy and Its Role in Endothelial Cell Injury. *PLoS One.* 2016;11(12):e0165576. DOI:10.1371/journal.pone.0165576
- Jaisson S, Larreta-Garde V, Bellon G, et al. Carbamylation differentially alters type I collagen sensitivity to various collagenases. *Matrix Biol.* 2007 26(3):p. 190-6. DOI: 10.1016/j.matbio.2006.10.008
- Binder V, et al., Impact of fibrinogen carbamylation on fibrin clot formation and stability. *Thromb Haemost.* 2017;17(5):899-910. DOI:10.1016/j.matbio.2006.10.008
- Mori D, Matsui I, Shimomura A, et al. Protein carbamylation exacerbates vascular calcification. *Kidney Int.* 2018;94(1):72-90. DOI:10.1016/j.kint.2018.01.033

28. Jaisson S, Kerkeni M, Santos-Weiss IC, et al. Increased serum homocitrulline concentrations are associated with the severity of coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(1):103-10. DOI:10.1515/ccm-2014-0642
29. Sun JT, Yang K, Mao JY, et al. Cyanate-impaired angiogenesis: association with poor coronary collateral growth in patients with stable angina and chronic total occlusion. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12). DOI:10.1161/JAHA.116.004700
30. Drechsler C, Kalim S, Wenger JB, et al. Protein carbamylation is associated with heart failure and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;87:1201-8. DOI: 10.1038/ki.2014.429
31. Gorisse L, Pietremont C, Vuiblet V, et al. Protein carbamylation is a hallmark of aging. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2016;113:1191-6. DOI: 10.1073/pnas.1517096113
32. Berg AH, Drechsler C, Wenger J, et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Sci Transl Med.* 2013;5(175):175ra29. DOI:10.1126/scitranslmed.3005218
33. Koeth RA, Kalantar-Zadeh K, Wang Z, et al. Protein carbamylation predicts mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(5):853-61. DOI:10.1681/ASN.2012030254
34. Pietremont C, Gorisse L, Jaisson S, Gillery P. Chronic increase of urea leads to carbamylated proteins accumulation in tissues in a mouse model of CKD. *PLoS One.* 2013;8:e82506. DOI: 10.1371/journal.pone.0082506
35. Gross ML, Piecha G, Bierhaus A, et al. Glycated and carbamylated albumin are more "nephrotoxic" than unmodified albumin in the amphibian kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301. DOI:10.1152/ajprenal.00342.2010
36. Hörkkö S, Huttunen K, Kervinen K, Kesäniemi YA. Decreased clearance of uraemic and mildly carbamylated low-density lipoprotein. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:105-13. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb00974.x
37. Ok E, Basnakian AG, Apostolov EO, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:173-8. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00391.x
38. Apostolov EO, Shah SV, Ok E, Basnakian AG. Carbamylated low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial cells through intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:826-32. DOI: 10.1161/01.ATV.0000258795.75121.8a
39. Kalim S, Tamez H, Wenger J, et al. Carbamylation of serum albumin and erythropoietin resistance in end stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1927-34. DOI: 10.2215/CJN.04310413
40. Raj DS, Oladipo A, Lim VS. Amino acid and protein kinetics in renal failure: an integrated approach. *Semin Nephrol.* 2006;26:158-66. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2005.09.006
41. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;2:77-90. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.001
42. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(1):3-12. DOI:10.1042/CS20160203
43. Ramezzani A, Raj DS. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:657-70. DOI: 10.1681/ASN.2013080905
44. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:737-46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095
45. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:1010-6. DOI: 10.1038/ki.2012.440
46. Wong J, Piceno YM, Desantis TZ, et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39:230-7. DOI: 10.1159/0003460010
47. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation Account for CKD-Related Systemic Inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:76-83. DOI: 10.1681/ASN.2015111285
48. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulphate e p-cresol sulphate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1897-907. DOI: 10.1681/ASN.2013101062
49. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2013;35:196-201. DOI: 10.1159/000346628
50. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, et al. Effect of Increasing Dietary Fiber on Plasma Levels of Colon-Derived Solutes in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1603-10. DOI: 10.2215/CJN.00490114
51. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:245-51. DOI: 10.1038/sj.ki.5001955
52. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2018;33:804-13. DOI: 10.1093/ndt/gfx203
53. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016;17:77. DOI: 10.1186/s12882-016-0280-0
54. Di Iorio BR, de Simone E, Quintaliani P. Protein Intake with diet or nutritional therapy in ESRD. A different point of view for non specialists. *G Ital Nefrol.* 2016;33(2):gin/33.2.1. PMID: 27067210
55. Rocchetti M, Biagio R, di Iorio BR, et al. Ketoanalogues' effects on intestinal microbiota modulation and uremic toxins serum levels in chronic kidney disease (Medika2 Study). *J Clin Med.* 2021;10(4):840. DOI:10.3390/jcm10040840
56. Смирнов А.В., Кучер А.Г., Каюков И.Г., Цыгин А.Н. Диетотерапия при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. *Национальное руководство.* Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 67 [Smirnov AV, Kucher AG, Kayukov IG, Tsygin AN. Diet therapy for chronic kidney disease. In the book: Nephrology. *National leadership.* Short edition. Edited by NA Mukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 67 (in Russian)].
57. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl. 1):S1-S107. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.05.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2021



OMNIDOCTOR.RU