

Роль диеты с ограничением белка в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности у детей

Ф.И.Руснак

НИИ питания РАМН, Москва

В обзоре представлены данные о роли малобелковой диеты (МБД) в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Проблема обусловлена тем, что диализная терапия стала более доступна, и многие специалисты ставят под вопрос целесообразность ограничения белка в диете в связи с возможной ее ролью в развитии белково-энергетической недостаточности. МБД, особенно при добавке аминокислот и кетокислот, значительно замедляет прогрессирование ХПН и отодвигает сроки начала диализа. Обсуждаются значение гиперфосфатемии и гиперлипидемии в прогрессировании ХПН и методы их коррекции.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковые диеты, аминокислоты, кетокислоты, гиперфосфатемия, гиперлипидемия

Role of low-protein diet in slowing down progression of chronic renal insufficiency in children

F.I.Rusnak

Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This article reviews current evidence on the role of the low-protein diet (LPD) in slowing down progression of chronic renal insufficiency (CRI). The problem is determined by the fact that dialysis therapy has become more available, and many specialists question the practicability of limiting protein in the diet due to its possible role in development of protein-energy insufficiency. The LPD, especially with the addition of amino acids and keto acids considerably slows down the progression of CRI, and delays the terms of beginning the dialysis. Also discussed is the role of hyperphosphataemia and hyperlipidaemia in progression of CRI, and methods of correction thereof.

Key words: chronic renal insufficiency, low-protein diets, amino acids, keto acids, hyperphosphataemia, hyperlipidaemia

Снижение уровня белка в рационе в течение многих лет лежало в основе диетотерапии взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако в последние годы целесообразность ограничения белка в диете больных с ХПН, особенно в детском возрасте, стало подвергаться сомнению. Эти сомнения в настоящее время в значительной мере обусловлены более широкой возможностью для пациентов с ХПН получить диализную терапию. При обсуждении вопроса о целесообразности назначения малобелковой диеты (МБД) детям с ХПН обычно рассматривают следующие аспекты: а) необходимость поддержания достаточного пищевого статуса и обеспечение нормального роста детей; б) трудности контролирования соблюдения диеты; в) эффективность диеты как метода лечения при увеличении ее себестоимости. В связи с этим возникает необходимость в рассмотрении и анализе современных данных по

проблеме использования МБД у детей с ХПН, что и явилось целью нашей публикации.

Известно, что выраженность симптомов и признаков уремии коррелирует с уровнем азота мочевины крови, который в свою очередь при любом состоянии функций почек сильно зависит от уровня потребления белка. Применение МБД сопровождается не только смягчением уремического синдрома, но и уменьшением признаков гиперпаратиреоза, повышением чувствительности к инсулину, снижением протеинурии и признаков метаболического ацидоза, улучшением контроля за гипертензией и субъективного самочувствия пациентов [1–6]

Назначение МБД взрослым рекомендуют только при уровне сывороточного креатинина 8 мг/дл, хотя многие авторы говорят о необходимости назначения диеты значительно раньше [1, 5, 7], для детей же такие четкие показания пока не установлены. Чаще всего МБД назначается при уровне клубочковой фильтрации (КФ) < 20–25 мл/мин или ее снижении ниже 50% от нормы [8, 9]. Ограничение белка в диете зависит от роста-весового показателя и колеблется от 1,6 г/кг у детей до одного года до 0,8–0,9 г/кг у подростков [9].

В последнее время в литературе появились противоречивые данные о роли МБД в замедлении прогрессирования

Для корреспонденции:

Руснак Федор Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела детского питания Института питания РАМН
Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/62
Телефон: (095) 298-1865
E-mail: kon@ion.ru

Статья поступила 19.05.2003 г., принята к печати 06.06.2003 г.

ХПН. По данным ряда исследований, некоторое снижение клубочковой фильтрации вызывало повышение транскапиллярного гидравлического давления и ускоряло скорость гломерулярной фильтрации в гломерулах оставшихся нефронов [10, 11]. Предполагается, что гиперфильтрация, которая вначале является приспособительным механизмом для поддержания клубочковой фильтрации, может быть ответственной за развитие прогрессивного гломерулосклероза и длительного нарушения почечных функций [12]. С другой стороны, рассматривая белок пищи как модулятор клубочковой фильтрации, другие авторы высказывают предположение, что ограничение белка в диете может снизить степень прогрессирования ХПН. В их экспериментах на крысах высокое содержание белка в диете ускоряло развитие протеинурии, гломерулосклероза и снижение почечных функций [13, 14], тогда как МБД замедляла этот процесс [11]. Сообщения 80-х годов XX столетия свидетельствуют: ограничение белка в диете отодвигало сроки начала диализа у пациентов с ХПН [15, 16].

Ограничение белка ниже 0,8 г/кг в диете детей с ХПН часто приводит к развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН) и снижению весоростовых показателей [8]. Если у взрослых есть возможность стандартизированного подхода к назначению малобелковой диеты, у детей существуют возрастные параметры потребления белков, что значительно затрудняет оценку эффективности диетотерапии. Так же как и у взрослых, часто не учитывается этиология заболевания с исходом в ХПН. В связи с этим, если во взрослой практике многие критерии стандартизации диетотерапии разработаны, то в педиатрии эта проблема довольно далека от консенсуса. В основном прогрессирование ХПН у детей идет медленно, даже при отсутствии терапии. При исследовании 55 детей, средний возраст которых составил 10,5 лет, было установлено снижение КФ на 2,3 мл/мин/1,73 м² в год [17]. Учитывая такое медленное прогрессирование, очень трудно оценить влияние диеты на этот процесс. Сложности в оценке эффективности диетотерапии в додиализной стадии определяются также зависимостью степени прогрессирования почечной недостаточности от характера морфологических изменений в почках и применения различных терапевтических средств (стероиды, цитостатики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и др.).

Во многом не решен вопрос тактики диетотерапии детей, находящихся на диализной терапии, так как сама процедура диализа способствует гипоальбуминемии [1, 2, 7]. Следует отметить, что у детей, находящихся на перитонеальном диализе (ПД), потребности в белке выше ($\approx 1,5$ г/кг) из-за более значительной, чем у взрослых, потери белка и аминокислот через перитонеум. Отсутствие коррекции белка и возможная анорексия вследствие постоянной абсорбции глюкозы из диализата могут препятствовать росту детей, получающих ПД [18, 19].

Назначение малобелковой диеты, по мнению некоторых авторов, способствует развитию белково-энергетической недостаточности у пациентов с ХПН [8, 20, 21]. Однако анализ этих работ показал, что обследованные пациенты чаще всего самостоятельно снижали уровень потребляемого белка в связи с интоксикацией и анорексией. При этом калорийность рациона была значительно ниже рекомендуемых

30–35 ккал/кг/сут, что и приводило к снижению уровня белка в крови и более выраженным симптомам уремии. Дефицит белка, считающийся характерным признаком ХПН, у подавляющего большинства больных на самом деле является результатом плохого ухода, а не признаком почечной недостаточности [2–7], т.е. причиной БЭН является не МБД, а ее несоблюдение. Для успешного соблюдения МБД больные с ХПН должны быть хорошо мотивированы нефрологом и диетологом. У них часто отмечается анорексия, изменяется вкус, поэтому вне стационара, при отсутствии должного контроля и мотивации, они редко строго придерживаются диеты [7, 22, 23].

В качестве альтернативы МБД использовались различные диеты с ограничением животного белка от 0,6 до 0,8 г/кг/день, а также диеты с 0,3 г/кг/сут белка и дополнительным назначением эссенциальных аминокислот (ЭАК) или кетокислот (КК, в основном в виде таблеток кетостерила) и др. Назначение диеты с ограничением белка 0,6; 0,3 г/кг/сут, но с добавкой ЭАК или КК не только поддерживало нормальный уровень альбумина и трансферина в крови, отодвигало сроки начала диализа, но и увеличивало выживаемость пациентов в первые два года от начала диализной терапии. У этой категории больных не регистрировали признаков БЭН [7]. Применение у взрослых пациентов МБД с добавкой КК эффективно снижало уровень азотистых шлаков и количество поступающих в организм фосфатов, а также деградацию мышечного белка [24–26]. КК – это свободные от азота аналоги аминокислот, которые при трансаминировании в организме превращаются в аминокислоты, что приводит к улучшению баланса азота при низком его потреблении [1]. В нерандомизированных исследованиях назначение детям МБД + КК приводило к снижению массы тела, однако при добавлении ЭАК вес восстанавливался [27]. Фактически дети на МБД с ее коррекцией ЭАК и КК получают рекомендуемый по возрасту белок, и при этом улучшается баланс азота. Одним из ограничений использования кетостерила является его стоимость. Тем не менее более позднее начало диализной терапии у пациентов с ХПН, находящихся на МБД с КК, увеличивает выживаемость больных и более выгодно в финансовом отношении, чем проведение диализных процедур. Некоторые авторы [20] применяли соевый изолят в качестве альтернативного варианта использования добавки аминокислот. Этот изолят не содержит калий, фосфор, атерогенные липиды, по сравнению с животными белками в меньшей степени усиливает гиперфильтрацию. Однако соевые изоляты богаты алюминием, проблема интоксикации которым у пациентов с ХПН очень актуальна. С.И.Рябов с соавт. описывает преимущество МБД с соей перед стандартной МБД в плане увеличения прироста гемоглобина, общего белка и альбумина в крови, и указывает на отсутствие серьезных изменений пищевого статуса у больных [20].

К другим средствам, способным снизить прогрессирование почечной недостаточности, причисляют контроль за артериальной гипертензией, снижение употребления фосфора в диете, изменение липидного состава диеты [28–30]. Уменьшение уровня белка в МБД неизбежно снижает потребление фосфатов и жиров и улучшает контроль артериальной гипертензии.

Повышенное содержание фосфора в крови способствует развитию гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоза, остеопороза, артериальной гипертензии и атеросклероза. В настоящее время признано, что повышенный уровень фосфора в крови при ХПН способствует уремической интоксикации и дальнейшему снижению почечных функций [31–33].

В механизме прогрессирования почечных заболеваний большое значение имеет величина произведения «кальций х фосфор» в плазме крови, коррелирующая со степенью кальцификации паренхиматозных органов, сердца и сосудов [32]. Причем гиперфосфатемия может являться не только спутником ХПН, но и непрерывно рецидивирующего гломерулонефрита в функционально-компенсированной стадии [33].

Ограничение фосфора в диете тесно связано с уровнем белка в рационе больных. Попытка снизить поступление фосфора за счет диеты (без введения специальных гипофосфатных продуктов) ограничивается тем, что в большинстве продуктов питания (кроме молочных и бобовых) содержание фосфатов преобладает по сравнению с количеством кальция. При этом еще больше ограничивается полноценный белок животного происхождения в рационе больного, что приводит к отрицательному балансу кальция в организме [33].

Долгое время для ограничения поступления фосфора через кишечник использовали гидроокись алюминия. Но в связи с тяжелыми осложнениями: деменция, не поддающийся лечению остеопороз, блокирование эффектов кальцитриола и паратгормона, врачи отказались от его применения. Особенно это актуально для больных, находящихся на гемодиализе, где трудно строго контролировать уровень алюминия в диализной жидкости.

В связи со способностью кальция образовывать в кишечнике больного нерастворимые соли с фосфатами, на сегодняшний день для коррекции гиперфосфатемии и гипокальциемии применяются большие дозы (от 10 до 20 г/сут) карбоната кальция. Однако и при его использовании остается опасность кальцификации тканей.

Более эффективным способом борьбы с гиперфосфатемией считается применение МБД с добавками КК (в которой из-за значительного ограничения белка – < 0,6 г/кг/сут, снижается и содержание фосфора). Известно, что КК являются кальциевыми солями, не содержащими фосфор, улучшающими потребление кальция и способствующими связыванию фосфатов в кишечнике и их выведению из организма. Фактически α -кетоглутарат и кетовалин (кетостерил) могут быть использованы как альтернативные фосфоросвязывающие средства [1].

В последние годы разработаны не содержащие алюминий и кальций хелаторы фосфора. В единичных сообщениях указывается на их эффективность в поддержании сывороточного фосфора в нормальных пределах [34], но их использование ограничено из-за высокой стоимости.

Поддержание нормального уровня сывороточного фосфора способствует снижению уровня паратиреоидного гормона в крови, участвующего не только в развитии остеопороза, но и в механизмах артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и кальцификации тканей [30–33].

Гиперлипидемия также участвует в механизме прогрессирования хронических заболеваний почек с исходом в ХПН.

Этот симптом характерен для больных с нефротическим синдромом и пациентов с ХПН, находящихся на хроническом гемодиализе. В эксперименте доказано влияние гиперлипидемии на гломерулосклероз через опосредованное усиление синтеза простаглицина и тромбосана. Ограничение липидов в эксперименте приводило к снижению степени поражения почек, но при применении в клинике результаты были сомнительны. Однако добавление в диету линоленовой кислоты улучшает функцию почек путем усиления синтеза простаглицидов [8]. Применение у взрослых пациентов МБД с ограничением белка до 0,3 г/кг/сут с добавкой КК (кетостерил) способствует значительному снижению уровня сывороточных липидов. Отмечено, что КК снижают уровень общего холестерина и липопротеидов с низкой плотностью, тогда как уровень липидов высокой плотности возрастает; более чем на 50% снижается уровень триглицеридов, уменьшается концентрация сывороточных свободных радикалов [1, 35–37]. Все эти эффекты замедляют прогрессирование атеросклероза и улучшают иммунную защиту организма.

Использование высококалорийной диеты улучшает рост детей с ХПН (хотя чрезмерно калорийная диета может привести к ожирению). Калорийность диеты обеспечивается в основном за счет углеводов. Большое количество углеводов способствует гиперинсулинемии, которая в свою очередь сопровождается гипертриглицеридемией, что может рассматриваться как фактор прогрессирования ХПН. Использование полиненасыщенных жирных кислот (кукурузное масло) не только нормализует уровень липидов крови, но и является дополнительным источником энергии в питании детей с ХПН [8, 38].

В заключение необходимо отметить, что в нашей стране дети с прогрессирующими заболеваниями почек в большинстве своем имеют доступ только к консервативной терапии, и несмотря на некоторые недостатки МБД ее использование, особенно с добавками кетостерила – один из основных методов лечения, способствующих замедлению прогрессирования почечной недостаточности в терминальную стадию.

Литература

1. Druml W. Supplements of keto acids in patients with chronic renal failure- More than modulators of nitrogen economy. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(17–18): 638–40.
2. Walser M., Mitch W.E., Maroni B.J., Kopple L.D. Should protein be restricted in predialysis patients? *Kidney Int.* 1999; 55: 771–7.
3. Walser M., Hill S. Can renal replacement be differed by a supplemented very-low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 110–6.
4. Aparicio M., Chauvenau P., De Precigout V., et.al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by supplement very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 708–16.
5. Mitch W.E., Maroni B.J. Nutrition consideration in the treatment of patients with chronic uremia. *Mineral Electrolyte Metab* 1998; 24: 285–9.
6. Mitch W.E. Are supplements of ketoacids useful in treating patients with chronic renal failure *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 863–4
7. Walser M. Effects of supplemented very low protein diet in predialysis patients on the serum albumin level, proteinuria and subsequent survival on dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 64–71.
8. Holliday M.A., Barrat T.M., Avner E.D. *Pediatric nephrology*. 3rd edition, USA 1994; 1493.

9. Klahr S. Renal disease. In: Ziegler E.E., Filer L.G. eds. Present knowledge in nutrition. 7th Edition, Washington; 1996: 464–71.
10. Deen W.N., Maddox D.A., Robertson C.R., Brenner R.M. Dynamics of glomerular ultra filtration in the rat VII. Response to reduced renal mass. Am J Physiol 1974; 227: 556–62.
11. Hostettler T.H., Olson J.I., Renke H.G., et al. Hyper filtration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1981; 241: 85–93.
12. Meyer T.W., Brenner B.M. The contribution of glomerular hemodynamic alteration to progressive renal disease. In: Mitch W.E. ed. The progressive nature of renal disease. New York; 1986; 1–16.
13. Blatherwick N.R., Medlar E.M. Chronic nephritis in rats fed high protein diets. Arch Intern Med 1937; 59: 572–96.
14. Kleinknecht C., Salusky I., Broyer M., et al. Effects of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats. Kidney Int 1979; 15: 534–41.
15. Barsotti G., Morelli E., Giannoni A., et al. Restructured phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic kidney failure: A controlled study. Kidney Int 1983; 24: 278–84.
16. Maschio G., Oldrizzi L., Tessitore N., et al. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. Kidney Int 1982; 22: 371–6.
17. Wingen A.M., Famian-Bach C., Mehls O. Low-protein diet in children with chronic renal failure – 1 year results. Pediatr Nephrol 1991; 5: 496–500.
18. Барановский А.Ю., Шостка Г.Д., Райхельсон К.Л. и соавт. Белково-энергетическая недостаточность у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточностью, корректируемой различными видами заместительной терапии. Нефрология и диализ 1999; 1(1): 21–6.
19. Зверев Д.В., Музуров А.Л., Попа А.В., Харламова Т.Ю. Роль перитониального диализа в лечении почечной недостаточности. Нефрология и диализ 1999; 1(1): 12–20.
20. Рябов С.И., Кучер А.Г., Григорьева Н.Д., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А. Влияние различных режимов малобелковой диеты на прогрессирование ХПН и показатели состояния питания на додиализном этапе. Терапевтический Архив 2001; 6: 10–5.
21. Guarnieri G.F., Tiogo G., Situlin R., et al. Nutrition state in-patient on long-term low-protein diet or with nephritic syndrome. Kidney Int 1989; 36: 195–200.
22. Walser M.H., Ward L., Magder L. A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids vs. amino acids. Kidney Int 1993; 43: 933–9.
23. Alvestrand A., Furst P., Bergstrom J. Plasma and muscle free amino acids in uremia influence of nutrition with amino acids. Clin Nephrol 1982; 18: 287–305.
24. Mehls O., Wingen A.M., Bonzel K.E., Ruder H., Tonshoff B. Protein restriction in children with chronic renal failure. Blood Purif 1989; 7: 46–51.
25. Mitch W.E., Clark A. Specificity of the effect of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. Biochem. J 1984; 222: 579–86.
26. Schaefer K., Erley C.M., Herrath D., Stein G. Calcium salts of ketoacids as new strategy for uremic hyperphosphatemia. Kidney Int 1989; 36: 135–39.
27. Broyer M., Gmillot M., Niaudet P., et al. Comparison of three low-nitrogen diets containing essential amino acids and their alpha analogues for severely uremic children. Kidney Int 1983; 24: 290–4.
28. Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L., Huffer W. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. N Engl J Med 1978; 298: 122–6.
29. Mogensen C.E. Antihypertensive treatment inhibiting the progression of diabetic nephropathy. Acta Endocrinol 1980; 94, 238: 103–11.
30. Moorhead J.F. Lipids and progressive kidney disease. Kidney Int 1991; 39: 35–40.
31. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. Вопросы питания 2003; 1: 34–3.
32. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В. Роль паратиреоидного гормона и витамина D в развитии кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2000; 2: 131–8.
33. Руснак Ф.И. Метаболизм витамина D и нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронических болезнях почек у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1984.
34. Levin N. Effect of hyperphosphatemia and its management. IV Intern Semin on nephrology. Moscow; 2002.
35. Teplan V., Schuck O., Votruba M., et al. Metabolic effects of keto-amino acids supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low protein diet and recombinant erythropoietin- A randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2001; 113: 661–9.
36. Bernard S., Fouque D., Laville M., et al. Effects of low protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1996; 22: 143–6.
37. Peuchat E., Delmas-Beauvieux M.C., Dubourg L., et al. Antioxidant effects of a supplemented very low protein diet in chronic renal failure. Free Radical Biol Med 1997; 22: 313–20.
38. Sanfelippo M.L., Swenson R.S., Reaven G.M. Reduction of plasma triglyceride by diet in subjects with chronic renal failure. Kidney Int. 1977; 11: 54–61.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Уровни антител IgG и IgA к коровьему молоку в возрасте 10 лет ниже у детей, рожденных недоношенными

Сравнивали уровни антител к коровьему молоку, овалбумину и глиадину у 10-летних детей, рожденных недоношенными, и у 10-летних детей, которые родились доношенными. IgG и IgA антитела к цельному коровьему молоку, бета-лактоглобулину, альфа-казеину и овалбумину, а также уровень антител IgG к глиадину и к анатоксинам столбняка и дифтерии, измерялись у 62 детей, родившихся недоношенными и у 61 ребенка, рожденного в срок и составивших контрольную группу. В это же время детей обследовали на предмет выявления атопии. У детей, рожденных недоношенными, отмечался значительно более низкий уровень антител к коровьему молоку и его белковым фракциям ($p < 0,0001$ для IgA и IgG антител к коровьему молоку и альфа-казеину, IgG антителам к бета-лактоглобулину). IgG антитела к глиадину также были значительно ниже в группе детей, родившихся недоношенными ($p = 0,03$), при этом для IgG антител к овалбумину различие не было существенным. Дети, родившиеся недоношенными, и родившиеся до 30 недели гестации, и те, кому рано (до 50-го дня жизни) вводились смеси, на основе коровьего молока, имели самые низкие уровни антител к коровьему молоку. Атопия у детей, родившихся недоношенными, была связана с низкими уровнями IgG к коровьему молоку и с высокими уровнями IgG к овалбумину. Таким образом, раннее введение пищевых антигенов в несозревший желудочно-кишечный тракт недоношенных младенцев может приводить к развитию переносимости этих антигенов. Наличие меньшего уровня атопии у этих детей также может быть результатом развития толерантности.

Источник: Siltanen M., Kajosaari M., Savilahti E.M., Pohjavuori M., Savilahti E. J Allergy Clin Immunol 2002;110(4): 658–63.