

УДК 615.857:612.398]-08.635.655

РОМАДАНОВА О.И., СЕМИДОЦКАЯ Ж.Д., ВЛАСЕНКО М.А., ВЛАСЕНКО Е.М., БУТИКОВА Е.А.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии и нефрологии

РЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЕТОАНАЛОГОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ

Резюме. В статье рассматривается роль малобелковой диеты и кетоаналогов незаменимых аминокислот у больных с нарушением функции почек. По результатам исследования закономерности формирования уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), в зависимости от генеза гломерулярных повреждений и стадии хронической болезни почек, и его динамики под воздействием различных подходов в комплексном лечении сделан вывод, что назначение малобелковой диеты с включением Кетостерила необходимо уже на ранних стадиях заболевания с целью ренопротективного действия. Применение Кетостерила должно быть длительным и постоянным с целью увеличения додиализного периода и улучшения качества жизни больных с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, малобелковая диета, аминокислоты, Кетостерил.

В силу своей гомеостатической роли почки очень чувствительны к рациону питания. При этом сдвиги их деятельности направлены на предотвращение резких изменений параметров гомеостаза, в частности осмотического давления, концентрации ионов во внеклеточной жидкости, рН крови и др. [1]. В свою очередь, в процесс регуляции деятельности почек вовлечены различные нейрогуморальные системы (ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), вазопрессиновая, простагландиновая), атриальный натрийуретический пептид, паратгормон (ПТГ) — витамин D₃ — кальцитонин, фактор роста фибробластов, провоспалительные цитокины, что в конечном итоге изменяет экскреторные возможности почек, позволяя выделять вещества при избытке или экономить при недостатке их в пище.

О существовании связи между потреблением белка и прогрессированием хронических заболеваний почек стали говорить более 150 лет назад. Еще в 1836 г. Ричард Брайт предложил ограничить потребление протеина, чтобы замедлить нарастающую азотемию у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН). С тех пор диетотерапия стала важнейшей частью лечебных и профилактических мероприятий при различных заболеваниях, особенно при хронической болезни почек (ХБП), накоплен богатый клинический и экспериментальный материал о влиянии диет с низким содержанием белка на течение патологических процессов в почках людей и животных. В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким

содержанием белка животного происхождения усиливает гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с субтотальной нефрэктомией [2]. Гипертрофия клубочкового аппарата приводит к ишемии почечных структур и развитию гломерулосклероза. Диета с низким содержанием протеина уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении количества функционирующих нефронов [3]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей [4]. Динамика скорости клубочковой фильтрации существенно различается в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения [5, 6], а применение кетоаналогов незаменимых аминокислот (АК) замедляет прогрессирование почечной недостаточности независимо от их суточной дозы (табл. 1) [7, 8]. Данный эффект, в частности, может быть обусловлен снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (TGF- β , MCP-1, TNF- α) — важнейших факторов развития и прогрессирования фиброза в почках [9].

Использование малобелковой диеты (МБД) у пациентов с ХБП уменьшает выраженность вторичного гиперпаратиреоза в результате снижения уровней ПТГ [10] и фосфора в сыворотке крови, повышения

© Ромаданова О.И., Семидоцкая Ж.Д., Власенко М.А., Власенко Е.М., Бутикова Е.А., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

продукции кальцитриола [11, 12], нормализует липидный спектр [13]. Кроме того, правильно сбалансированная МБД, замедляя прогрессирование ХБП, не оказывает отрицательного воздействия на последующую выживаемость пациентов, получающих гемодиализ [14]. Однако вопрос, способна ли диета с низким содержанием белка животного происхождения существенно продлевать додиализный период, до настоящего времени не нашел однозначного ответа. Неоднозначные результаты применения МБД, опасность развития белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Изменения метаболизма белка при патологии почек связаны с нарушением содержания ряда аминокислот. У больных с ХБП снижаются в крови уровни лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин, тирозин/фенилаланин). Эти сдвиги обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом.

Полноценное сбалансированное питание должно поддерживать нейтральный азотистый баланс. Это зависит от того, в какой мере уравнивают друг друга два противоположных процесса — поступление белков с пищей и белково-синтетическая функция печени, с одной стороны, и катаболизм белков вместе с их потерей — с другой. Нарушение сбалансированности аминокислотного состава диетических протеинов приводит к нарушению синтеза белков в организме, сдвигая динамическое равновесие белкового анаболизма и катаболизма в сторону преобладания распада собственных белков, в том числе белков-ферментов. Для предотвращения этих негативных процессов используют различные пищевые добавки или препараты, содержащие незаменимые АК, их кетоаналоги.

Патогенетическим обоснованием для применения малобелковой диеты послужили заключения В.М. Vrenger о роли гиперфилтрации в прогрессировании ХБП [15]. Известно, что развитию гиперфилтрации способствуют высокое содержание белка животного происхождения и фосфора в рационе, артериальная гипертензия (АГ). Среди причин, приводящих к гиперфилтрации на фоне белковых нагрузок, можно выделить:

- участие РААС;
- усиление синтеза NO за счет увеличения поступления L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;
- прямое вазодилаторное действие аминокислот L-аргинина, глицина, аланина;
- подавление активности механизма канальцево-клубочковой обратной связи;
- изменение гомеостаза и почечного транспорта кальция;
- активацию секреции глюкагона;
- повышение активности провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF- α , TGF- β_1).

Показано также, что при увеличении в крови концентрации АК с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) происходит усиление выработки простагландинов, способствующих дилатации приносящей артериолы и повышению перфузионного давления в клубочковых капиллярах.

В данной ситуации применение МБД с кетоаналогами незаменимых АК может снизить некоторые отрицательные последствия гиперфилтрации.

В настоящее время известно, что многие растительные протеины, даже содержащие все незаменимые АК, усваиваются плохо. Это вызвано несколькими причинами: 1) толстые оболочки растительных клеток часто не поддаются действию пищеварительных соков; 2) ингибиторы пищеварительных ферментов присутствуют в некоторых растениях, например в бобовых; 3) растительные белки трудно расщепляются до АК.

Полагают, что кетоаналоги незаменимых АК являются мощными и специфическими ингибиторами тирозинкиназы, которая связана с клеточными рецепторами нескольких факторов роста: тромбоцитарным фактором роста, фактором роста мононуклеарных фагоцитов [16]. Они также модулируют на уровне транскрипции регуляцию TGF- β_1 — цитокина, вовлеченного в клеточную пролиферацию, синтез и накопление внеклеточного матрикса [17, 18].

Актуальной проблемой клинической медицины, и в частности нефрологии, является дальнейшее нарастание количества больных с первичными и вторичными гломерулярными повреждениями, быстрое развитие склеротических процессов в почках, а также резистентность к терапии [19, 20]. Известно, что болезни почек чаще поражают лиц молодого возраста, приводя к их быстрой инвалидизации и смерти от уремии, требующей лечения заместительной почечной терапией. Поэтому основной задачей клинической нефрологии является выбор таких терапевтических подходов, которые позволяли бы не только продлить додиализный период ХБП, но и уменьшить выраженность симптомов уремии, а также предотвратить развитие таких осложнений, как метаболический ацидоз, ренальная остеодистрофия, нарушение метаболизма глюкозы, АГ. Результаты клинических исследований подтверждают, что контролируемое ограничение белка (МБД с различным содержанием белка и применение незаменимых кетоаминокислот) в преддиализной стадии не вызывает нарушений питания и не оказывает отрицательного влияния на показатели смертности больных в начале диализа и в течение дальнейшей заместительной терапии.

Целью нашего исследования было изучить закономерности формирования уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) в зависимости от генеза гломерулярных повреждений и стадии ХБП и его динамику под воздействием различных подходов в комплексном лечении.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 305 пациентов с ХБП, в том числе 111 человек с первичными (ПГП) и 194 — с вторичными (ВГП) гломерулярными поражениями (табл. 2). Среди больных с ПГП имели ХБП I стадии 35 человек, II — 37 человек, III — 39 человек, среди больных с ВГП имели ХБП I стадии 59 человек, II — 66 человек и III — 69 человек.

В системе комплексного лечения пациентов всех клинических групп применено три терапевтических комплекса (ТК): первым (ТК₁) предусматривалось включение в терапию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), вторым (ТК₂) — иАПФ в сочетании со статинами, третьим (ТК₃) — иАПФ, статинов и кетоаналога незаменимых аминокислот (препарат Кетостерил). Изучена клиничко-анамнестическая характеристика и особенности функционального статуса больных ХГН [21–23] и вторичными нефропатиями на фоне гипертонической болезни (ГБ) [24] и сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов [25]. Нами также изучены механизмы обеспечения окислительного гомеостаза в зависимости от стадии ХБП и генеза гломерулярных поражений [23, 26].

Клеточные индикаторы прогрессирования ХБП исследованы по комплексной программе, которая предусматривала изучение и учет анамнестических данных, картины течения ХБП, отдельных пока-

зателей системной гемодинамики, лейко- и гемограммы больных, функционального состояния почек (креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), суточный диурез, суточная протеинурия). Перечисленное позволило обеспечить всесторонний анализ клиничко-метаболических особенностей таких больных и определиться относительно конкретных индикаторов для системы их клиничского мониторинга. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин определяли иммуноферментным набором для количественного определения в плазме (производитель BIOSOURCE, Франция).

Достоверность результатов и репрезентативность выводов исследования достигнута путем обоснования объема выборочной совокупности, группового учета единичных наблюдений; клиничко-статистического анализа с информационной оценкой отдельных факторов в условиях адекватного клиничко-информационного обеспечения по специально составленной программе получения, накопления и анализа первичных клиничко-биохимических и инструментальных данных. Формирование репрезентативного объема выборочной совокупности для изучения стадийности ХБП базировалось на обосновании количественной достаточности объектов наблюдения в зависимости от изменчивости отдельных измеряемых показате-

Таблица 1. Гипотетические механизмы ренопротективного действия кетоаналогов незаменимых АК

Механизмы действия	Описание
Почечно-гемодинамические	Уменьшение: — гломерулярной гиперперфузии; — гломерулярной гиперфильтрации; — коэффициента гломерулярной ультрафильтрации; — внутригломерулярной гипертензии
Тубулярные	Уменьшение транспортной нагрузки на канальцы: — низкомолекулярные органические соединения; — ионы; — протеины
Метаболические	Наличие кетоаналогов незаменимых АК: — снижение нитрирования почечных протеинов; — подавление активности энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию (ДНК-топоизомераза I и II, рибосомальная S6-киназа, тирозинкиназа); — подавление экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κB; — подавление экспрессии пропролиферативных и профибротических цитокинов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов β1, фактор роста мононуклеарных фагоцитов, моноцитарного хемоаттрактантного протеина, фактора некроза опухоли); — увеличение синтеза полиненасыщенных жирных кислот; — снижение уровня холестерина и триглицеридов; — взаимодействие с рецепторами лептина, наличие пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинпревращающего энзима; — антиоксидантный эффект; — антипролиферативный эффект; — противовоспалительный эффект Способность к ингибированию протеинкиназы Сβ2 Способность к подавлению активности эндогенного ангиотензинпревращающего энзима

лей. Расчет объема выборочной совокупности (минимально необходимое количество объектов исследования) выполнен по специальной формуле определения размера объема выборочной совокупности [27, 28], в соответствии с базовыми теоретическими принципами медицинской статистики гарантирует количественно-качественную репрезентативность выводов, полученных на выборочной совокупности [29, 30]. При анализе результатов исследования использовалось лицензированное компьютерное программное обеспечение (Statistica for Windows 6.0, Excel с дополнительным набором программ [31, 32]), что позволило обеспечить необходимую стандартизацию процесса и процедуры клиничко-статистического анализа полученных клинических данных.

Результаты и их обсуждение

Уровень МСР-1 в сравниваемых группах больных ГБ с ХБП-I в зависимости от примененной терапии колебался в пределах от $152,5 \pm 4,1$ пг/мл до $157,3 \pm 6,4$ пг/мл по сравнению с уровнем до начала лечения, достоверно был меньше лишь при применении ТК₃, составляя $152,5 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,05$), тогда как в случае сочетанного применения иАПФ со статинами — $157,3 \pm 6,4$ пг/мл, а при «изолированном» применении иАПФ — $155,6 \pm 7,2$ пг/мл. При ХБП-II уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от $146,8 \pm 7,3$ пг/мл при применении ТК₃ до $184,0 \pm 7,9$ пг/мл при применении ТК₁. Достоверное его снижение достигнуто в группах больных с ХБП-II, ко-

торые получали комплекс ТК₂ ($p < 0,05$) или ТК₃ (расширенный включением Кетостерила) ($p < 0,001$). При ХБП-III уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от $176,5 \pm 6,9$ пг/мл при применении ТК₃ до $198,0 \pm 6,3$ пг/мл при применении ТК₁, однако достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня МСР-1 достигнуто и при ХБП-II в подгруппах больных, получавших ТК₂ или ТК₃.

Уровень МСР-1 в сравниваемых группах больных ХГН с ХБП-I в зависимости от примененной терапии колебался в пределах от $201,4 \pm 6,5$ пг/мл до $219,4 \pm 6,7$ пг/мл по сравнению с уровнем до начала лечения, достоверно ($p < 0,05$) был меньше при применении ТК₃ — составил $201,4 \pm 6,5$ пг/мл, а при применении ТК₂ — $203,7 \pm 6,3$ пг/мл, тогда как в случае применения только иАПФ достигал $219,4 \pm 6,7$ пг/мл. При ХБП-II уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от $483,5 \pm 11,2$ пг/мл при применении ТК₃ до $507,5 \pm 14,6$ пг/мл при применении ТК₁. Достоверное его снижение достигнуто во всех группах больных с ХБП-II независимо от вида ТК ($p < 0,001$). При ХБП-III уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от $668,0 \pm 10,6$ пг/мл при применении ТК₃ до $789,0 \pm 12,4$ пг/мл при применении ТК₁. Достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня МСР-1 достигнуто при применении ТК₃ по сравнению с ТК₂ ($p < 0,05$), а также при применении ТК₂ по сравнению с ТК₁ ($p < 0,05$).

Уровень МСР-1 в сравниваемых группах больных СД 1-го типа с ХБП-I в зависимости от примененной терапии колебался в пределах от

Таблица 2. Объемы клинических групп для изучения уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина в зависимости от генеза гломерулярных поражений и его динамики под влиянием комплексного лечения больных

Стадия ХБП и использованные терапевтические комплексы		Клинические группы пациентов в зависимости от генеза гломерулярных поражений			
		Первичные	Вторичные		
			ХГН	ГБ	СД 1-го типа
ХБП-I	До	35	30	14	15
	ТК ₁	12	10	5	5
	ТК ₂	12	11	5	5
	ТК ₃	11	9	4	5
ХБП-II	До	37	32	18	16
	ТК ₁	13	12	6	5
	ТК ₂	12	9	5	6
	ТК ₃	12	11	7	5
ХБП-III	До	39	38	17	14
	ТК ₁	11	14	6	4
	ТК ₂	12	11	5	5
	ТК ₃	16	13	6	5
Всего пациентов		111	100	49	45
			194		
		305			

121,0 ± 4,3 пг/мл до 139,5 ± 6,4 пг/мл по сравнению с уровнем до начала лечения, достоверно ($p < 0,05$) был меньше лишь при применении ТК₁ — составил 121,0 ± 4,3 пг/мл, тогда как в случае сочетанного применения иАПФ со статинами — 130,3 ± 6,1 пг/мл, а при ТК₃ — 139,5 ± 6,4 пг/мл. При ХБП-II уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от 140,0 ± 5,3 пг/мл при применении ТК₃ до 152,7 ± 6,99 пг/мл при применении ТК₁. Достоверное его повышение ($p < 0,05$) достигнуто в группах больных с ХБП-II, получавших иАПФ (ТК₁). При ХБП-III уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от 596,2 ± 11,7 пг/мл при применении ТК₃ до 786,3 ± 12,43 пг/мл при применении ТК₁; достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня МСР-1 достигнуто в подгруппах больных, получавших ТК₂ или ТК₃.

Уровень МСР-1 в сравниваемых группах больных СД 2-го типа с ХБП-I в зависимости от примененной терапии колебался в пределах от 145,8 ± 5,9 пг/мл до 139,7 ± 3,1 пг/мл по сравнению с уровнем до начала лечения, достоверно ($p < 0,05$) не отличался от исходного (до лечения) уровня (табл. 3). При ХБП-II уровень МСР-1 характеризовался колебаниями от 75,0 ± 4,1 пг/мл при применении ТК₃ до 72,9 ± 4,6 пг/мл при применении ТК₁; достоверное его уменьшение ($p < 0,05$) достигнуто во всех группах больных с ХБП-II. При ХБП-III положительный эффект от терапии достигнут лишь в группе больных, лечение которых проводилось по схеме ТК₃. У больных СД 2-го типа с различными стадиями ХБП под влиянием примененной тера-

пии не выявлено достоверных изменений СКФ, ее показатели имели лишь тенденцию к улучшению ($p > 0,05$), не достигая статистически значимых различий по сравнению с первоначальными уровнями. Содержание креатинина в крови больных СД 2-го типа с ХБП-I под влиянием ТК₁ достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось с 127,0 ± 5,6 мкмоль/л до 115,0 ± 4,8 мкмоль/л, при ХБП-II — с 325,1 ± 8,9 мкмоль/л до 298,4 ± 7,6 мкмоль/л, а при ХБП-III — с 369,7 ± 11,3 мкмоль/л до 346,5 ± 5,7 мкмоль/л.

Выводы

1. В зависимости от стадии ХБП и генеза гломерулярных поражений до начала комплексного лечения уровень МСР-1 достоверно отличается, а применение предложенных терапевтических комплексов характеризуется снижением уровня МСР-1, выраженность которого определяется стадией ХБП.

2. Под влиянием примененных терапевтических комплексов:

— эффективное снижение уровня МСР-1 достигнуто при всех стадиях ХБП у пациентов с гипертонической болезнью, однако при ХБП-I лишь в случае применения ТК₃, тогда как при ХБП-II и ХБП-III применение ТК₂ также достоверно влияло на уровень МСР-1 ($p < 0,05$);

— у пациентов с хроническим гломерулонефритом эффективное снижение уровня МСР-1 достигнуто при всех стадиях ХБП, однако при ХБП-I лишь в случае применения ТК₂ и ТК₃, тогда как при

Таблица 3. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина в зависимости от генеза гломерулярных поражений и его динамика под влиянием комплексного лечения пациентов с различными стадиями ХБП

Стадия ХБП и использованные терапевтические комплексы		Клинические группы пациентов в зависимости от генеза гломерулярных поражений			
		Первичные	Вторичные		
		ХГН ¹ n _{общ} = 111	ГБ ² n _{общ} = 100	СД 1-го типа ³ n _{общ} = 53	СД 2-го типа ⁴ n _{общ} = 45
ХБП-I	НЛ	228,0 ± 14,6	162,0 ± 4,6	136,4 ± 5,8	138,5 ± 4,7
	ТК ₁	219,4 ± 6,7	155,6 ± 7,2	121,0 ± 4,3	145,8 ± 5,9
	ТК ₂	203,7 ± 6,3	157,3 ± 6,4	130,3 ± 6,1	142,8 ± 6,3
	ТК ₃	201,4 ± 6,5 ^c	152,5 ± 4,1 ^c	139,5 ± 6,4	139,7 ± 3,1
ХБП-II	НЛ	732,0 ± 13,3 ^a	190,3 ± 5,9 ^a	138,5 ± 6,1	92,3 ± 3,1
	ТК ₁	507,5 ± 14,6	184,0 ± 7,9	153,7 ± 6,9	72,9 ± 4,6 ^c
	ТК ₂	503,8 ± 13,7	158,7 ± 6,9 ^c	139,5 ± 5,7	74,0 ± 4,3 ^c
	ТК ₃	483,5 ± 11,2	146,8 ± 7,3 ^c	140,0 ± 5,3	75,0 ± 4,1 ^c
ХБП-III	НЛ	826,0 ± 10,9 ^{a, б}	210,7 ± 6,9 ^{a, б}	826,0 ± 21,6 ^{a, б}	158,6 ± 8,7
	ТК ₁	789,0 ± 12,4	198,0 ± 6,3	786,3 ± 12,4 ^c	171,8 ± 6,9
	ТК ₂	697,0 ± 11,2 ^c	188,6 ± 7,5 ^c	654,3 ± 14,3 ^c	162,1 ± 5,2
	ТК ₃	668,0 ± 10,6 ^c	176,5 ± 6,9 ^c	596,2 ± 11,7 ^c	152,4 ± 4,8

Примечания: НЛ — средний уровень до начала лечения, ^a — достоверность разницы по сравнению с ХБП-I на уровне $p < 0,05$; ^б — достоверность разницы по сравнению с ХБП-II на уровне $p < 0,05$; ^с — достоверность разницы по сравнению с показателем до лечения.

ХБП-II и ХБП-III применение ТК₂ (без Кетостерила) не оказало достоверного влияния на уровень МСР-1 ($p < 0,05$);

— при СД 1-го типа эффективное снижение уровня МСР-1 достигнуто при применении всех ТК при ХБП-III, тогда как при ХБП-I снижение уровня МСР-1 достигнуто только при применении ТК₃ (с включением Кетостерила), а при ХБП-II коррекция выбранными ТК оказалась неэффективной по стабилизации и торможению прогрессирования ХБП;

— у пациентов с СД 2-го типа при ХБП-III положительный эффект от терапии достигнут лишь при лечении с применением расширенного ТК₃ с включением Кетостерила.

3. Перспективы дальнейших исследований связаны с оценкой продолжительности достигнутых клинико-метаболических эффектов — сдерживание прогрессирования ХБП в зависимости от генеза гломерулярных поражений.

Таким образом, по нашим данным, МБД с включением Кетостерила необходимо назначать уже на ранних стадиях ХБП с целью ренопротективного действия. Причем применение Кетостерила должно быть длительным и постоянным с целью увеличения додиализного периода и улучшения качества жизни больных с ХБП.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рецензент: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии и НМАПО Иванов Д.Д.

Список литературы

1. Наточин Ю.В. Физиология водно-солевого обмена и почки. — СПб.: Наука, 1993. — С. 23-184.
2. Kenner C. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats / C. Kenner, A. Evan, P. Bromgren et al. // *Kidney Int.* — 1985. — № 27. — P. 739-750.
3. Mandayam S. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease / S. Mandayam, W. Mitch // *Nephrology (Carlton)*. — 2006. — № 11(1). — P. 53-57.
4. Toeller M. Protein intake — new evidence for its role in diabetic nephropathy / M. Toeller, A. Buyken // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — № 13(8). — P. 1926-1927.
5. Кучер А.Г. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей / А.Г. Кучер, А.М. Есян, Л.И. Шишкина и др. // *Нефрология*. — 1997. — № 1(2). — С. 79-84.
6. Каюков И.Г. Потребление белка и функциональное состояние почек / И.Г. Каюков, А.Г. Кучер, А.М. Есян // *Нефрология*. — 2003. — № 7. — С. 75-78.
7. Береснева О.Н. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности / О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, А.Г. Кучер и др. // *Нефрология*. — 2003. — № 7(3). — С. 66-70.
8. Dobronravov V. Influence of low- and high-soy protein diet on the progression of experimental chronic renal failure / V. Dobronravov, A. Smirnov, M. Parastaeva et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — № 20 (suppl. 5). — P. 70.
9. Fukui M. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis / M. Fukui, T. Nakamura, I. Ebihara et al. // *J. Lab. Din. Med.* — 1993. — № 121(2). — P. 224-234.
10. Molnar M. The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure / M. Molnar, I. Szekerene, J. Nagy, M. Figler // *Orv Hetil.* — 2009. — № 150(5). — P. 217-224.
11. Mircuscu G. Effect of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease / G. Mircuscu, L. Garneata, S. Stancu et al. // *J. Ren. Nutr.* — 2007. — № 17(3). — P. 179-188.
12. Goodman W. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure / W. Goodman // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — № 18 (suppl. 3). — P. 2-8.
13. Teplan V. Metabolic effects of ketoacid-amino-acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin-randomized controlled trial / V. Teplan, O. Schuck, M. Votrula et al. // *Wien. Klin. Wschr.* — 2000. — № 113. — P. 661-669.
14. Mitch W. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease / W. Mitch // *Kidney Int.* — 2005. — № 94. — P. 133-135.
15. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Б.М. Бреннер // *Нефрология*. — 1999. — № 3(4). — С. 23-27.
16. Fanti P. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation — correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants / P. Fanti, R. Asmis, P. Stephenson et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — № 21(8). — P. 2239-2246.
17. Tovar A. A soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephrotic syndrome / A. Tovar, F. Murguia, C. Cruz et al. // *J. Nutr.* — 2002. — № 132(9). — P. 2562-2569.
18. Kim H. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor- α signaling pathways / H. Kim, T.G. Peterson, S. Barnes // *Am. J. Clin.* — 1998. — № 68. — P. 1418S-1425S.
19. Семидоцька Ж.Д. Про чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, О.С. Більченко // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2005. — № 3(6). — С. 57-60.
20. Семидоцька Ж.Д. Клініко-патогенетичні взаємозв'язки між цитокіновим профілем та чинниками прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті / Ж.Д. Семидоцька, О.І. Ромаданова // *Імунологія та алергологія*. — 2009. — № 2-3. — С. 192-193.
21. Ромаданова О.І. Ефективність корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при хронічному гломерулонефриті / О.І. Ромаданова // *Світ медицини та біології*. — 2010. — Вип. 4, № 10. — С. 81-86.
22. Ромаданова О.І. Індикатори стану клітинних механізмів прогресування при різних стадіях хронічної хвороби нирок у хворих на гломерулонефрит / О.І. Ромаданова // *Актуальні проблеми нефрології: збірник наукових праць*. — 2010. — Вип. 16. — С. 116-125.
23. Ромаданова О.І. Клінічні особливості хворих з первинним гломерулярним ураженням на різних стадіях хронічної хвороби нирок / О.І. Ромаданова // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2010. — № 3(27). — С. 50-54.
24. Ромаданова О.І. Ефективність корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при гіпертонічній хворобі / О.І. Ромаданова // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2010. — Вип. 1. — С. 179-183.
25. Ромаданова О.І. Ефективність корекції клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті I типу / О.І. Ромаданова // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2010. — Вип. 3. — С. 193-198.
26. Ромаданова О.І. Клініко-метаболическі особливості хворих на хронічний гломерулонефрит на різних стадіях хронічної хвороби нирок / О.І. Ромаданова // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2011. — Т. 1, вип. 3. — С. 106-110.
27. Белобородов С.М. Планирование клинического исследования / С.М. Белобородов // *Проблемы репродукции*. — 2003. — Ч. I, № 2. — С. 6-10.

28. Лехан В.М. Епідеміологічні методи вивчення неінфекційних захворювань / В.М. Лехан, Ю.В. Вороненко, О.П. Максименко. — Донецьк: АРТ-ПРЕС, 2004. — 184 с.

29. Дубикайтис Т.А. Случайные и систематические ошибки в исследованиях / Т.А. Дубикайтис // Рос. семейн. врач. — 2003. — № 2. — С. 32-37.

30. Жмуров В.О. Обробка даних та аналіз результатів клінічних випробувань лікарських засобів / В.О. Жмуров, В.І. Мальцев, Т.К. Єфімцева, Л.І. Ковтун // Український медичний часопис. — 2001. — № 6. — С. 34-38.

31. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. — К.: Моріон, 2001. — 408 с.

32. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ Statistica) / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2003. — 312 с.

Получено 24.11.13,
получено в исправленном виде 01.12.13 □

Ромаданова О.І., Семидоцька Ж.Д., Власенко М.А.,
Власенко Є.М., Бутикова О.О.
Харківська медична академія післядипломної освіти,
кафедра терапії та нефрології

Romadanova O.I., Semidotskaya Zh.D., Vlasenko M.A.,
Vlasenko Ye.M., Butikova Ye.A.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Department of Therapy and Nephrology, Kharkiv, Ukraine

РЕНОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ МАЛОБІЛКОВОЇ ДІЄТИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КЕТОАНАЛОГІВ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ

Резюме. У статті розглядається роль малобілкової дієти й кетоаналогів незамінних амінокислот у хворих із порушенням функції нирок. За результатами дослідження закономірності формування рівня моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1), залежно від генезу гломерулярних пошкоджень і стадії хронічної хвороби нирок, і його динаміки під впливом різних підходів у комплексному лікуванні зроблено висновок, що призначення малобілкової дієти з включенням Кетостерилу необхідне вже на ранніх стадіях захворювання з метою ренопротективної дії. Застосування Кетостерилу повинно бути тривалим і постійним із метою збільшення додіалізного періоду та поліпшення якості життя хворих із хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, малобілкова дієта, амінокислоти, Кетостерил.

RENOPROTECTIVE EFFECTS OF LOW-PROTEIN DIET WITH THE USE OF KETO-ANALOGUES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS USING

Summary. The article discusses the role of low-protein diet and keto-analogues of essential amino acids in patients with impaired renal function. On the basis of results of the study on regularities of monocyte chemoattractant protein level (MCP-1), depending on the origin of glomerular damage and stage of chronic kidney disease and the dynamics of its changes under the influence of different approaches in complex treatment, it is concluded that administration of low-protein diet with inclusion of Ketosteril is necessary already at the early stages of the diseases for renoprotective action. Use of Ketosteril should be prolonged and continuous in order to increase the predialysis period and improve the quality of life in patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, low-protein diet, amino acids, Ketosteril.