© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.392.7/.8:612.46

А.Г.Кучер, А.М.Есаян, Ю.А.Никогосян, Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков

ВОЗДЕЙСТВИЕ ОДНОКРАТНЫХ НАГРУЗОК УМЕРЕННЫМИ ДОЗАМИ СОЕВОГО И МЯСНОГО БЕЛКА НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

A.G. Kucher, A.M.Essaian, Yu.A.Nikogosyan, Yu.A.Ermakov, I.G.Kayukov

EFFECT OF SINGLE LOADS WITH LOW DOSES OF PROTEIN SOYA BEANS AND MEAT ON THE KIDNEYS OF HEALTHY PERSONS

Научно-исследовательский институт нефрологии, курс нефрологии и диализа при кафедре пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Влияние нагрузки соевым изолятом SUPRO 760 (Protein Technologies Int., USA) и «красным» мясом на функцию почек было изучено у 7 здоровых людей (возраст 21—45 лет; М:Ж — 5:2). Нагрузки назначались с интервалом в 2 нед из расчета 0,5 г белка на 1 кг идеальной массы тела. Клиренс креатинина (мл/мин; $\bar{X}$±m) в обеих группах изменялся следующим образом.

	Контроль	После нагрузки	
	0—2 ч	2—4 ч	4—6 ч
Мясо	97,8±12,7	132,2±9,2*	109,1±4,8**
SUPRO 760	111,4±9,8	125,1±14,7	115,6±15,9

* p<0,05 по сравнению с контролем.

** p<0,05 4—6 ч по сравнению с 2—4 ч.

Таким образом, нагрузка соевым изолятом в дозах, сравнимых с содержанием белка в общепринятых малобелковых диетах для больных с хронической почечной недостаточностью, оказывает незначительное влияние на фильтрационную способность почек у здоровых лиц. Следовательно, оправданы попытки разработок таких рационов с использованием соевого белка.

Ключевые слова: белковая нагрузка, скорость клубочковой фильтрации, здоровые лица.

ABSTRACT

The effect of loading with SUPRO 760 soya-bean isolate (Protein Technologies Int., USA) and «red» meat on the renal function was studied in seven healthy volunteers (age 21-45 years; M:F 5:2). Loading (0,5 g protein per kg of ideal body weight) was performed at a two weeks interval. The creatinine clearance (ml/min; mean±SEM) in the both groups varied as follows.

Load	Control	After load	
	0—2 h	2—4 h	4—6 h
"Red" meat	97,8±12,7	132,2±9,2*	109,1±4,8**
SUPRO 760	111,4±9,8	125,1±14,7	115,6±15,9

* p<0,05 vs Control.

** p<0,05 4—6 h vs 2—4 h.

As a conclusion, loading with the soya-bean isolate in a dose comparable with the protein content in the commonly used low protein diets with chronic renal failure only slightly affects the filtration capacity of kidneys in healthy volunteers. Therefore it is advisable to make efforts in developing such diet including soya-bean proteins.

Key words: protein load, glomerular filtration rate, healthy persons.

ВВЕДЕНИЕ

Малобелковая диета (МБД) – один из немногих терапевтических подходов, способных реально затормозить скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), по крайней мере у части больных [10, 11]. Позитивное влияние малобелковых рационов связывают прежде всего с уменьшением гиперфильтрации и интрагломерулярной гипертензии в оставшихся нефронах [4, 10], а также рядом других факторов. Среди последних называют снижение протеинурии, тубулярного гиперметаболизма, продукции цитокинов, уровней системных гормонов, перегрузки почечных канальцев кальцием и фосфором. Кроме того, МБД противодействует гемосидерозу канальцев и подавляет перекисное окисление липидов, препятствует ацидозу и угнетает продукцию аммония, нормализует баланс между синтезом и деградацией белка в клубочках [2, 9]. В последние годы получены доказательства участия одного из продуктов метаболизма аминокислоты триптофана – индоксил сульфата в прогрессировании ХПН. При этом накопление индоксил сульфата в организме способствует усилению экспрессии генов, контролирующих образование трансформирующего фактора роста 1, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и proα1(I) коллагена, что содействует усилению почечного фиброза. Соответственно, ограничение поступления триптофана на фоне МБД может стать дополнительным фактором, замедляющим прогрессирование ХПН [13].

Тем не менее, основным путем влияния содержания белка в диете на деятельность почек больных и здоровых людей все же остается гемодинамический. При этом, во многих исследованиях показано увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при белковых нагрузках у больных и здоровых лиц [3, 5, 8, 12 и мн. др].

По общему мнению, для достижения положительного терапевтического эффекта пациент в додиализном периоде ХПН должен потреблять не более 0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки. Однако, несмотря на все успехи в разработке вариантов консервативной терапии, направленной на замедление прогрессирования ХПН, переход ее в терминальную стадию, требующую применения регулярного гемодиализа (ГД) или перитонеального диализа (ПД), все же неизбежен. Существенную проблему составляет и практически обязательное развитие у пациентов с ХПН белково-энергетической недостаточности (БЭН). Ее проявления во многом сказываются на качестве жизни больных на ГД и в значительной степени определяют их летальность [2]. Очевидно, что необходимость ограничения пищевого белка в додиализном периоде ХПН не может не способствовать усилению БЭН. Поэтому задача состоит в выборе таких видов МБД, которые, выполняя свою роль в торможении прогрессирования ХПН, в наименьшей степени усиливали бы отрицательные последствия такого лечения для организма в целом. Одним из условий решения данной задачи должно служить назначение МБД, содержащих сбалансированный набор незаменимых аминокислот. Поскольку создать такую диету на основе только обычных белковосодержащих продуктов питания довольно трудно, в диетотерапии больных с ХПН пытаются использовать синтетические аминокислотные добавки типа «Кетостерила» («Fresenius», FRG). Данный подход, несмотря на несомненные достоинства, имеет и ряд существенных недостатков: «химическое» происхождение добавок, необходимость длительного приема большого числа таблеток (до 24 в сутки), содержание в них довольно значительного количества кальция, плохую переносимомость препаратов и их высокую стоимость.

Другим выходом может быть назначение МБД преимущественно на основе растительных белков, которые, по-видимому, оказывают несколько меньшее влияние на фильтрационную способность почек, чем животные [3, 14]. Однако растительные протеины по своей биологической ценности обычно резко уступают белкам мяса, яиц, птицы и морепродуктов. Исключением из этого правила являются соевые бобы, которые содержат практически тот же сбалансированный набор незаменимых аминокислот, что и продукты животного происхождения. Особенно важно, что в последние годы стали получать так называемые соевые изоляты, состоящие на 90% из практически чистого белка. Они почти не включают фосфора или холестерина и легко подвергаются кулинарной обработке.

Наши предыдущие исследования показали, что массивная пероральная нагрузка соевым изолятом (1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела) вызывает отчетливо менее длительное увеличение клиренса креатинина у здоровых добровольцев, чем назначение аналогичных количеств мясного белка [3]. Целью настоящей работы была оценка функционального состояния почек здоровых лиц на нагрузку соевыми и мясными протеинами в дозах, сопоставимых с применяемыми в большинстве МБД для больных с ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе приняли участие 7 практически здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 45 лет (2 женщины и 5 мужчин). Это были те же волонтеры, которых мы обследовали ранее по программе с нагрузками в количестве 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела [3]. Как и прежде [3], с интервалом в 2 нед каждому испытуемому назначали однократную пероральную нагрузку растительным и животным (говядина) протеинами. Однако в данных исследованиях количество белка уменьшалось до 0,5 г на 1 кг идеальной массы тела. В качестве источника растительного белка вновь был использован изолят из соевых бобов SUPRO 760 («Protein Technologies International», USA). Непосредственная методика проведения испытаний полностью соответствовала подробно описанной ранее [3]. Она включала три клиренсовых периода длительностью по 2 ч (фоновый и два посленагрузочных). В каждом периоде определялись основные характеристики осмо- и ионорегулирующей способности почек: минутный диурез (Us), абсолютная экскреция мочевины (UDUr), натрия (UDNa), калия (UDK), кальция (UDCa), хлора (UDCl), неорганического фосфора (UDP) и осмотически активных веществ (UDosm). СКФ оценивали по клиренсу эндогенного креатинина (CCr).

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений и критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Назначение нагрузки мясом через 2—4 ч приводило к достоверному нарастанию клиренса эндогенного креатинина более чем на 35% по сравнению с фоновым уровнем (табл. 1). В 3-м периоде CCr значимо снижался и уже существенно не отличался от исходного (см. табл. 1).

Во 2-м периоде применение мясного белка, помимо увеличения CCr, вызвало достоверный рост диуреза и экскреции неорганического фосфора по сравнению с базальными величинами (см. табл.1). Здесь же прослеживалась тенденция, хотя и не подтвержденная статистически, к нарастанию выделения с мочой и ряда других исследованных ингредиентов (см. табл. 1). Следует отметить, что в 3-м периоде диурез, экскреция натрия, кальция, хлора и неорганического фосфора достоверно снижались по сравнению со значениями, отмеченными через 2—4 ч после нагрузки мясом (см. табл. 1).

Назначение соевого изолята SUPRO 760 ни во 2-м, ни в 3-м периоде не вызвало значимых изменений CCr (табл. 2). В такой ситуации обнаружено только достоверное нарастание выведения кальция на 2—4-й час по сравнению с исходным (см. табл. 2). Кроме того, величины экскреции натрия и хлора в 3-м периоде оказались существенно ниже, чем во 2-м (см. табл.2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные могут свидетельствовать о меньшем влиянии протеинов из соевых бобов на фильтрационную способность почек у здоровых лиц, поскольку SUPRO 760 не вызывал сколько-нибудь достоверных вариаций CCr ни в одном из посленагрузочных периодов (см. табл. 2). Напротив, однократная нагрузка «красным» мясом, эквивалентная 0,5 г белка на 1 кг идеальной массы тела, вызвала достоверный рост креатининового клиренса через 2—4 ч после ее применения . Тем не менее, в 3-м периоде CCr вновь снижался и уже достоверно не отличался от исходного (см. табл.1). Эти данные в значительной степени отличаются от полученных нами ранее при использовании у здоровых людей соевых и мясных нагрузок, эквивалентных 1 г белка на 1 кг идеальной массы

Таблица 1

Изменения показателей функционального состояния почек при нагрузке мясом (0,5 г белка/кг идеальной массы тела) у здоровых людей (n=7)

Показатели ($\bar{X}$±m)	Периоды исследования			p		
	1-й	2-й	3-й	1 – 2	2 – 3	1 – 3
CCr, мл/мин	97,8±12,7	132,2±9,2	109,1±4,8	0,049	0,03	–
Us, мл/мин	1,09±0,24	2,81±0,54	1,42±0,22	0,01	0,046	–
UDUr, ммоль/2 ч	30,9±6,50	41,6±4,41	39,3±4,21	–		–
UDK, ммоль/2 ч	7,43±1,89	14,0±3,12	8,51±1,03	–		–
UDNa, ммоль/2 ч	15,8±4,34	27,3±5,11	19,3±3,29	–	0,02	–
UDCa, ммоль/2 ч	0,36±0,09	0,48±0,10	0,26±0,05	–	0,036	–
UDCl, ммоль/2 ч	18,3±4,73	29,2±4,50	21,9±2,73	–	0,02	–
UDP, ммоль/2 ч	1,80±0,39	3,56±0,43	2,11±0,23	0,01	0,01	–
UDosm, ммоль/2 ч	82,2±18,4	114,7±17,7	91,4±8,2	–	–	–

тела. В последнем случае прием и SUPRO 760, и говядины приводил к росту клиренса креатинина на 2—4-й час после нагрузки. Однако к 6-му часу после назначения соевого изолята CCr вновь снижался почти до исходного уровня, тогда как на фоне мясной нагрузки дальнейший рост этого параметра продолжался [3]. Все эти данные, взятые в целом, действительно могут рассматриваться как указание на меньшее влияние растительных протеинов на фильтрационную способность почек. Существенно, что назначение SUPRO 760 в количествах, сопоставимых с общепринятым содержанием протеина в МБД для пациентов с ХПН (0,6 г белка/кг массы тела), практически не приводит к развитию гиперфильтрации в почках здоровых людей. Все это, наряду с другими положительными качествами сои (гиполипидемическое действие, наличие практически всех незаменимых аминокислот и др.), подтверждает целесообразность использования соевых продуктов в лечебном питании больных с ХПН в додиализном периоде.

Механизмы увеличения СКФ в ответ на нагрузку белком не установлены. Считается, что введение аминокислот приводит к существенному снижению сопротивления как в афферентной, так и эфферентной артериолах при неизменных величинах внутриклубочкового транскапиллярного гидростатического градиента и коэффициента гломерулярной ультрафильтрации, т. е. гиперфильтрация в ответ на нагрузку аминокислотами является следствием нарастания почечного плазматока, связанного с вазодилатацией [4]. Другая точка зрения связывает увеличение почечного кровотока и СКФ на фоне высокого потребления белка все же с преимущественным расширением приносящей артериолы [12].

Непосредственные причины уменьшения тонуса артериол почек не известны. Определенное значение придавалось вазодилататорному эффекту глюкагона, секреция которого возрастает на фоне введения белка или аминокислот. Однако результаты ряда клинических и экспериментальных исследований не дали однозначных доказательств роли глюкагона в увеличении СКФ [4, 12]. Не исключается и вовлечение механизма канальце-клубочковой обратной связи, обусловленной изменением состава тубулярной жидкости, притекающей к области плотного пятна, вследствие необходимости экскреции больших количеств конечного продукта катаболизма белков — мочевины [3, 7]. В настоящее время данные, свидетельствующие о важной роли мощнейшего вазодилататора — окиси азота в регуляции почечной микроциркуляции [1, 15], позволяют задуматься и об ее участии в развитии гиперфильтрации и гиперперфузии после белковых нагрузок. Действительно, NO активно синтезируется в различных регионах почек, в том числе и в области приносящей артериолы [15]. Поскольку образование этого метаболита осуществляется с помощью фермента NO-синтетаза из аминокислоты L-аргинина, допустимо предположить, что увеличение содержания в крови аминокислот на фоне белковой нагрузки приводит к увеличению поступления субстрата для синтеза NO в почку. Последнее, в свою очередь, активирует образование окиси азота, которая за счет простой диффузии, не зависящей от наличия каких-либо специфических рецепторов, проникает внутрь гладкомышечных клеток и оказывает локальный сосудорасширяющий эффект. Очевидно, однако, что все эти гипотезы требуют дальнейшего подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что невысокие дозы соевого белка в отличие от мясных протеинов не вызывают сколь-

Таблица 2

Изменения показателей функционального состояния почек при нагрузке SUPRO 760 (0,5 г белка/кг идеальной массы тела) у здоровых людей (n=7)

Показатели	Периоды исследования			p		
($\bar{X}$±m)	1-й	2-й	3-й	1 – 2	2 – 3	1 – 3
CCr, мл/мин	111,4±9,8	125,1±14,7	115,6±15,9	–	–	–
Us, мл/мин	1,66±0,43	2,69±0,57	1,90±0,35	–	–	–
UDUr, ммоль/2 ч	36,1±5,55	44,8±4,93	44,4±4,0	–	–	–
UDK, ммоль/2 ч	8,59±1,29	10,79±1,45	9,79±2,06	–	–	–
UDNa, ммоль/2 ч	18,2±3,05	18,9±2,28	15,1±2,09	–	0,022	–
UDCa, ммоль/2 ч	0,29±0,06	0,41±0,06	0,31±0,06	0,035	–	–
UDCl, ммоль/2 ч	21,8±3,34	24,0±3,22	18,1±2,58	–	0,022	–
UDP, ммоль/2 ч	2,21±0,46	3,13±0,37	2,65±0,35	–	–	–
UDosm, ммоль/2 ч	87,2±13,2	103,1±10,5	102,9±16,0	–	–	–

ко-нибудь отчетливых изменений клиренса креатинина при острых нагрузках у здоровых людей. Это укрепляет предположение о целесообразности включения белковых соевых изолятов в лечебное питание больных с ХПН в додиализном периоде. Причины меньшей гемодинамической нагрузки на почку при потреблении растительных белков остаются неясными. Механизмы развития «послебелковой» гиперперфузии/гиперфильтрации могут обсуждаться только на уровне гипотез, пока не имеющих четких экспериментальных подтверждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А.Г. Молекула года // Международные мед. обзоры.—1993.— Т. 1, № 2.—С. 128—132.

2. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.— 1997.— Т.1, №1.—С. 39—46.

3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.— 1997.—Т. 1, № 2.—С. 79—84.

4. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. II Международный нефрологический семинар.—М., 1997.— С. 162—172.

5. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 55—58.

7. Bankir L., Ahloulay M., Bouby N. et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular concentration rate? // J. Amer. Soc. Nephrol.—1993.—Vol. 4, № 5.—P. 1091—1103.

8. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to meal meat // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10, № 9.—P. 1629—1636.

9. Heidland A., Sebekova K., Ling H. Effect of low-protein diets on renal disease: are non-haemodynamic factors involved // Nephrol. Dial. Trasplant.— 1995.— Vol. 10, № 9.— P. 1512—1514.

10. Klahr S. Prevention of progression of nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.— 1997.—Vol. 12, Suppl.2.— P. 63—66.

11. Mashio G. Low-protein diet and progression of renal disease: an endless story // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10, № 10.—P. 1797—1800.

12. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients // Nephron.— 1988.— Vol. 48, № 2.— P.101—106.

13. Niva T., Nomura T., Sugiyama S. et al. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, Suppl. 62.— P. S23—S28.

14. Rambausek M., Zeier M., Ritz E. Diatetik und Ernahrunggsrichtlinien bei Nierenkrankheiten // Z. Arz. Fortbil.— 1993.—87eg, № 4.—S.315—322.

15. Steinhausen M., Enlich K. Control of renal microcirculation // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10, № 9.— P. 1559—1564.