© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 611.61:574.96

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

ВЛИЯНИЕ НАГРУЗОК РАСТИТЕЛЬНЫМ И ЖИВОТНЫМ БЕЛКОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Через 2 - 4 ч после нагрузки мясом или соевым кон-центратом из расчета 1 г белка на кг идеальной массы тела у здоровых лиц обнаружено сопоставимое увеличение величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Через 4 - 6 ч после мясной нагрузки СКФ продолжала возрастать, тогда как после соевой снижалась до исходных значений. Вариации СКФ в условиях белковых нагрузок были связаны с изменениями концентрационных индексов и концентраций в моче мочевины, хлора, неорганического фосфора, осмотически активных веществ. Выявлена также обратная корреляция СКФ с отношением: концентрация хлора в моче/ осмоляльность мочи. Не исключено участие канальце-клубочкового механизма обратной связи в реакции СКФ на белковые нагрузки у здоровых людей.

ABSTRACT

Protein loads (1.0 g protein / kg ideal body mass) of both meat and soy bean concentrate increased glomerular filtration rate (GFR) in healthy persons in comparable extent in period of 2 to 4 h after ingestion. Further enhancement of GFR has been found on 4-6 h after meat load. At contrast, GFR has decreased during the same time period of soy bean load. In protein load conditions, GFR values variations were connected with changings of urinary concentrations of urea, inorganic phosphorus, chlorine and osmotically active substances and with concentration indexes of the same ingredients. There was inverse correlation between GFR and relation: urine chlorine concentration/urine osmolality. It's possible, that tubulo-glomerular feedback mechanism participates in reaction of GFR on protein load in normal human kidney.

Ключевые слова: белковые нагрузки, функция почек, скорость клубочковой фильтрации, здоровые лица.

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

Введение

Нагрузки белком оказывают существенное влияние на функцию почек как у здоровых лиц, так и у пациентов с нефропатиями. Последствия повышенного приема белка проявляются прежде всего в увеличении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 6, 9].

Практически важно, что содержание белка в диете заметно воздействует на состояние больных с заболеваниями почек и скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Показано, что ограничение потребления белка до 0,5 - 0,6 г на кг массы тела в сутки у пациентов с незначительной или умеренной азотемией может существенно затормозить темпы развития ХПН и отдалить начало терапии хроническим гемодиализом. Напротив, высокобелковые диеты могут ускорить прогрессирование ХПН [5, 8, 10].

В качестве одного из основных механизмов, определяющих позитивный эффект малобелковых рационов при заболеваниях почек, рассматривается ограничение гиперфильтрации в оставшихся нефронах, которая, согласно теории B.M.Brenner [4], является существенным функционально-гемодинамическим фактором прогрессирования нефропатий.

Имеются также сведения, что протеины растительного происхождения вызывают меньший подъем уровня клубочковой фильтрации по сравнению с животными [10].

Тем не менее, механизмы нарастания гломерулярной фильтрации при белковых нагрузках и причины меньшего увеличения СКФ на фоне потребления протеинов растительного происхождения по сравнению с животными остаются неясными. Ранее мы показали, что в развитии гиперфильтрации в оставшихся нефронах у пациентов с ХПН определенную роль может сыграть подавление так называемого механизма канальце-клубочковой обратной связи, вследствие изменения соотношений: концентрация хлора/концентрация мочевины или концентрация хлора/осмоляльность в тубулярной жидкости, притекающей к области плотного пятна [1]. Настоящая работа была проведена с целью про-

верки возможности вовлечения данного механизма в увеличении СКФ в почке здорового человека при нагрузках протеином.

Пациенты и методы

Исследование проведено у 7 практически здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 44 лет (2 женщины и 5 мужчин). Каждому испытуемому с интервалом в 2 нед назначалась однократная пероральная нагрузка растительным протеином и "красным мясом" (говядина) из расчета 1 г белка на кг идеальной массы тела. Последняя вычислялась по индексу Брока как разность: рост (см) - 100.

В качестве растительного протеина использовался препарат SUPRO 760 ("Protein Technologies International", США). Он представляет собой высокоочищенный соевый концентрат, содержащий приблизительно 90% белка и практически весь набор незаменимых аминокислот.

Исследование начиналось утром натощак, после предварительной гидратации из расчета 0,6 - 0,8 мл жидкости на кг массы тела. После приема воды в течение 2 ч собиралась фоновая проба мочи и в середине этого периода забирался образец венозной крови (первый клиренсовый период). Далее испытуемый съедал в течение 15-20 мин предлагаемую нагрузку, и вновь собирались 2 порции мочи с интервалом в 2 ч каждая и забирались 2 пробы венозной крови (соответственно второй и третий клиренсовые периоды). В течение обоих этих периодов старались поддерживать достигнутый уровень гидратации с помощью дополнительного назначения жидкости в объеме, равном диурезу за предыдущий интервал.

В полученных образцах сыворотки крови (P) и мочи (U) определялись концентрации эндогенного креатинина (cr) - методом Поппера по реакции Яффе, мочевины (ur) - фотометрическим методом с диацетилмоноксимом и тиосемикарбазоном, калия и натрия (методом прямой потенциометрии с помощью ионоселективных электродов), общего кальция (комплексонометрическим методом Моизуса и Зака с мурексидом в качестве индикатора), неорганического фосфора (методом Фиске и Субарроу с молибденовым и ванадиевокислым аммонием), хлора (титрометрическим методом с индикатором в виде четыреххлористого углерода) и осмоляльности (osm) - криоскопическим методом.

Вычислялись минутный диурез (Vs), приведенный к стандартной площади поверхности тела, и клиренс эндогенного креатинина, который расценивался как мера СКФ. Кроме того, рассчитывались отношения концентраций хлора и мочевины (Ucl/Uur) в моче и хлора и осмоляльности мочи (Ucl/Uosm), а также концентрационные индексы мочевины (Uur/Pur), калия (Uk/Pk), натрия (UNa/PNa), кальция (Uca/Pca), хлора (Ucl/Pcl), фосфора (Up/Pp) и осмотически активных веществ (Uosm/Posm).

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных и непарных сравнений, непараметрического (Кендел) и канонического корреляционного анализов, а также дискриминантного анализа.

Результаты

Мясная нагрузка на 2 - 4 ч приводила к некоторому, хотя и статистически недостоверному (P= 0,06), нарастанию клиренса креатинина (таблица). Рост клиренса креатинина при назначении мяса продолжался и на 4 - 6-й ч. Причем, в третьем периоде он становился достоверно выше, чем во вненагрузочном (P= 0,01).

Реакция на нагрузку соевым концентратом (см. таблицу) была качественно иной. Через 2 - 4 ч после нее также отмечалось существенное и статистически значимое нарастание СКФ (P= 0,008). Однако в третьем периоде клиренс креатинина снижался и уже не отличался от исходного (P> 0,1).

Сравнение величин клиренса креатинина у испытуемых при разных видах нагрузок показало, что ни исходно, ни на втором этапе они достоверно не отличаются друг от друга. В то

Величины клиренса креатинина при различных видах белковой нагрузки

Вид нагрузки	Клиренс креатинина мл/мин (X ± m)		
	До нагрузки	2-4 ч после	4-6 ч после
Мясо	87,8 ± 7,82	108,5 ± 6,05	136,4 ± 14,18
Supro	82,4 ± 5,97	108,0 ± 5,41	95,7 ± 7,56
P	> 0,1	> 0,1	0,026

же время, в третьем периоде, через 4 - 6 ч после нагрузки, СКФ у получавших мясо была значительно и статистически высоко достоверно больше, чем у принимавших соевый белок (см. таблицу).

С помощью канонического корреляционного анализа было показано, что величина клиренса креатинина в объединенной выборке волонтеров (получавших и мясо, и соевый концентрат) решающим образом зависит от концентраций в моче мочевины, хлора, фосфора и осмотически активных веществ (R= 0,529; P= 0,022). Еще более тесная зависимость (рис. 1) наблюдалась между клиренсом креатинина и концентрационными индексами тех же ингредиентов (R= 0,635; P= 0,0024).

В той же объединенной выборке испытуемых с помощью непараметрического коэффициента корреляции Кендела была найдена достоверная обратная зависимость (рис. 2) между клиренсом креатинина и отношением уровня концентрации хлора в моче к осмоляльности мочи (λ = -0,208; P= 0,0475).

Для выявления характеристик, связанных с большими величинами СКФ, при приеме животного белка по сравнению с растительным в третьем клиренсовым периоде был использован дискриминантный анализ. Оказалось, что в этом периоде испытуемые, получавшие мясо или SUPRO, с наибольшей степенью достоверности (критерий λ= 0,045; критерий χ^2= 17,02; P=0,017) могут различаться по пока-зателям функционального состояния почек согласно формуле:

D= -25,7 + 0,08 · Uur - 3,20 · Up + 3,13 · Up/Pp + 0,04 · Uosm + + 288,8 · Ucl/Uosm - 67,2 · Ucl/Pcl - 2,97 · Vs. (1)

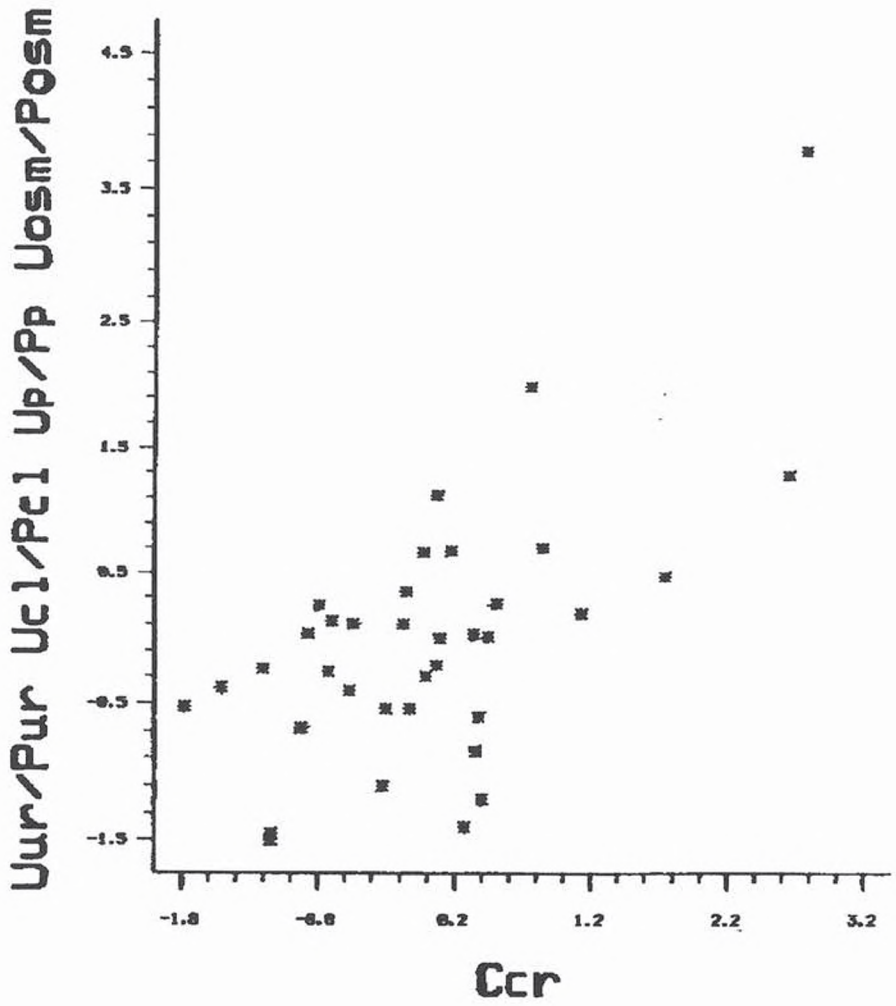

Рис.1. Взаимоотношения между клиренсом креатинина и концентрационными индексами мочевины, хлора, неорганического фосфора и осмотически активных веществ у здоровых людей при нагрузке белком (результаты канонического корреляционного анализа).

Во втором клиренсовом периоде, когда значения клиренса креатинина у получавших растительный и животный протеин были практически одинаковыми, дискриминантная функция имела несколько другой вид:

$$D = 6{,}24 - 5{,}51 \cdot Uca - 0{,}90 \cdot Up + 0{,}52 \cdot Up/Pp - 0{,}75 \cdot UNa + + 109{,}4 \cdot UNa/PNa. \quad (2)$$

($\lambda = 0{,}130$; $\chi^2 = 15{,}29$; $P = 0{,}009$).

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что и мясные, и соевые нагрузки у здоровых лиц вызывают отчетливое увеличение СКФ. Однако прием SUPRO сопровождается менее длительной гиперфильтрацией, в результате снижения СКФ в третьем периоде, после сравнимого нарастания при обоих видах нагрузки - во втором. Такие особенности действия соевого концентрата могут обуславливать определенные перспективы его использования в нефрологической практике для формирования диет для пациентов с ХПН. В этой связи может оказаться полезным и гиполипопротеидемическое действие соевых изолятов [3], поскольку развитие нарушений липопротеидного обмена участвует в прогрессировании ХПН наряду с гиперфильтрацией [7]. Наконец, немаловажно, что SUPRO обладает неплохими вкусовыми качествами, легко дозируется и подвергается кулинарной обработке.

О механизмах увеличения СКФ в ответ на белковую нагрузку известно немного. Предполагается, что они в какой-то мере связаны с нарастанием секреции глюкагона и последующей

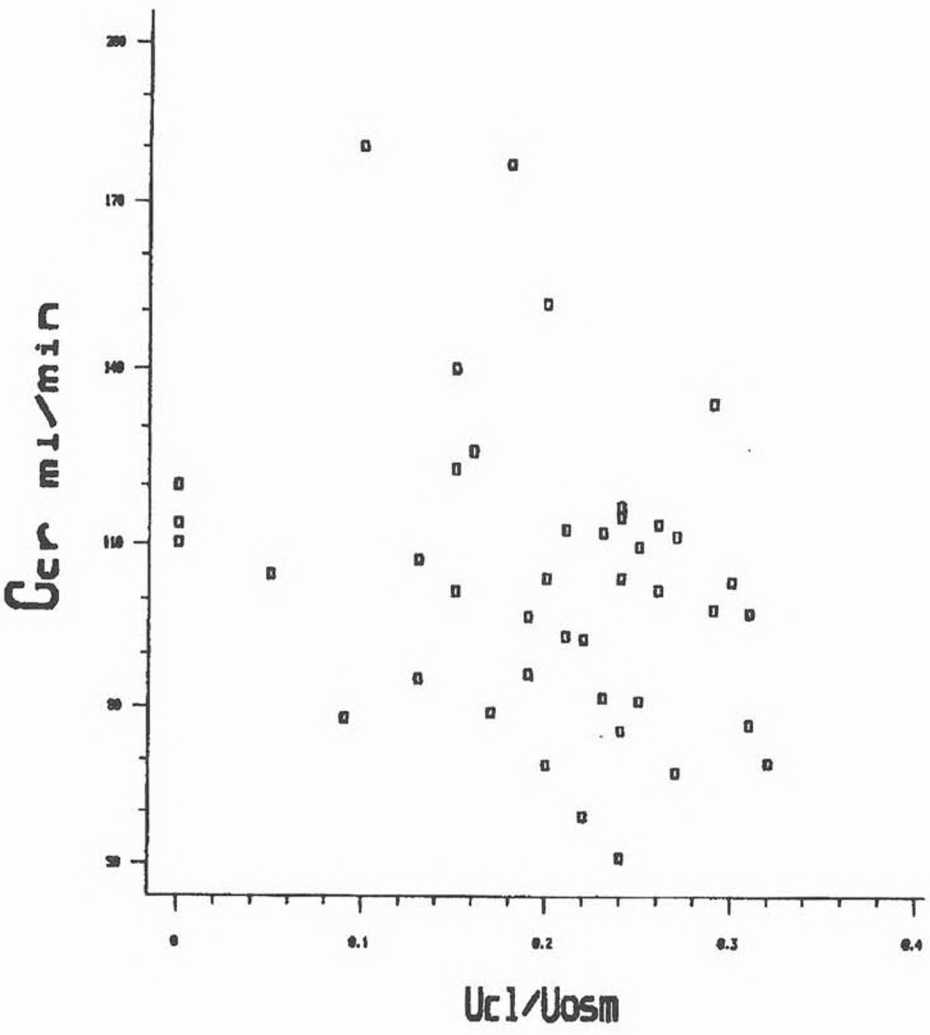

Рис. 2. Взаимоотношения между клиренсом креатинина и отношением концентрация хлора в моче/осмоляльность мочи у здоровых людей при нагрузке белком (коэффициент непараметрической корреляции Кендела).

дилатацией афферентной артериолы на фоне приема высоких доз протеина [9]. С другой стороны, нами было высказано мнение, что у больных ХПН важную роль в развитии гиперфильтрации в резидуальных нефронах может иметь вовлечение механизма канальце-клубочковой обратной связи. При этом предполагалось, что уменьшение концентрации хлора по отношению к концентрации мочевины или осмоляльности тубулярной жидкости, притекающей к области плотного пятна, может приводить к нарастанию СКФ [1].

Наличие отчетливой зависимости (по итогам канонического корреляционного анализа) величин клиренса креатинина от мочевых концентраций или концентрационых индексов мочевины, хлора, фосфора и осмотически активных веществ, а также обратной корреляции между Ucl/Uosm и СКФ могут рассматриваться как косвенное подтверждение приложимости высказанной гипотезы к объяснению механизмов развития гиперфильтрации у здоровых людей при белковых нагрузках. Хотя, несомненно, что полной аналогии между составом тубулярной жидкости, поступающей к началу дистального извитого канальца, и окончательной мочи не существует.

Отдельным вопросом являются причины снижения СКФ в третьем клиренсовым периоде при приеме соевого концентрата и продолжающееся ее увеличение при мясной нагрузке. Некоторую информацию можно получить из сравнения дискриминантных функций (1) и (2). В обе формулы в качестве значимых компонентов вошли мочевые концентрации и концентрационные индексы неорганического фосфора. В остальном вид полученных уравнений был принципиально различен. Во втором клиренсовом периоде, когда величины клиренса креатинина в обеих группах были практически одинаковы, волонтеры, получавшие мясо, отличались от принимавших соевый концентрат, наряду с показателями почечной экскреции фосфора, по концентрационным индексам или концентрациям в моче кальция и натрия. Последние характеристики, как показывают результаты канонического и непараметрического корреляционных анализов, мало связаны с уровнем СКФ. Напротив, в третьем периоде, при достоверно больших значениях клиренса креатинина при назначении мяса, в числе значимых составляющих дискриминантной функции оказались, наряду с диурезом и фосфором, концентрации или концентрационные индексы мочевины, хлора и осмотически активных веществ, а также Ucl/Uosm. По результатам предыдущих методов статистической обработки именно четыре последних характеристики функционального состояния почек наиболее надежно взаимосвязаны с вариациями величин СКФ на фоне белковых нагрузок. Таким образом, можно предположить, что отличия в реакции СКФ на разные типы белковой нагрузки (растительные или животные протеины) зависят от особенностей соотношений в моче и, возможно, тубулярной жидкости, концентраций мочевины, осмотически активных веществ и хлора. Все это наводит на мысль о различном участии механизма каналыце-клубочковой обратной связи в регуляции СКФ в почке здоровых людей в зависимости от нагрузки растительным или животным белком. Степень вовлечения данного механизма в изменения почечной гемодинамики на фоне нагрузок протеинами разного вида может быть связана с особенностями их кинетики в организме (различиями в скорости всасывания в кишечнике и катаболизма).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что нагрузка как животным (мясо) так и растительным белком (соевый концентрат) вызывает у здоровых лиц отчетливое увеличение СКФ. Тем не менее, повышенное потребление соевого концентрата приводит к менее длительной гиперфильтрацию в результате уменьшения СКФ до исходного уровня через 4 - 6 ч после нагрузки. Меньшая продолжительность гиперфильтрации на фоне приема соевых концентратов определяет перспективность испытания возможности их использования в нефрологической клинике с целью разработки диет для пациентов с ранними и умеренными стадиями ХПН. Увеличение уровня СКФ у здоровых людей в ответ на нагрузку белком тесно связано с изменениями содержания в моче (и, возможно, в тубулярной жидкости) мочевины, осмотически активных веществ и хлора. Не исключено участие механизма канальце-клубочковой обратной связи в повышении СКФ у здоровых лиц в ответ на белковую нагрузку. Однако степень его вовлечения в реакцию почечной гемодинамики может различаться при повышенном потреблении растительных или животных протеинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есаян А.М., Каюков И.Г. Роль нарушений канальцевого транспорта воды и осмотически активных веществ в прогрессировании хронической почечной недостаточности//Тер. арх.- 1993.- N 6.- С. 36-40.

2. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме//Тер. арх.- 1990.- N 6. - С.55-58.

3. Шарманов Т., Кадырова Р.Х., Салханов Б.А. Применение белкового изолята сои в диетотерапии больных алиментарным ожирением//Вопр. питания.- 1990.- N 2.- С.27-29.

4. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation //Amer. J. Physiol.- 1985.- Vol.3, N 2.- P. F324- F327.

5. Combe C., Deforges- Lasseur C., Caix J. et al. Compliance and effect of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure/ /Nephrol. Dial. Transplant.-1993.- Vol.8, N 5.- P. 412-418.

6. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequental analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodinamic response to a meat meal// Nephrol. Dial. Transplant. -1995. Vol.10., N 9.- P.1629-1636.

7. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease// N. Engl. J. Med.- 1988.- Vol.318, N 25.- P.1657-1666.

8. Mashio G. Low- protein diet and progression of renal disease: an endless story//Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.-Vol.10, N 10.- P.1797-1800.

9. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of an oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients//Nephron.- 1988.- Vol.48, N 2.-P.101-106.

10. Rambausek M., Zeier M., Ritz E. Diatetik und Ernahrungsrichtlinien bei Nierenkrankheiten//Z. Arz. Fortbil. 1993.- 87eg, N 4.- S.315-322.