

© Румянцев А.Ш., 2018

УДК 616.61-036.12-08.633.655 (-41)

Для цитирования: Румянцев А.Ш. Международный симпозиум «Кетоаналоги аминокислот». Нефрология 2018; 22 (4): 116–119

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-116-119

For citation: Rumyantsev A.Sh. International symposium «Keto-analogues of essential amino acids». Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 116–119 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-116-119

А.Ш. Румянцев^{1,2}

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «КЕТОАНАЛОГИ АМИНОКИСЛОТ»

¹Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}

INTERNATIONAL SYMPOSIUM «KETO-ANALOGUES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS»

¹ Department of Faculty Therapy of Saint Petersburg State University, ² Department of propedeutics of internal diseases of First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

23 марта 2018 г. в Париже состоялся международный симпозиум «Кетоаналоги аминокислот» под патронажем компании «Fresenius Kabi». С приветственными словами выступили от компании Fresenius Kabi старший вице-президент профессор Ж.-Ф. Барон и исполнительный вице-президент профессор М. Вестфаль. От Французского общества врачей собравшихся приветствовал профессор Ф. Чово. Он рассказал о том, что число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) во Франции составляет 10% популяции и практически половина из них – лица с 4–5 стадиями заболевания. Превалирование наиболее тяжелых больных, вероятно, связано с тем, что на начальных стадиях обращаемость за медицинской помощью недостаточна. При этом следует отметить, что число нефрологов в стране почти в 1,5 раза больше, чем в России, – 1540 человек. Однако лишь 38% пациентов наблюдались у специалиста до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) и только 40% принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Несмотря на реформу здравоохранения, в 2002 г. отмечается неуклонный рост числа больных, которые начинали ЗПТ в экстренном порядке с 7% в 1996–2000 гг. до 57% в 2013 г. Общее число больных с ХБП С5 на разных видах ХПТ составляет около 80 000 человек. Причем около 45% страдают сахарным диабетом и лишь около 23% из них

не имеют сопутствующей патологии. Средний возраст составляет около 71 года.

Известный французский нефролог профессор Д. Фуке выступил с докладом «Нутритивная терапия при ХБП: зачем и как?». Он напомнил о том, что в эксперименте на животных увеличение квоты белка в диете сопровождалось расширением афферентных артерий и, соответственно, гиперfiltrацией, которая рассматривается как ведущий механизм развития нефросклероза. Предположение о том, что снижение доли пищевого белка у человека будет способствовать расширению эфферентных артериол, подтвердилось не полностью. В частности, в исследовании MDRD было показано, что на фоне низкобелковой диеты отмечается лишь небольшое замедление прогрессирования ХБП. Однако ограничение потребляемого белка сопровождается снижением протеинурии и концентрации мочевины в сыворотке крови, а также других белковосвязанных уремических токсинов.

Малобелковая диета с содержанием белка 0,6–0,8 г/кг массы тела в сутки наиболее часто рекомендуется при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м² и при протеинурии более 0,3 г/сут. Используется в ряде случаев низкобелковая диета с содержанием пищевого белка менее 0,6 г/кг массы тела в сутки, дополненная незаменимыми аминокислотами или их кетокислотами. Пациенты с высоким риском снижения СКФ, как, например, живые доноры почки,

Румянцев А.Ш. Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

больные после нефрэктомии или поликистозом почек, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, могут улучшить свой прогноз при употреблении белка не более 1 г/кг массы тела в сутки.

Безопасность и осуществимость низкого потребления белка относятся к основным проблемам, связанным с низкобелковой диетой. Диета, включающая 0,6–0,8 г белка на 1 кг массы тела в сутки, удовлетворяет диетические потребности, особенно если половина белка имеет «высокую биологическую ценность»; другая половина может быть представлена растительными белками.

Профессор А. Икицлер (США) рассказал о положительных метаболических эффектах диеты и дозированных физических нагрузок при ХБП. Он отметил, что ожирение является одним из факторов риска ХБП. Об этом косвенно свидетельствует параллельный рост их распространенности, а также прооксидативные и провоспалительные эффекты. В частности, клетки белой жировой ткани продуцируют лептин, резистин, TNF- α , IL-6. Дисбаланс адипокинов ассоциируется с инсулинорезистентностью, аккумуляцией атерогенных липидов и потерей мышечной массы. Важно, что и ожирение, и ХБП увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, которые по праву играют ведущую роль среди причин смертности у пациентов нефрологических центров.

Положительная роль дозированных физических нагрузок при сердечно-сосудистых заболеваниях хорошо известна. Разные виды нагрузок обладают различными эффектами. Так, резистивные нагрузки сопровождаются снижением жировой массы, увеличением массы и силы мышц, физической выносливости и базального метаболизма. Аэробические нагрузки оказывают такое же влияние на жировую массу, физическую выносливость и базальный метаболизм, однако, менее эффективны в отношении массы и силы мышц.

Были приведены данные оригинального исследования, в которое включены 232 пациента с ХБП С3–4 стадий и ожирением. Дизайн предполагал формирование 4 групп: только аэробические нагрузки, только диета с ограничением калорийности, сочетание диеты с аэробическими нагрузками, традиционная диета. Пациентов наблюдали в течение 4 мес. Наиболее эффективным оказалось сочетание ограничения калорийности в сочетании с аэробическими нагрузками. При таком режиме отмечалось снижение жировой массы, маркеров окислительного и воспалительного стресса. Таким образом, меры по поддержанию здорового образа жизни являются нефармакологической стратегией

улучшения метаболических нарушений у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП.

Профессор У. Митч (США) изложил концепцию нарушений метаболизма мышц при белково-энергетической недостаточности. В частности, он отметил, что по мере прогрессирования ХБП отмечается увеличение активности катаболизма белка, основным депо которого являются мышцы. Продуктами катаболизма белка являются три группы веществ: азотсодержащие (мочевина, аммиак, мочевая кислота, гуанидины, ароматические/алифатические амины, полипептиды), органические кислоты (фенолы, оксалаты и проч.), неорганические ионы (фосфаты, сульфаты, ионы водорода). На додиализных стадиях ХБП следует придерживаться диеты с ограничением белка 0,6–0,8 г/кг массы тела в сутки и калорийностью 35 ккал/кг/сут. Причем, снижение СКФ не требует увеличения калорийности. Потребность в этом возникает только при физических нагрузках.

Применение ингибиторов АПФ является важной мерой замедления прогрессирования ХБП. Особенности питания могут этому препятствовать. В частности, несоблюдение рекомендаций по содержанию в рационе фосфатов и натрия. При отсутствии снижения квоты пищевого белка увеличивается продукция уремических токсинов и накопление неорганических ионов, что, в конечном счете, ведет развитию метаболического ацидоза – ведущего фактора белкового катаболизма. В такой ситуации целесообразно увеличить потребление продуктов, обладающих щелочными валентностями (фрукты и овощи), избегая сульфосодержащих и катионсодержащих аминокислот. Все перечисленные мероприятия способствуют нормализации обмена белков в мышцах. Исключение могут составлять лица пожилого и старческого возраста, у которых потребность в пищевом белке составляет 1,5 г/кг массы тела в сутки, так как именно такая доза стимулирует синтез белка в мышцах.

Профессор Д.Б. Пикколи (Италия) представила доклад об ограничении пищевого белка в сочетании с кетоаналогами аминокислот у больных с сахарным диабетом. Классический термин «диабетическая нефропатия» указывает на наличие единого, четко определенного и идентифицируемого заболевания почек, характеризующегося последовательностью фаз от повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии, протеинурии и артериальной гипертензии до снижения СКФ с увеличением протеинурии. Эта картина типична для пациентов с сахарным

диабетом 1-го типа, однако не всегда точно описывает ситуацию в растущей когорте пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в основном характеризующейся превалированием сосудистых поражений над относительно небольшой протеинурией. У этих пациентов дифференциальная диагностика между диабетической нефропатией и диабетом, как сопутствующей патологией, может быть не всегда простой.

Пациенты с сахарным диабетом представляют собой прототип «ослабленных пациентов» («frail patients»), у которых задержка или отказ от начала диализа воспринимается как основная цель. Диеты с низким содержанием белка все чаще рассматриваются для оценки их эффективности в плане замедления прогрессирования ХБП или как можно более позднего начала ЗПТ, однако лица с сахарным диабетом редко включаются в рандомизированные контролируемые исследования низкобелковых диет. Отчасти поэтому негативное отношение врачей к ограничению белка в диете преобладает из-за ожидания скромного эффекта, некомплаентности и риска белковоэнергетической недостаточности, а также усложнения ведения таких пациентов.

Тем более неоднозначную реакцию вызывает низкобелковая диета с содержанием пищевого белка 0,3–0,4 г/кг массы тела в сутки. Однако в сочетании с кетоаналогами аминокислот (из расчета 1 таблетки на каждые 5 кг массы тела) такая стратегия у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП 4–5 стадий сопровождается снижением протеинурии, выраженности артериальной гипертензии, замедлением темпа снижения СКФ, задержкой начала ЗПТ около 1 года без увеличения риска дополнительных случаев смерти или госпитализаций.

Доклад В. Теплана (Чехия) был посвящен ограничениям белка в диете и применению кетоаналогов аминокислот у пациентов с ХБП и ожирением. Характер патофизиологических механизмов взаимосвязи между ожирением и ХБП обсуждается в ряде исследований. К основным относят артериальную гипертензию, сахарный диабет и собственно нефропатию, обусловленную ожирением. При этом выделены гемодинамические, метаболические и факторы локального воспаления, способствующие снижению СКФ. Поэтому в комплексе лечебных мероприятий при сочетании ХБП и ожирения важное место отводят контролю артериального давления, коррекции нарушений углеводного обмена и дислипидемии, а также ограничению потребления пищи и увеличению

физической активности. Оптимальным подходом является использование наименее инвазивных методов коррекции расстройств гомеостаза. Следует отметить, что определение величины СКФ вызывает определенные трудности. В частности расчетные формулы (MDRD, CKD-EPI) не всегда дают удовлетворительные результаты. Клиренс инулина и цистатина С пока не являются методами широкого внедрения в клиническую практику.

Традиционно при ХБП С4–5 стадий рекомендуют диету с содержанием белка 0,6 г/кг массы тела в сутки, жиров 1 г/кг массы тела в сутки, углеводов 5 г/кг массы тела в сутки с общей калорийностью 30 ккал/кг массы тела в сутки. Основные результаты применения специальных малобелковых диет, дополненных кетоаналогами аминокислот, сводятся к следующему. Отмечаются замедление снижения СКФ; снижение протеинурии; уменьшение жировой массы тела без ухудшения (а в ряде случаев – с улучшением) пищевого статуса; коррекция метаболических аномалий, связанных с почечной недостаточностью (уменьшение метаболического ацидоза, гиперфосфатемии, нормализация уровня кальция в сыворотке крови); коррекция метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа (хороший гликемический контроль, улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии); коррекция нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии; сокращение кумулятивной частоты возникновения терминальной почечной недостаточности/смерти.

Профессор Л. Гарнеата (Румыния) сообщила о результатах применения низкобелковой диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот. Она напомнила собравшимся о том, что диетотерапия была основным методом лечения при почечной недостаточности в первой половине XX века и с началом эры ЗПТ отошла на второй план. В последние десятилетия интерес к ней значительно возрос. Были предложены различные диетические режимы: «классическая» малобелковая диета с содержанием белка 0,6 г/кг массы в сутки; диета с очень низким содержанием белка – 0,3–0,4 г/кг массы тела в сутки и практически вегетарианские диеты, дополненные либо смесями незаменимых аминокислот или их кетоаналогами, не содержащими азота.

Дополнение низкобелковой диеты кетоаналогами имеет некоторые преимущества по сравнению с «классической» малобелковой диетой. При достаточной калорийности кетоаналоги могут быть превращены в незаменимые аминокислоты

путем рециркуляции мочевины, что обеспечит безопасность более серьезного снижения квоты пищевого белка. Кроме того, они содержат кальций и способствуют связыванию фосфатов, т.е. улучшают фосфорно-кальциевый обмен. Благоприятные метаболические эффекты диет с добавлением кетоаналогов аминокислот были показаны во многих обсервационных исследованиях. Однако в нескольких контролируемых исследованиях с использованием жестких конечных точек результаты были не столь однозначны. Тем не менее, при проведении мета-анализа отношение рисков (снижение на 37%) было в пользу низкобелковой диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот.

Профессор Ф. Чово рассказал об опыте применения низкобелковой диеты и кетоаналогов аминокислот во Франции. Продажи кетостерила были приостановлены в 2000 г. и возобновлены в 2016 г. Некоторые нефрологи вернулись к рекомендациям ограничения потребления пищевого белка. Однако малобелковая диета не является общепринятой в нефрологических центрах, высказывается мнение о возможности развития недостаточности питания на ее фоне, ограничительные диеты (включая вегетарианство) непопулярны.

Было решено начать с создания образовательных программ для нефрологических центров. Почему? Потому что обучение нефролога в плане вопросов питания неудовлетворительно, число диетологов, компетентных в нефрологических проблемах, невелико. В большинстве центров идея малобелковой диеты сопряжена с риском осложнений и увеличением затрат времени на общение с пациентами. Дополнение малобелковой и низкобелковой диеты кетоаналогами аминокислот в таком же режиме, как в Италии, Румынии и Чехии, сопровождалось положительными метаболическими сдвигами и не приводило к развитию недостаточности питания.

От группы российских исследователей с докладом выступил доцент М.Ю. Швецов. Он рассказал о клиническом опыте применения малобелковой диеты в сочетании с аналогами кетокислот. Были обследованы больные, получавшие «классическую» малобелковую диету (0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки) и малобелковую диету в сочетании с препаратами кето/аминокислот (1 таблетка на 5 кг массы тел в сутки). У пациентов на «классической диете» снижение мышечной массы тела на 18–20%, по данным биоимпедансометрии, отмечалось в 36,6% случаев, тогда как

при добавлении кетоаналогов аминокислот – нет. Кроме того, у больных 1-й группы, получавших МБД без применения амина/кетокислот, к концу исследования зарегистрировано увеличение в сыворотке крови уровня фосфатов и более высокие уровни паратиреоидного гормона, тогда как во 2-й более низкие уровни фактора роста фибробластов-23 и более высокие – морфогенетического белка α -Клото. Повышение уровня α -Klotho обуславливало уменьшение частоты кальцификации сердечно-сосудистой системы, а также формирования концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка сердца.

Р.У. Арронте (Мексика), Х.А. Галеано (Колумбия) сообщили о применении малобелковой диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот в Южной Америке. Так, например, в Мексике распространенность ХБП составляет около 600 случаев на 1 000 000 населения, а заболеваемость – около 350 на 1 000 000 населения в год. По последнему показателю страна «отстает» только от Тайваня и США. Более 70% представлены сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Основная трудность в соблюдении малобелковой диеты – отсутствие четкого плана. Поэтому большое внимание уделяют образовательным программам, в первую очередь среди возрастных групп старше 65 лет и моложе 45 лет. Однако даже при наличии индивидуально подобранной для пациента диеты соблюдение ее невозможно без социальной поддержки и поддержки семьи. С учетом всех обстоятельств наиболее реальная стратегия – вегетарианство.

Таким образом, применение кетоаналогов аминокислот не только возможно, но и весьма эффективно на додиализных стадиях ХБП.

Сведения об авторе:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106 Russia, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a.
Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy
Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 30.04.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 30.04.2018

Accepted for publication: 22.05.2018