



## Изменение Функционального Состояния Почек У Больных Хронической Болезнью Почек Iii Стадии В Результате Применения Проренала

1. Умарова З. Ф.
2. Жаббаров О. О.
3. Мадазимова Д. Х.

Received 29<sup>th</sup> Oct 2021,  
Accepted 27<sup>th</sup> Nov 2021,  
Online 4<sup>th</sup> Dec 2021

<sup>1,2,3</sup> Ташкентская Медицинская Академия, г. Ташкент

**Аннотация:** Прогрессирование почечной недостаточности на додиализном этапе ХБП – многофакторный процесс, и стратегия нефропротекции должна быть направлена на различные механизмы прогрессирования. В этом комплексе мер по торможению прогрессирования ХПН и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, наряду с контролем системной гипертензии, снижением протеинурии, лечением дислипидемии и т. д., малобелковой диете и применению незаменимых кето/аминокислот должна принадлежать особая важная роль.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, проренал

**Хроническая болезнь почек (ХБП)** занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, поскольку она широко распространена, связана с резким ухудшением качества жизни, высокой смертностью и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки.

Однако ни один из существующих на сегодня методов заместительной почечной терапии не является безупречным, не обеспечивает 100% восполнения утраченных функций почек, не лишен риска осложнений [6,7]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, больные со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин составляют 5% общей популяции взрослого населения в мире. Число больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в мире прогрессивно увеличивается [5]. Так, за последние 5 лет число больных, находящихся на заместительной почечной терапии, увеличилось более чем на 25% и на данный момент насчитывает более 2 млн человек. При этом число больных, получающих заместительную почечную терапию, за 5 лет увеличилось более чем на 50%.

В основе ХБП лежит широкий спектр нарушений (включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, гломерулонефрит), при этом возможности этиологического лечения ХБП весьма ограничены. Прогрессирование хронической болезни почек – многофакторный процесс, включающий изначально адаптивные изменения внутрпочечной гемодинамики в виде гиперфильтрация и внутр клубочковой гипертензии, гипертрофию клубочков с их

последующей ишемией, развитие тубулоинтерстициального фиброза, активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение системного артериального давления, нарушение фосфорно-кальциевого обмена с кальцификацией сосудов и почечных структур, анемию, усугубляющую ишемию почек, дислипидемию, избыточную продукцию свободных радикалов кислорода и т. д. [1,4].

Риск развития и прогрессирования хронической болезни почек увеличивается под действием ряда широко распространённых факторов, один из которых – нарушения нутритивного статуса больных [6]. Известно, что при хронической почечной недостаточности (ХПН), распространённость которой в мире неуклонно увеличивается, особое значение придается лечебному питанию. Необходимо отметить, что нарушения нутритивного статуса встречаются у 20-50% больных в додиализной стадии хронической почечной недостаточности и у 10-70% пациентов на диализе [8,10].

Нутритивный статус – комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Также употребляется термин "питательный статус", или "состояние питания". Для обозначения нарушений нутритивного статуса используют термин "белково-энергетическая недостаточность" (БЭН). При недостаточном поступлении белка и энергии происходит нарушение нутритивного статуса: уменьшается мышечная масса тела и количество жировой ткани, причём одно из этих изменений может быть более выраженным. Частота выявления нарушений нутритивного статуса зависит от степени почечной недостаточности: среди больных хронической болезнью почек (ХБП) с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 59-30 мл/(мин $\times$ 1,73 м<sup>2</sup>) нарушения нутритивного статуса выявляют в среднем у 4,2%, в то время как среди больных ХБП с уровнем СКФ 29-15 мл/(мин $\times$ 1,73 м<sup>2</sup>) – у 21,3%.

Традиционные лечебные мероприятия, проводимые у больных с хронической болезнью почек, не влияют на аминокислотный состав крови и не обеспечивают потребности организма в незаменимых аминокислотах, а общепринятые клиничко-биохимические методы недостаточно информативны для оценки и прогнозирования прогрессирования хронической почечной недостаточности и ее перехода в уремическую стадию [1].

Традиционные методы терапии с включением незаменимых аминокислот и диеты с ограничением животного белка позволяют нивелировать проявления уремической интоксикации, улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма, уменьшить степень прогрессирования тубулоинтерстициальных повреждений, снизить тяжесть гемодинамических нарушений во внутрпочечных сосудах и повысить результативность медикаментозной терапии.

Широкое распространение получило использование малобелковой диеты (МБД), содержание белка в которой не превышает 0,6-0,3 г/кг массы тела в сутки [12]. Благоприятное действие МБД на клиническое течение ХБП связывают с уменьшением гиперперфузии и гиперфильтрации в ремнантных нефронах, что позволяет предотвратить ускоренное склерозирование и дальнейшее уменьшение числа сохранных клубочков и, таким образом, разорвать «порочный круг» прогрессирования почечной недостаточности при хронических заболеваниях почек. Результаты исследования MDRD1 также свидетельствуют о том, что МБД увеличивает продолжительность додиализного этапа болезни и может отдалить начало заместительной почечной терапии примерно на один год [11]. А, по мнению многих авторов, кетокислоты могут полностью замещать соответствующие незаменимые аминокислоты для поддержания нутритивного статуса, так как они поддерживают нейтральный азотистый баланс даже в тех случаях, когда больные с ХБП не получают незаменимых аминокислот из других источников. Вместе с тем длительное применение диеты с низким содержанием белка

способствует развитию дефицита незаменимых аминокислот, что также требует коррекции. Для коррекции дефицита незаменимых аминокислот применяют препараты, содержащие аминокислоты и их кетоаналоги.

Однако отсутствие единых подходов к трактовке нарушений нутритивного статуса и регламентированных мер их профилактики у больных с ХБП ограничивает хорошую возможность длительного применения МБД и кетокилот.

На основании проведенных научно-исследовательских работ, посвященных изучению эффективности лечения больных с ХБП, было установлено, что у больных с ХБП с ограничением потребления белка частота почечной смерти снижается на 31% по сравнению с больными с более высоким или неограниченным потреблением белка (Departement de Nephrologie, Capital Edouard HERRIOT, France) [12]. Установлено, что у больных с ХБП своевременное устранение нарушений нутритивного статуса привело к снижению прогрессирования ХБП (НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека) [4].

Комплекс лечебных мероприятий с применением незаменимых аминокислот сопровождается уменьшением катаболизма тканевых белков и мобилизации жирных кислот из жировых депо, уменьшением дефицита массы тела, что способствует стабилизации нутритивных нарушений и обусловленного ими белково-энергетического дефицита, восполнению дефицита незаменимых аминокислот, увеличению общего пула аминокислот в периферической крови и нормализации патологической перестройки в составе аминокислот [3]. В исследовании, в котором были обследованы 100 пациентов с ХБП, принимавших в комплексе с традиционной терапией кетостерил (проренал) в дозе 1 таб. на 5 кг массы тела, существенное снижение скорости клубочковой фильтрации практически отсутствовало. К 6-му месяцу наблюдения у больных этот показатель стабилизировался. Уровень мочевины независимо от этиологии с ХБП становился ниже исходного на 5%, а к концу лечения – на 13,7%. Уровень креатинина крови в динамике проводимого лечения имел тенденцию к снижению (до лечения  $304,8 \pm 53,2$ , после лечения  $297,6 \pm 27,1$ ) [2]. По данным Ю.С. Милованова [3], частота выявления нарушения нутритивного статуса зависит от степени почечной недостаточности: среди больных с ХБП с уровнем скорости клубочковой фильтрации 50-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> нарушения нутритивного статуса выявляются в среднем у 4,2%, среди больных с ХБП с уровнем СКФ 29-15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 21,3%. Следовательно, комплексное лечение больных с ХБП с включением препаратов незаменимых аминокислот кетокилот в сочетании с малобелковой диетой, в отличие от стандартной терапии, оказывает заметное положительное влияние на СКФ, уровень мочевины и креатинина, что выражается в стабилизации этих показателей на фоне лечения. Применение эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов сопровождалось увеличением утилизации азота, благодаря чему уменьшалась потребность в белке, что позволило заменить животный белок растительным, содержащим меньше фосфатов. Гипофосфатемический эффект препарата кетостерил позволяет использовать его в качестве альтернативного фосфатсвязывающего средства у больных с III-IV стадиями ХБП [6]. Ограничение потребления белка уменьшает выраженность уремических симптомов и снижает поступление креатина и креатинина (с мясом), что может отсрочить решение о начале диализа независимо от реального снижения остаточной функции почек. По данным мета-анализа, длительное (более 24 мес.) применение МБД (0,6 г белка/кг/сут) с обязательным приемом препарата кетостерил (0,1 г/кг/сут) позволяет замедлить (по сравнению с больными, не соблюдающими диету) снижение СКФ в среднем на 0,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> к концу 1-го года наблюдения и на 2,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (р МБД приводит к ухудшению вкусовых качеств пищи, а с другой, длительное бесконтрольное использование строгой МБД создает условие для формирования отрицательного азотистого баланса со свойственными ему осложнениями в виде прогрессирующего метаболического

ацидоза, гиперкалиемии, дистрофии, уремической анемии, иммунодефицита и синдрома белково-энергетической недостаточности (malnutrition, по зарубежной терминологии) [8,9]. МБД, как и другие методы лечения, следует применять грамотно с периодической оценкой ее результатов. При длительном применении МБД (более 24 мес.) следует обязательно принимать препарат кетостерил и включать в рацион высококалорийные питательные смеси. Следовательно, применение незаменимых аминокислот, их кетоаналогов и МБД, дополненной высокоэнергетическими белковыми смесями, уменьшает или отсрочивает появление симптомов уремии, предупреждает накопление токсических продуктов и развитие осложнений, замедляет снижение клубочковой фильтрации. Поэтому на фоне спланированной МБД потребление пищи сохраняется на достаточном уровне, позволяя избегать развития нарушений нутритивного статуса.

Прогрессирование почечной недостаточности на додиализном этапе ХБП – многофакторный процесс, и стратегия нефропротекции должна быть направлена на различные механизмы прогрессирования. В этом комплексе мер по торможению прогрессирования ХПН и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, наряду с контролем системной гипертензии, снижением протеинурии, лечением дислипидемии и т. д., малобелковой диете и применению незаменимых кето/аминокислот должна принадлежать особая важная роль. Проренал – это лекарственный препарат, в состав которого входят незаменимые аминокислоты, без которых организм не может правильно функционировать. Назначают его при нарушении работы почек на фоне поражения почечной ткани и постепенном нарастании содержания в крови ядовитых продуктов обмена, главным образом, белкового. Для того чтобы снизить токсическую нагрузку на организм, больным назначают диету с ограничением белков, что приводит к белковому голоданию. Проренал поставляет организму незаменимые аминокислоты (из них строятся белки организма человека), но количество поступающего при этом азота является ограниченным. Происходит это из-за того, что в состав проренала входят кетоновые аналоги аминокислот, которые быстро усваиваются организмом и способствуют при этом утилизации токсических продуктов обмена белка. Такой механизм действия способствует улучшению белкового и минерального обмена, а значит, и общего состояния больного. Диета с ограничением белка до 0,6 г/кг в сутки назначается больным при повышении креатинина крови 180 мкмоль/л и более, а при уровне креатинина крови 450 мкмоль/л и более белковую нагрузку следует уменьшить ещё в 2 раза, причём дефицит эссенциальных кислот в этих условиях восполняют их кетоаналогами. Такие диеты (малобелковая диета + кетоаналоги аминокислот) замедляют прогрессирование ХБП и в ряде случаев улучшает функцию почек. Наряду с замедлением прогрессирования ХБП малобелковая диета с добавлением кетоаналогов аминокислот оказывают разнообразное метаболическое действие, уменьшая экскрецию альбумина, снижая в крови концентрацию триглицеридов, что в известной степени предупреждает развитие атеросклероза. Кальциевые соли кетоаналогов аминокислот, действуя как антациды, уменьшают всасывание фосфатов в желудочно-кишечном тракте, что сопровождается увеличением концентрации кальция в крови и снижением содержания паратгормона. Кроме того кетоаналоги аминокислот в силу меньшего содержания кальция менее опасны, чем кальция карбонат. Использование препарата Проренал на фоне малобелковой диеты уменьшает образование мочевины, снижает потребление азота и устраняет последствия неадекватного усвоения белков, белкового голодания, стимулирует синтез белка, индуцируется гипофосфатемия, улучшается метаболизм углеводов и липидов, корректируется ацидоз, снижается альбуминурия. Проренал улучшает функцию поражённых почек и позволяет отсрочить необходимость применения экстракорпорального очищения крови. Длительное (более 24 мес) применение малобелковой диеты (0,6 г белка/(кгХсут) с обязательным добавлением к пище препарата "Проренал" [0,1 г/(кгХсут)] позволяет достигнуть

замедления снижения СКФ.

**Актуальность.** Нарушение нутриционного статуса встречаются у 20-50% больных в додиализной стадии хронической почечной недостаточности и ещё чаще у больных на диализе 10-70%. Механизм проренала заключается в снижении как давления в почечных клубочковых капиллярах, так и их проницаемости, что сокращает количество белка в моче, и препятствует гиперплазии клеток почечных клубочковых капилляров.

**Цель работы.** Изучить эффективность комбинированного препарата «проренал» с оценкой функционального состояния почек у больных с ХБП III стадии.

**Материалы и методы.** Обследовано 80 больных с ХБП III стадии находящихся на лечении в отделении нефрологии III-клиники ТМА с последующим амбулаторным наблюдением. Длительность исследования составило 6 месяцев. Контрольными точками являлись: первый, десятый, тридцатые дни. Все больные в ходе исследования получали базисную патогенетическую терапию, при этом 40 больных (2 группа) в качестве белково-энергетической терапии дополнительно получили «проренал» по 2 таблетки 3 раза в день. Диагноз ХБП устанавливался на основании классификации по KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2013). Возраст больных составлял от 30 до 60 лет (в среднем -  $44 \pm 5,2$  года). Для оценки эффективности проводимой терапии использовались такие показатели, как динамика субъективных и объективных симптомов болезни, а также динамика лабораторных показателей, инструментальные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, СКФ, ультразвуковое исследование почек). СКФ рассчитывался по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основываясь на концентрации креатинина сыворотки.

**Результаты.** Все больные до лечения имели клинико-лабораторные признаки ХБП III стадии. Как видно из полученных данных, у больных обеих групп на протяжении 10 дней и вплоть до 6 месяцев наблюдения и лечения существенных сдвигов в изучаемых параметрах функционального состояния почек не наблюдалось. Вместе с тем, при анализе динамики СКФ выявляются некоторые тенденции к изменению в зависимости от характера проводимого лечения. Так, если у пациентов 1-й группы независимо от этиологии происходит дальнейшее снижение показателя СКФ, то у больных 2-й группы существенные сдвиги этого показателя практически отсутствуют. При поступлении были следующие показатели: мочевины  $12,1 \pm 1,5$  ммоль/л, креатинин  $256 \pm 14,5$  ммоль/л, альбумин  $26 \pm 2,4$  г/л, СКФ  $47 \pm 5,4$  мл/мин. На 6 месяц после лечения в первой группе больных протеинурия снизилась до  $0,79 \pm 0,05$  г/л ( $p < 0,05$ ); показатель мочевины снизился до  $9,1 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ); креатинин до  $186,61 \pm 12,33$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), альбумин  $32 \pm 2,8$  г/л ( $p < 0,05$ ); СКФ  $46 \pm 2,2$  мл/мин. ( $p < 0,01$ ); а во второй группе больных протеинурия  $0,66 \pm 0,03$  г/л ( $p < 0,05$ ); мочевины  $9,2 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ); креатинина до  $128 \pm 13,71$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), альбумин  $44 \pm 2,4$  г/л ( $p < 0,05$ ); СКФ  $60 \pm 1,6$  мл/мин ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование «Проренал» в комплексной терапии у больных ХБП III стадии привел к достоверному изменению лабораторных (понижение мочевины, креатинина, протеинурии и повышение альбуминов и СКФ). Следовательно, применение в комплексном лечении больных с ХБП препаратов б-кетокислот в сочетании с малобелковой диетой, в отличие от терапии без применения б-кетокислот, оказывает заметное положительное влияние на СКФ, что выражается в стабилизации этого показателя на фоне лечения. Особенно четко это прослеживается при сравнении СКФ в разных группах больных. При этом к концу срока наблюдения СКФ у пациентов 2-й группы становиться выше, чем в 1-й группе на 35 %.

## Литература

1. Ермоленко В.М., Козлова Т.А., Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности. // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 4. – С. 310-320.
2. Каримов М.М. Оценка нутритивного статуса по клинико-лабораторным показателям у больных с хронической почечной недостаточностью // Вестн. ТМА. —2015. – №3. – С. 59-61.
3. Милованов Ю.С., Александрова И.М., Добросмыслов И.А. Нарушение нутритивного статуса и значение малобелковой диеты с применением кетоаналогов эссенциальных аминокислот в профилактике белково-энергетической недостаточности у больных с хронической болезнью почек // Клини. нефрол. –2013. – №1. – С. 20-28.
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. – М.: Левша, 2012. – 51 с.
5. Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. // Тер. арх. – 2011. – Т. 79, №6. – С. 75-8.
6. Campbell K.L., Ash S.D., Peter S.W. et al. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD // Amer. J. Kid. Dis. – 2014. – Vol. 51, №5. – P. 748-758.
7. Couser W.G. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases // Kidney Int. Nat. Publ. Group. – 2011. – Vol. 80, №12. – P. 1258-1270.
8. Dezfuli A, Scholl D, Lindenfeld S.M, Kovesdy C.P, Kalantar-Zadeh K. Severity of Hypoalbuminemia Predicts Response to Intradialytic Parenteral Nutrition in Hemodialysis Patients // J. Renal. Nutr. – 2012. – Vol. 4 (19). – P. 291-297.
9. Fouque D. Should we still prescribe a low protein diet in chronic kidney disease? // Nephrol. Ther. – 2013. – Vol. 2. – P. 419-421.
10. Fouque D., Wang P., Laville M. et al. Low-protein diets delay endstage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 15. – P. 1986-1992.
11. Mitch W.E. Are supplements of ketoacids and amino acids useful in treating patients with chronic renal failure? // Wien Klin. Wochenschr. – 2014. – Vol. 112. – P. 863-864.
12. Nahas A., Bello A. Chronic kidney disease: the global challenge // Lancet. – 2012. – Vol. 365. – P. 331-40.