



# Нефропротективная роль малобелковой диеты: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Адрес для переписки: Валентин Михайлович Ермоленко, nephrology@mail.ru

*В статье приведен обзор результатов исследований, отражающий эволюцию взглядов на ограничение потребления белка с целью замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности. Обсуждается опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоаналогов на фоне соблюдения малобелковой диеты.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, эссенциальные аминокислоты и их кетоаналоги

Еще в XIX веке L. Beale (1869) [1] отмечал благоприятное влияние ограничения потребляемого белка на состояние больных с нарушением функции почек. В начале XX века F. Volhard (1914) [2] указывал, что у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) «возможно отсрочить» на длительный период повышение концентрации мочевины в крови, уменьшив потребление азота до 3–5 г/сут (20–30 г/сут белка). В ряде случаев на фоне малобелковой диеты у больных удавалось снизить уровень мочевины в крови, что сопровождалось исчезновением симптомов уремической интоксикации. J.W. Smith (1926) установил, что краткосрочная малобелковая диета не оказывала отрицательного влияния на состояние здоровых

людей и больных почечной недостаточностью [3].

При физиологической норме потребления белка (1 г/кг массы тела) уровень мочевины в крови начинает повышаться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 25 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [4]. В целом продукция мочевины в организме пропорциональна потреблению белка: метаболически детерминировано, что из 100 г пищевого белка образуется 30 г мочевины. У крыс после субтотальной нефрэктомии ограничение потребления белка позволяло снизить уровень мочевины и других азотистых метаболитов в сыворотке, улучшить липидный профиль [5], уменьшить продукцию тромбосана, предупреждая вазоконстрикцию [6], снизить уровень фосфора в крови и выраженность

вторичного гиперпаратиреоза [7–10]. Сохранность остаточной почечной ткани у животных в определенной степени была обусловлена снижением в коре почки продукции аммония и меньшей активацией комплемента, оказывающего повреждающее воздействие на почечную ткань [11].

Снижение пищевой белковой нагрузки и связанное с этим уменьшение продукции мочевины избавляют пациентов с нарушенной функцией почек от уремического гастрита, колита, кожного зуда и других симптомов, обусловленных ретенцией в организме продуктов белкового метаболизма. В силу этого основной целью малобелковой диеты, предложенной в 1963 г. С. Giordano [12], было улучшение качества жизни больных с ХПН (IV и V стадии хронической болезни почек (ХБП) с СКФ < 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) за счет избавления от симптомов уремической интоксикации [13–15]. Характеризуя предложенную диету, С. Giordano писал: «Диета, содержащая 20–30 г белка в точном рационе, безвкусна, трудно исполнима, однако ее строгое соблюдение сопровождается впечатляющим клиническим улучшением». Следует отметить, что в настоящее время благодаря большому разнообразию и до-



ступности множества продуктов с дозированным содержанием белка соблюдение малобелковой диеты стало гораздо менее обременительным, несложным и достаточно привлекательным для пациентов.

Через год после выхода в свет работы С. Giordano была опубликована статья С. Giovanetti и Q. Maggiore [16], в которой авторы отмечали, что диета, содержащая 24–25 г белка в суточном рационе, в сочетании с эссенциальными аминокислотами, не только предупреждает у больных появление уремических симптомов, но и при невозможности проведения заместительной почечной терапии способна продлевать жизнь, а на более ранних стадиях ХБП – замедлять прогрессирование нефропатии.

Эти основополагающие работы индуцировали множество последующих исследований. Было установлено, что соблюдение больными малобелковой диеты уменьшает уровень паратгормона, снижает в крови концентрацию фосфатов [17, 18, 19, 20], повышает продукцию кальцитриола [21], нормализует содержание оксалатов [22], тестостерона [23], липидный обмен [24, 25], повышает чувствительность к инсулину при диабетической нефропатии [26], улучшает фагоцитоз [27], уменьшает протеинурию [28], продукцию свободных радикалов кислорода [29] и потребность в эритропоэтине [30]. Одновременно было показано, что такая малобелковая диета сохраняет нутритивный статус больных, не вызывает снижения альбумина сыворотки [31, 32], способствует снижению продукции уремических токсинов, и в частности индоксилсульфата [33].

Увлечение малобелковой диетой, достигшее своего апогея в 1990-х гг., временно пошло на убыль после опубликования результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – модификация диеты при почечной болезни) [34]. В этом крупном и по современным меркам исследовании участвовали

840 больных. В группу А были определены 585 больных с СКФ от 25 до 55 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, которые должны были придерживаться питания с обычным содержанием белка (1,3 г/кг/сут) или ограничивать поступление белка до 0,58 г/кг/сут. В группу В вошли 255 больных с СКФ от 13 до 24 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, им была рекомендована малобелковая диета с поступлением белка до 0,58 г/кг/сут или 0,28 г/кг/сут соответственно. Пациенты группы В также дополнительно получали эссенциальные аминокислоты и кетоаналоги незаменимых аминокислот, не содержащие азота. Кроме того, в исследовании оценивалась зависимость темпа развития почечной недостаточности от уровня артериального давления: в исследование включались пациенты как с нормальным артериальным давлением (120/80 мм рт. ст., среднее давление 92 мм рт. ст.), так и с артериальной гипертензией (140/90 мм рт. ст., среднее давление 107 мм рт. ст.).

Некоторое замедление прогрессирования ХПН (на 19%) за 3 года наблюдения отмечено только у больных, соблюдавших малобелковую диету с очень низким содержанием белка и применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, однако результат оказался статистически не значимым ( $r = 0,07$ ). Не наблюдали влияния на сроки появления уремических симптомов и перевода больных на заместительную почечную терапию, а также на смертность. По результатам исследования MDRD было рассчитано, что больным группы А для отсрочки заместительной почечной терапии на 1 год требуется соблюдать малобелковую диету в течение 9 лет, а больным группы В для отсрочки заместительной почечной терапии на 8 месяцев – в течение 4 лет [35]. В то же время было установлено, что жесткое контролирование артериальной гипертензии в течение 10,4 года замедляло перевод на заместительную почечную терапию на 1,2 года. Сочетание малобелковой диеты и контроля артериаль-

ного давления увеличивало эти сроки до 2,5 лет, подтверждая, что прогрессирование почечной недостаточности – многофакторный процесс, следовательно, необходимо учитывать даже малозначимые на первый взгляд факторы, замедляющие ухудшение состояния пациентов.

Результаты исследования MDRD в течение ряда лет после опубликования стали предметом многочисленных анализов и обсуждений. На основании определения содержания мочевины в моче выяснилось, что фактическое потребление белка составляло 0,71 против рекомендованных 0,58 г/кг/сут и 1,11 против 1,3 г/кг/сут у пациентов группы А и 0,48 против 0,28 г/кг/сут и 0,72 против 0,58 г/кг/сут у больных группы В. Недостаточными оказались и сроки наблюдения за больными. Кроме того, 25% пациентов, включенных в исследование, страдали наследственным поликистозом почек, тогда как в общей популяции их доля не превышает 10%. Проведенный перерасчет с учетом фактического потребления белка выявил значимое замедление прогрессирования на фоне малобелковой диеты. При использовании регрессионной модели было установлено, что у больных группы В уменьшение потребления белка на 0,2 г/кг/сут приводило к замедлению снижения СКФ на 1,15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в год и на 51% уменьшало вероятность развития конечной стадии ХПН или смерти пациента [37].

Еще раньше было показано, что ограничение потребления белка у животных с субтотальной нефрэктомией за счет уменьшения тонуса афферентной артериолы снижает интрагломерулярное давление и гиперфльтрацию в ремнантных клубочках [38, 39], а также повышает выживаемость животных [40]. Одновременно как у животных, так и у больных ХБП [41] на 25% снижается протеинурия, являющаяся одним из факторов прогрессирования нефропатии. Повышенный белок в моче на фоне малобелковой



диеты реже наблюдается и у пациентов с нефротическим синдромом [42]. Антипротеинурический эффект малобелковой диеты растет при замене животного белка на растительный [43] и при дополнительном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [44, 45]. Эти и ряд других исследований послужили основанием для реабилитации малобелковой диеты, которая, как было показано, также способствует улучшению липидного профиля сыворотки у больных с ХПН [46] и уменьшает резистентность к инсулину [47].

Особого внимания заслуживает взаимосвязь малобелковой диеты и фосфорно-кальциевого обмена. В 1 г белка содержится 13 мг фосфата, из которых в желудочно-кишечном тракте абсорбируется 40–80%, причем из растительного белка всасывается меньше фосфата, чем из животного. Как показали S.M. Мое и соавт. (2011) [48], малобелковая диета, содержащая растительный белок, способствует снижению не только фосфата в сыворотке, но и уровня фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) на 28%, в то время как на фоне потребления животного белка уровень FGF-23 повышается на 40%. Замена в малобелковой диете животного белка на растительный увеличивает содержание бикарбоната в крови у больных ХПН и облигатным метаболическим ацидозом [49], что в конечном итоге также замедляет прогрессирование ХПН [50]. Дефицит бикарбоната может быть скорректирован путем приема эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (Кетостерил) одновременно с соблюдением малобелковой диеты. На фоне малобелковой диеты уменьшается выраженность вторичного гиперпаратиреоза и анемии, что позволяет снизить у больных дозу эритропоэтина, необходимую для поддержания целевых значений гемоглобина [51].

В дальнейшем проведенные исследования подтвердили замедление прогрессирования ХПН на фоне

малобелковой диеты. G. Mircescu и соавт. (2007) [52] наблюдали 53 больных с ХБП IV–V стадии в течение 60 недель; 26 пациентов ограничили потребление белка до 0,6 г/кг/сут, у 27 – белковая квота составляла 0,3 г/кг/сут, но им дополнительно назначались кетоаминокислоты. На заместительную почечную терапию были переведены 7 больных первой группы и только 1 – второй. Снижение уровня фосфата в сыворотке было более выраженным у пациентов второй группы (с 1,91 до 1,45 ммоль/л).

В исследовании В. Cianciaruso и соавт. (2008) [53] 220 (группа 1) и 211 (группа 2) больных с IV–V стадией ХБП в течение 18 месяцев придерживались малобелковой диеты с содержанием белка 0,55 и 0,8 г/кг/сут соответственно. Фактическое потребление белка составляло 0,72 и 0,92 г/кг/сут соответственно. Уровень фосфатов в сыворотке и экскреция мочевины с мочой в первой группе были значимо ниже, чем во второй. Таким образом, более строгая в отношении потребления белка диета в большей степени снижала продукцию токсических веществ.

V.R. di Iorio и соавт. (2013) [30] сравнили результаты лечения двух групп пациентов: в течение 2 лет первая группа получала 0,49 г/кг белка в сутки и кетоаналоги эссенциальных аминокислот, а вторая группа – 0,79 г/кг белка в сутки. К концу периода наблюдения на заместительную почечную терапию были переведены 2 больных из первой группы и 7 – из второй. У пожилых людей с терминальной уремией диета со строгим ограничением белка является адекватной альтернативой хроническому диализу, позволяющей в первый год сэкономить 21 180 евро на лечении каждого пациента [54]. G. Brunori и соавт. (2007) [55] в течение 1 года наблюдали 56 пожилых пациентов с V стадией ХБП на лечении гемодиализом и такое же число пациентов, придерживавшихся малобелковой диеты (0,3 г белка/кг массы тела), в сочетании с при-

емом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов. Выживаемость больных составила 83,7 и 87,3%, кроме того, пациенты на диализе в полтора раза чаще нуждались в госпитализации.

Возможность замедлять прогрессирование ХПН путем назначения малобелковой диеты оценивалась и в метаанализах. В. Kasiske и соавт. (1998) [56] изучали влияние малобелковой диеты на снижение СКФ у больных хроническими нефропатиями. С этой целью были проанализированы 24 контролируемых исследования (n = 2248), в 13 из которых производилась рандомизация больных (n = 1919). СКФ у пациентов на строгой малобелковой диете снижалась на 0,53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год. Таким образом, болезнь прогрессировала быстрее у больных, потреблявших большее количество белка.

В исследовании D. Fouque и D. Laville (2009) [57] приняли участие 1002 больных, которым была рекомендована малобелковая диета, и 998 пациентов, которых совсем не ограничивали в потреблении белка. Конечной точки (смерть больных или перевод на заместительную почечную терапию) достигли 113 больных первой группы и 168 – второй (p = 0,0002). Аналогичные данные получены и у больных диабетической нефропатией [58]. Клинические данные соответствуют результатам экспериментальных исследований. X. Gao и соавт. (2010) [59] на крысах Sprague Dawley изучали выраженность нарушений функции почек после субтотальной нефрэктомии (5/6 ткани почек). В зависимости от группы рацион крыс в течение 24 недель включал: в группе 1 – нормальное содержание белка (22% белка в рационе); в группе 2 – низкое содержание белка (6% белка); в группе 3 – низкое содержание белка (5% белка) в сочетании с применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (1% белка).

У животных первой группы отмечались протеинурия, гломерулосклероз, тубулоинтерстициаль-



ный фиброз и нарушение функции почек. У крыс на малобелковом рационе изменения были менее выражены. Еще в меньшей степени они наблюдались у крыс на малобелковом рационе с применением аминокислот и их кетоаналогов. У последних в отличие от крыс второй группы оставалась стабильной масса тела и не снижался альбумин сыворотки, был ниже уровень продуктов окисления белков и липидов (маркеры карбонильного стресса).

Приведенные данные однозначно свидетельствуют – малобелковая диета с потреблением белка до 0,3 г/кг массы тела в сутки в сочетании с эссенциальными аминокислотами и их кетоаналогами замедляет прогрессирование нефропатий и имеет важное значение в арсенале нефропротективных мероприятий.

Назначение при малобелковой диете (0,3 г белка/кг массы тела) эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов не только стабилизирует нутритивный статус больных, но и влияет на другие показатели. J.H. Chang и соавт. (2009) [60] в ретроспективном исследовании проанализировали исходы у 120 больных с III–IV стадиями ХБП, придерживавшихся в первые 6 месяцев малобелковой диеты, а вторые 6 месяцев – малобелковой диеты в сочетании с эссенциальными аминокислотами и их кетоаналогами. Снижение СКФ было

значимо медленнее у больных во втором периоде. Во втором периоде у пациентов также уменьшался уровень общего холестерина, в то время как уровень альбумина оставался без изменений.

Обобщая результаты этих и других исследований, V. Teplan (2006) [61] сформулировал ряд положений, доказывающих целесообразность применения комплекса эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, в частности Кетостерила, у больных ХБП:

1. Кетостерил сохраняет азот, что сопровождается подавлением уреазы.
2. Кетостерил стимулирует синтез белка и ингибирует его деградацию.
3. Применение эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов частично корректирует аминокислотный профиль больных с уремией, уменьшает метаболический ацидоз за счет снижения участия серосодержащих аминокислот в метаболических процессах.
4. Аминокетокислоты, содержащиеся в Кетостериле, не стимулируют гиперфильтрацию, но снижают протеинурию и повышают уровень альбумина сыворотки.
5. Малобелковая диета снижает потребление фосфата, а эссенциальные аминокислоты и их кетоаналоги содержат кальций, оказывающий положительное

влияние на фосфорно-кальциевый обмен.

6. На фоне применения эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов повышается чувствительность тканей к инсулину, снижается его уровень в циркуляции, что в конечном итоге уменьшает массу тела у больных диабетической нефропатией, склонных к ожирению.

7. Лечение приемом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов корректирует липидные нарушения (снижение триглицеридов, повышение липопротеинов высокой плотности), что влияет на выраженность атеросклероза.

Таким образом, малобелковая диета, особенно в комплексе с приемом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, играет важную роль в нефропротективных мероприятиях, которые позволяют продлить додиализный период, а у пожилых пациентов является адекватной альтернативой заместительной почечной терапии, снижая стоимость лечения. Следует также учитывать, что длительное соблюдение малобелковой диеты с применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов не ухудшает прогноз больных, перешедших на заместительную почечную терапию [62], а у больных на перитонеальном диализе способствует сохранению остаточной функции почек [63].

## Литература

1. Beale L. Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. Their nature and treatment. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1869.
2. Volhard F. Die doppelseitigen hamatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit) // Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Springer, 1918. P. 1149–1172.
3. Smith J.W. [No name] // Br. Med. J. 1926. Vol. 1. P. 766–777.
4. Walser M. Is there a role for protein restriction in the treatment of chronic renal failure? // Blood Purif. 2000. Vol. 18. № 4. P. 304–312.
5. Klahr S., Tripathy K. Evaluation of renal function in malnutrition // Arch. Int. Med. 1966. Vol. 118. № 4. P. 322–325.
6. Ishikawa I., Purkerson M., Yates J. et al. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 249. № 1. Pt. 2. P. F54–F57.
7. Barsotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet // Nephron. 1982. Vol. 30. № 4. P. 310–313.
8. Haut L.L., Alfrey A.C., Guggenheim S. et al. Renal toxicity of phosphate in rats // Kidney Int. 1980. Vol. 17. № 6. P. 722–731.
9. Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L. et al. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate // N. Engl. J. Med. 1978. Vol. 298. № 3. P. 122–126.
10. Lumlertgul D., Bruke T., Gillum D. et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake // Kidney Int. 1986. Vol. 29. № 3. P. 658–666.



11. *Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H.* Ammonia-complement interaction in the pathogenesis progressive renal injury // *Kidney Int. Suppl.* 1989. Vol. 27. P. S52–S54.
12. *Giordano C.* The use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremic subjects // *J. Lab. Clin. Med.* 1963. Vol. 62. P. 231–246.
13. *Walser M.* Dietary proteins and their relationship to kidney disease // *Dietary proteins in health and disease* / Ed. by G.U. Liepa. Champaign: American Oil Chemists' Society, 1992. P. 168–178.
14. *Berlyne G.M., Shaw A.B., Nilwarnngkur S.* Dietary treatment of chronic renal failure. Experience with modified Giovannetti diet // *Nephron.* 1965. Vol. 2. № 3. P. 129–147.
15. *Kopple J.D., Coburn J.W.* Metabolic studies of low-protein diets in uremia: I. Nitrogen and potassium // *Medicine.* 1973. Vol. 52. № 6. P. 583–595.
16. *Giovanetti S., Maggiore Q.* A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia // *Lancet.* 1964. Vol. 1. № 7341. P. 1000–1003.
17. *Fioretti P., Melis G.B., Ciardella F. et al.* Parathyroid function and pituitary-gonadal axis in male uremics; effects of dietary treatment and of maintenance hemodialysis // *Clin. Nephrol.* 1986. Vol. 25. № 3. P. 155–158.
18. *Schaefer K., von Herrath D., Asmus G. et al.* The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patient with chronic uremia // *Clin. Nephrol.* 1988. Vol. 30. № 2. P. 93–96.
19. *Aparicio M., Lafage M.H., Combe C. et al.* Low-protein diet and renal osteodystrophy // *Nephron.* 1991. Vol. 58. № 2. P. 250–252.
20. *Prakash S., Pande D., Sharma S. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy to ketodiet in predialytic chronic renal failure // *J. Renal. Nutr.* 2004. Vol. 14. № 2. P. 86–96.
21. *Frohling P., Schmidt-Gayk H., Kokot F. et al.* Influence of vitamin D and ketoacids (KA) on 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels in patient with chronic renal failure. Vitamin D: Chem. Biochem. and Clin. Update // *Proc 6<sup>th</sup> workshop.* Berlin, 1985. P. 952–953.
22. *Barsotti G., Cristofano C., Morelli E. et al.* Serum oxalid acid in uremia: effect of a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues // *Nephron.* 1984. Vol. 38. № 1. P. 54–56.
23. *Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. et al.* Restoration of blood levels of testosterone in male uremics following a low protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues // *Contr. Nephrol.* 1985. Vol. 49. P. 63–69.
24. *Aparicio M., Potaux L., de Precigout V. et al.* Hypertriglyceridemia and low-phosphorus, low-nitrogen diet in patient with chronic renal failure // *Nephron.* 1987. Vol. 46. № 3. P. 335–336.
25. *Ciardella F., Morelli E., Niosi F. et al.* Effect of a low phosphorus, low nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues on serum triglycerides of chronic uremic patients // *Nephron.* 1986. Vol. 42. № 3. P. 196–199.
26. *Gin H., Aparicio M., Potaux L. et al.* Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure // *Nephron.* 1991. Vol. 57. № 4. P. 411–415.
27. *Aparicio M., Vincendeau P., Gin H. et al.* Effect of a low-protein diet on chemiluminescence production by leukocytes from uremic patients // *Nephron.* 1988. Vol. 48. № 4. P. 315–318.
28. *Aparicio M., Bouchet J., Gin H. et al.* Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients // *Nephron.* 1988. Vol. 50. № 4. P. 288–291.
29. *Cupisti A., Carulli G., Polidori R. et al.* Superoxide anion production and dietary treatment in chronic renal failure // *Nephron.* 1991. Vol. 57. № 1. P. 119–120.
30. *Di Iorio B.R., Minutolo R., De Nicola L. et al.* Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 5. P. 1822–1828.
31. *Giovanetti S.* Unwanted side effects of nutritional therapy for patients with chronic renal failure // *Nutritional treatment of chronic renal failure.* 1989. Vol. 7. P. 267–273.
32. *Rose W.* Amino acid requirements of man // *Fed. Proc.* 1949. Vol. 8. № 2. P. 546–542.
33. *Marzocco S., Dal Piaz F., Di Micco L. et al.* Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease // *Blood Purif.* 2013. Vol. 35. № 1–3. P. 196–201.
34. *Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al.* The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 13. P. 877–884.
35. *Fouque D.* Should we still prescribe a low protein diet in chronic kidney disease? // *Nephrol. Ther.* 2006. Vol. 2. № 7. P. 419–421.
36. *Mitch W.* Dietary protein restriction and progressive renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 30. № 2. P. 297–300.
37. *Levey A.S., Greene T., Beck G.J. et al.* Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 11. P. 2426–2439.
38. *Hostetter T.H., Meyer T.W., Rennke H.G. et al.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass // *Kidney Int.* 1986. Vol. 30. № 4. P. 509–517.
39. *El-Nahas A.M., Paraskevovou H., Zoob S. et al.* Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats // *Clin. Sci. (Lond.).* 1983. Vol. 65. № 4. P. 399–406.
40. *Kleinknecht C., Salusky I., Broyer M. et al.* Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats // *Kidney Int.* 1979. Vol. 15. № 5. P. 534–541.
41. *Aparicio M., Bouchet J.L., Gin H. et al.* Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients // *Nephron.* 1988. Vol. 50. № 4. P. 534–541.
42. *Bellizzi V., di Iorio B.R., de Nicola L. et al.* Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 3. P. 245–251.
43. *Kontessis P.A., Bossinakou I., Sarika L. et al.* Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I



- diabetic patients // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 9. P. 1233.
44. *Ruilope L.M., Casal M.C., Praga M. et al.* Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. Vol. 3. № 6. P. 1307–1311.
  45. *Gansevoort R.T., de Zeeuw D., de Jong P.E.* Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. Vol. 10. № 4. P. 497–504.
  46. *Bernard S., Fouque D., Laville M. et al.* Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure // *Miner. Electrolyte Metab.* 1996. Vol. 22. № 1–3. P. 143–146.
  47. *Rigalleau V., Blanchetier V., Combe C. et al.* A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. № 5. P. 1512–1516.
  48. *Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. et al.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. № 2. P. 257–264.
  49. *Chauveau P., Fouque D., Combe C. et al.* Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis // *Semin. Dial.* 2000. Vol. 13. № 4. P. 241–246.
  50. *De Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J. et al.* Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 9. P. 2075–2084.
  51. *Teplan V., Schüek O., Knotek A. et al.* Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto-acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. № 3. Suppl. 1. P. S26–30.
  52. *Mircescu G., Gârneață L., Stancu S.H. et al.* Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease // *J. Ren. Nutr.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 179–188.
  53. *Cianciaruso B., Pota A., Pisani A. et al.* Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5: a randomized controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 2. P. 636–644.
  54. *Scalone L., Borghetti F., Brunori G. et al.* Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 907–913.
  55. *Brunori G., Viola B.F., Parrinello G. et al.* Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. № 5. P. 569–580.
  56. *Kasiske B.L., Lakatua J.D., Ma J.Z.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 31. № 6. P. 954–961.
  57. *Fouque D., Laville M.* Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 3. CD001892.
  58. *Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J. et al.* The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 124. № 7. P. 627–632.
  59. *Gao X., Wu J., Dong Z. et al.* A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 103. № 4. P. 608–616.
  60. *Chang J.H., Kim D.K., Park J.T. et al.* Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet // *Nephrology (Carlton)*. 2009. Vol. 14. № 8. P. 750–757.
  61. *Teplan V.* Importance of keto-acid therapy in diabetic nephropathy – from research findings to practical implementation // XIII International Congress on Nutrition and Metabolism in renal disease. Merida, Yucatan, Mexico, 2006. [www.medi.ru/doc/320407.htm](http://www.medi.ru/doc/320407.htm).
  62. *Chauveau P., Couzi L., Vendrely B. et al.* Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 90. № 4. P. 969–974.
  63. *Jiang N., Qian J., Sun W. et al.* Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with ketoacids: a prospective, randomized trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 8. P. 2551–2558.

### Nephroprotective role of low-protein diet: evolution of opinions

V.M. Yermolenko, N.N. Filatova

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department*

Contact person: Valentin Mikhaylovich Yermolenko, [nephrology@mail.ru](mailto:nephrology@mail.ru)

*Here we review the results of different studies that reflect an evolution of opinions on restricting dietary protein intake to retard the rate of progression of chronic renal insufficiency. Experience of supplementary usage of essential aminoacids and their keto-analogues during low-protein diet is discussed.*

**Key words:** *chronic renal disease, chronic renal insufficiency, low-protein diet, essential aminoacids and their keto-analogues*