

Диета с ограничением белка: история, лечение преддиализных больных, влияние на режим заместительной почечной терапии

Обзор литературы

В.М. Ермоленко

*Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, 123242, г. Москва, Россия*

A low-protein diet: history, treatment of predialysis patients, impact on the mode of renal replacement therapy

Review

V.M. Ermolenko

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, 123242, Moscow, Russian Federation*

Ключевые слова: малобелковая диета, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перитонеальный диализ

Резюме

Диета с ограничением суточного потребления белка, изначально предложенная для улучшения качества жизни больных с нарушением функции почек, в настоящее время стала элементом нефропротективной терапии, позволяющей не только уменьшить интоксикацию, обусловленную как белковыми метаболитами (водород, гуанидины, фенол, индоксил сульфат, микроглобулин, конечные продукты гликирования и т.д.), так и другими уремическими токсинами, в норме выводимыми с мочой, но и замедлить прогрессирование уремии и отдалить начало заместительной почечной терапии. Использование малобелковой диеты в период ввода в диализную программу позволяет избегать рекомендуемого рядом авторов интенсивного диализа, что сохраняет на более длительный срок остаточную функцию почек, профилаксируя в известной мере развитие осложнений, обусловленных уремическими токсинами и гипергидратацией.

У больных старше 75 лет малобелковая диета с добавлением эссенциальных аминокислот и кетоаналогов делает возможным проведение разового или двукратного в неделю диализа, а у мотивированных пациентов – продолжить консервативную терапию, несмотря на крайне низкие значения скорости клубочковой фильтрации. Качество жизни пациентов на малобелковой диете с аминокислотными добавками не хуже, чем на диализе, а частота госпитализаций из-за различных осложнений, в частности, обусловленных проблемами сосудистого доступа, существенно меньше.

Длительное, в течение нескольких лет пребывание на малобелковой диете с обязательным применением эссенциальных аминокислот и кетоаналогов не влияет отрицательно на азотистый баланс, не ухудшает нутритивный статус и антропометрические показатели пациентов, не вызывает снижения в крови уровня общего белка и альбумина и крайне редко осложняется белково-энергетической недостаточностью, не влияя на конечные исходы лечения. Основной причиной перевода больных на заместительную почечную терапию являются гипергидратация или гиперкалиемия.

*Адрес для переписки: Ермоленко Валентин Михайлович
e-mail: nephrology@mail.ru*

*Corresponding author: prof. Valentin M. Ermolenko
e-mail: nephrology@mail.ru*

Малобелковая диета позволяет разнообразить не только режимы гемодиализа, но и постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Различные аспекты применения малобелковой диеты представлены в предлагаемом обзоре.

Abstract

Diets with limited daily protein intake initially were proposed to improve the quality of life of patients with reduced renal function. This approach has now become a part of nephroprotective therapy. A low protein diet reduces intoxication due to protein metabolites (hydrogen, guanidines, phenol, indoxyl sulfate, microglobulin, glycation end-products, etc.) and decreases other uremic toxins excreted in urine. The diets slow the progression of uremia and delay the onset of the renal replacement therapy. A low-protein diet can be used with non-intensive dialysis for saving of residual renal function preventing complications due to uremic toxins and hyperhydration.

In patients older than 75 years a low-protein diet with the addition of essential aminoacids and it's ketoanalogues allows one to perform hemodialysis not three times a week, but once or twice. Compliant patients can continue conservative therapy, despite the extremely low values of the glomerular filtration rate. The quality of life of patients on a low-protein diet with the addition of essential aminoacids and it's ketoanalogues is not worse than of those on dialysis. The frequency of hospitalizations due to various complications, such as problems with vascular access, is significantly less in such patients. A long-term use of a low-protein diet does not affect the nitrogen balance in patients with chronic renal failure and is very rarely complicated by protein-energy deficiency. The main causes for transferring patient on renal replacement therapy are hypohydration and hyperkalemia.

A low-protein diet allows one to use different modes of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Different aspects of the use of a low-protein diet are reviewed.

Key words: low-protein diet, chronic renal disease, hemodialysis, peritoneal dialysis

История вопроса

Еще в XIX веке L. Beale (1869) отмечал улучшение состояния больных с нарушенной функцией почек при уменьшении потребления пищевого белка, а позднее F. Volhard (1914) указывал, что у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) при соблюдении малобелковой диеты (МБД), содержащей 3,0-5,0 г азота (20-30 г белка в суточном рационе), возможно на длительный период отсрочить повышение мочевины в крови и уменьшить симптомы уремии интоксикации [1]. Эти наблюдения получили в дальнейшем как экспериментальные, так и клинические подтверждения. У людей с почечной недостаточностью, как и у животных, после субтотальной нефрэктомии рацион с ограничением белка снижал уровень в сыворотке фосфора, паратгормона и выраженность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [2, 3, 4], улучшал липидный профиль [5], уменьшал продукцию тромбксана [6], предупреждая вазоконстрикцию, снижал резистентность к инсулину [7], замедлял утрату остаточной функции почек (ОФП) и обеспечивал жизнеспособность сохранившейся почечной ткани [8].

В начале XIX века при самых различных заболеваниях, включая хроническую болезнь почек (ХБП), практиковались кровопускание, слабительные (очищающие средства) и другие необоснованные процедуры. Альтернативой такому лечению, особенно в США, считалось усиленное питание для восстановления "баланса" [9]. Позднее выяснилось, что

избыточное потребление белка сопровождается увеличением массы почек, свидетельствуя о чрезмерной нагрузке [10]. Например, диета, предложенная L. Newburgh в 1919 г., содержащая яичный белок, казеин и соевые бобы, вызывала у кроликов альбуминурию и повреждение почек, обусловленное необходимостью экскреции большого количества азотистых соединений [11]. У животных с одной функционирующей почкой высокобелковая диета вызывала более тяжелые повреждения органа [12, 13], а наиболее токсичными оказались белки печени [14].

В середине XX века выяснилось, что снижение белковой нагрузки у больных с нарушениями функции почек пропорционально уменьшает продукцию мочевины и других продуктов белкового метаболизма, облегчая симптомы интоксикации: у больных уменьшаются боли в животе, тошнота, рвота, поносы, кожный зуд.

Производство мочевины в организме пропорционально потреблению белка и метаболически детерминирована: из 100 г пищевого белка образуется 30,0 г мочевины. При физиологической норме потребления белка (0,8-1 г/кг/массы тела) уровень мочевины начинает повышаться, когда СКФ становится менее 25 мл/мин [15]. Поэтому основной целью малобелковой диеты, предложенной в 1963 г. С. Giordano [16], было улучшение качества жизни больных с уремии интоксикацией [17, 18, 19], в первую очередь пациентов с 4 и 5 стадиями ХБП. Характеризуя предложенную диету, С. Giordano писал: "...диета, содержащая 20-35 г белка в суточ-

ном рационе, безвкусна, трудно исполнима, однако ее строгое соблюдение сопровождается впечатляющими клиническими результатами...".

Уже через 1 год после публикации С. Giordano в *Lancet* была напечатана статья С. Giovanetti и Q. Maggiore [20], свидетельствующая, что диета, содержащая 24-25 г белка в сутки с назначением эссенциальных аминокислот (ЭАК) и их кетоаналогов (КА) не только предупреждает у больных появление уремических симптомов, но и способна продлевать жизнь пациентов при невозможности заместительной почечной терапии (ЗПТ), а на более ранних стадиях ХБП замедлять прогрессирование почечной недостаточности.

Эти основополагающие работы инициировали множество последующих исследований, в которых было показано, что, помимо упомянутых эффектов, соблюдение МБД повышает продукцию кальцитриола [21], нормализует содержание в крови оксالاتов [22], тестостерона [23], улучшает фагоцитоз [24], уменьшает протеинурию [25], продукцию свободных радикалов кислорода [26] и потребность в эритропоэтине [27]. Одновременно было установлено, что ограничение потребления белка не влияет отрицательно на нутритивный статус больных и не вызывает снижение альбумина сыворотки [28, 29] даже во время беременности. Так, согласно В. Riccoli и соавт. (2014), у 21 беременной женщины с ХБП 3-5 стадии МБД с применением ЭАК и КА практически не влияла на функцию почек, протеинурию и уровень альбумина в сыворотке, хотя масса новорожденных была снижена и не соответствовала гестационному возрасту [30].

В контролируемом рандомизированном исследовании (РКИ) 400 больных с ХБП 3-5 стадии были прослежены в течение 30 мес. Только у 3 пациентов (менее 1%), получавших МБД, появились симптомы *malnutrition* в противоположность 40-50% у больных, находившихся на свободной диете [31]. По R. Dukkipati и соавт. (2010), МБД может быть назначена всем больным ХБП и не оказывает отрицательного влияния на состав тела [32].

МБД у больных с преддиализными стадиями ХБП

Поскольку в 60-х годах прошлого века поступление на лечение гемодиализом (ГД) из-за малочисленности диализных центров было непростым делом, МБД широко применяли для лечения больных с нарушенной функцией почек, однако увлечение МБД резко пошло на убыль после опубликования в 1994 г. результатов MDRD исследования [33]. В это крупное даже по современным меркам исследование были включены 840 больных ХПН, из которых у 585 (группа А) СКФ колебалась от 25 до 55 мл/мин/1,73 м², и эти пациенты получали или обычную диету (1,3 г белка/кг массы тела)

или диету с ограничением белка до 0,58 г/кг/массы тела. У 255 больных группы В СКФ колебалась от 13 до 24 мл/мин/1,73 м², пациенты этой группы потребляли белка 0,58 г/кг/сут или 0,28 г/кг/сут, соответственно. Последним дополнительно назначали ЭАК и КА. Группы были подобраны так, чтобы влияние АД и антигипертензивная терапия в одинаковой мере сказывались на включение в исследование. Некоторое замедление прогрессирования ХПН (на 19%) за 3 года наблюдения отмечалось только у больных, получавших МБД с очень низким содержанием белка и применением ЭАК и КА, однако это замедление оказалось статистически незначимым ($p=0,07$). Лечение не влияло на сроки появления уремических симптомов, перевода больных на ЗПТ и летальность. Дальнейший анализ результатов MDRD позволил рассчитать, что для отсрочки на 1 год начала ЗПТ больным группы А требуется соблюдать МБД в течение 9 лет, а больным группы В – в течение 4 лет, чтобы отложить начало ЗПТ на 8 месяцев [34].

Комментируя результаты MDRD и других исследований, W. Mitch (1997) писал, что на вопрос, нужно ли больным с преддиализной ХБП ограничивать потребление белка, следует однозначно дать отрицательный ответ [35]. В то же время, у больных, включенных в MDRD-исследование, среднее АД снизилось с 107 до 92 мм рт.ст., а жесткое контролирование гипертензии в течение 10,4 мес сдвигало начало ЗПТ на 1,2 года. Сочетание МБД и контролирование АД увеличивало этот период до 2,5 лет, подтверждая, что прогрессирование ХПН – многофакторный процесс, не позволяющий игнорировать любые факторы, замедляющие прогрессирование. Эти и ряд других данных послужили основанием для реабилитации МБД.

Еще раньше было показано, что ограничение потребления белка животным с субтотальной нефрэктомией снижает за счет уменьшения тонуса афферентной артериолы гиперфильтрацию и интракапиллярную гипертензию в ремнантных нефронах [36, 37] и повышает выживаемость животных [38]. Одновременно как у животных, так и у больных ХПН, на 25% уменьшается протеинурия [25], являющаяся одним из факторов прогрессирования нефропатий. Снижение протеинурии на фоне МБД наблюдается и у пациентов с нефротическим синдромом [39]. Антипротеинурический эффект МБД повышается при замене в ней животного белка на растительный [40] и при сочетании МБД с приемом ингибиторов АПФ [41, 42].

W. Kempner (1948) предложил рисово-фруктовую диету (калораж 2000 ккал/сут) для лечения сердечных и почечных больных с злокачественной артериальной гипертензией. Диета содержала 5,0 г жира, 150 мг натрия, 200 мг хлоридов и 20 г белка. У пользователей диеты снижалось АД, уменьшались отеки, размеры сердца и другие симптомы сердечной недостаточности, не ухудшилась функция почек [43].

Дополнительные высококалорийные добавки назначались только при продолжающемся снижении массы тела после исчезновения отеков. W. Kempner скончался в 1997 г., но через 17 лет после его смерти в журнале американской кардиологической ассоциации "Hypertension" появилось описание случая успешного применения "рисовой диеты" у больного почечной и сердечной недостаточностью и исходным АД 200/130 мм рт.ст. [44].

Диета, содержащая 0,6 г белка на 1 кг массы тела в суточном рационе, замедляет прогрессирование и позволяет контролировать артериальную гипертензию и у больных СД 1 типа и диабетической нефропатией [45], а G. Bull и соавт. (1949) лечили больных с анурией высококалорийной безбелковой диетой, добавляя в дальнейшем белок в дозе 10 г/кг/массы тела [46]. Поскольку у большинства пациентов функция почек восстановилась, предполагается, что они страдали ОПН.

Для поддержания состава тела энергия также важна, как и белок. T. Addis считал, что основные энергетические траты почек у больных уремией связаны с экскрецией осмотических метаболитов, концентрирующихся в моче, а МБД снижает эту нагрузку [47]. В настоящее время признается, что траты энергии почками обусловлены в первую очередь процессами реабсорбции. Потребление кислорода почкой, экстрагируемого из протекающей крови, составляет, как и в других крупных органах, 8 мл/мин/100 г массы. В покое на почки приходится 25% сердечного выброса и 2/3 поглощаемого кислорода расходуется на поддержание активности Na-K-АТФазы, осуществляющей активную реабсорбцию натрия [48].

H. Smith (1951) полагал, что основная функция почек заключается в поддержании внутреннего гомеостаза, а диетические и другие вмешательства требуют соответствующего ответа со стороны почек [49]. J. Peters и D. Van Slyke (1946), будучи химиками, выступали против назначения больным МБД [50], а A. Fishberg из-за опасности malnutrition не советовал снижать потребление белка менее 40,0 г/сут. Он же считал, что белок мяса более токсичен, чем белок рыбы, и не рекомендовал употреблять в пищу куриные яйца, предпочитая им молочные продукты [51]. J. Merrill (1955), не поддерживая идею ограничения белка на ранних стадиях нефропатии, считал оправданным применение МБД у больных с нарушенной функцией почек (азот мочевины ≥ 30 мг/дл) [52], но количество потребляемого белка не должно быть менее 0,5-0,6 г/кг/массы тела, а протеин должен быть биологически высоко ценным, содержащим все незаменимые аминокислоты. Диета должна содержать необходимые минералы и витамины. Рекомендации J. Merrill актуальны и в настоящее время и закреплены в соответствующих Рекомендациях.

Особого внимания заслуживает влияние МБД на фосфорно-кальциевый обмен. В 1 г белка со-

держится 13 мг фосфата, из которых абсорбируется в желудочно-кишечном тракте 40-80%, причем из растительного белка всасывается меньше фосфата, чем из животного. Как показали S. Moe и соавт., МБД, содержащая растительный белок, вызывает не только снижение фосфата в сыворотке, но и приводит к 28% падению уровня FGF-23 в сыворотке, в то время как на фоне потребления животного белка уровень FGF-23 повышается на 40% [53]. Замена в МБД животного белка на растительный повышает содержание бикарбоната в крови [54], что в свою очередь замедляет прогрессирование ХПН [55]. ЭАК и КА назначаемые больным, помимо других эффектов, способствуют бикарбонатемию. Уменьшение на фоне МБД минерально-костных отклонений снижает выраженность ВГПТ и дозу эритропоэтина, необходимую для поддержания целевых значений гемоглобина [27, 56].

G. Mircescu и соавт. (2007) наблюдали в течение 60 нед. 53 больных с ХБП 4-5 стадии. 26 пациентов получали МБД, содержащую 0,6 г/кг белка в сутки, у остальных белковая квота составляла 0,3 г/кг, но дополнительно им назначали ЭАК и КА [57]. На ЗПТ были переведены 7 больных первой группы и только 1 из второй. Снижение уровня фосфата в сыворотке было более выражено у пациентов второй группы (с 1,91 до 1,45 ммоль/л). В. Cianciaruso и соавт. (2009) назначали на 18 мес МБД с содержанием белка 0,55 и 0,8 г/кг соответственно 220 и 211 больным с 4-5 стадиями ХБП [58]. Фактическое потребление белка составляло 0,72 и 0,92 г/кг массы тела. Уровень фосфатов в сыворотке и экскреция мочевины с мочой у первых были значительно ниже, чем у вторых.

Данные РКИ, выполненных до MDRD-исследования, не дали однозначных результатов в плане способности МБД влиять на продолжительность додиализного периода. Результаты более поздних исследований были более однородными. В. Di Iorio и соавт. (2003) в течение 2 лет наблюдали больных 2 групп, первые из которых получали белка 0,49 г/кг/массы тела в сутки и аминокетокислоты, а вторые – 0,79 г/кг [27]. К концу периода наблюдения на ЗПТ переведены 2 больных первой группы и 7 – из второй.

Эффективность МБД в замедлении прогрессирования ХПН оценивалась и в ряде мета-анализов. В. Kasiske и соавт. (1998) изучали влияние МБД на темпы снижения СКФ у больных хроническими нефропатиями [59]. С этой целью ими было проанализировано 24 контролируемых исследования (2248 пациентов), в 13 из которых проводилась рандомизация (1919 пациентов). Снижение СКФ у пациентов на строгой МБД оказалось более медленным (на 0,53 мл/мин в 1 год), чем у больных, потреблявших больше белка.

В исследовании D. Fouque и M. Laville (2009) были проанализированы результаты наблюдения 1002 больных, придерживающихся строгого огра-

ничения белка, и 998 пациентов на либеральной в отношении белка диете [60]. Конечными точками в исследовании считали смерть больных или перевод на ЗПТ. Конечной точки достигли 113 больных первой группы и 168 – второй группы ($p=0,0002$). Аналогичные данные получены у больных диабетической нефропатией [61]. В настоящее время признается, что МБД, особенно в сочетании с ЭАК и КА, способна замедлять прогрессирование почечной недостаточности [62, 63, 64], на 40% снижать наступление "почечной смерти" и необходимость начала гемодиализа [65, 66], а ее длительное применение в преддиализном периоде не влияет отрицательно на последующее лечение гемодиализом [67, 68].

Хотя диеты с ограничением белка способны замедлить прогрессирование почечной недостаточности, однако их влияние оказалось не впечатляющим: годовое снижение СКФ в исследовании MDRD замедлялось всего на 0,53 мл/мин в 1 год [59]. В то же время, отсрочка начала ЗПТ при соблюдении МБД может достигать многих месяцев. Уменьшение потребления белка сопровождается снижением в сыворотке больных продуктов белкового метаболизма – водорода, гуанидинов, фенолов, индоксил сульфатов, микроглобулина, конечных продуктов гликирования – способных оказывать токсические эффекты. Малобелковые диеты делают больных "менее уремичными". Одновременно в сыворотке снижается содержание натрия, калия, магния, фосфора [18], повышается чувствительность к инсулину [61]. Ограничение больными потребления белка практически не отражается на уровне в крови общего белка и альбумина.

Далеко не все больные, особенно преклонного возраста, по различным причинам становятся диализными пациентами. По данным M. Da Silva-Gane и соавт. (2012), из 170 больных, которым планировался перевод на ЗПТ, 30 продолжили консервативную терапию (70% мужчины с исходной СКФ 14,3 мл/мин). И хотя продолжительность жизни была у них существенно меньшей, чем у принятых на ЗПТ (913 против 1317 дней), качество жизни и ментальная сохранность были такими же, как и у диализных пациентов, но у последних удовлетворенность жизнью уменьшилась с началом ЗПТ [69]. G. Brunori и соавт. (2007) в течение 1 года наблюдали 56 пожилых пациентов с 5 стадией ХБП на лечении гемодиализом без соблюдения диеты и такое же число недиализных больных, получавших МБД (0,3 г белка/кг/массы тела), дополненную приемом ЭАК и КА [70]. К концу периода наблюдения выживаемость больных составила 83,7% и 87,3%, при этом диализные пациенты на 50% чаще нуждались в госпитализации. Согласно S. Chandna и соавт. (2011), M. Brown и соавт. (2015), выживаемость пациентов с ХБП 5 стадии старше 80 лет на диализе и на консервативной терапии практи-

чески не различается [71, 72]. Продолжение МБД с применением ЭАК и КА на фоне существенного уменьшения общепринятого стандарта диализного времени (≥ 12 час/нед.) позволяет добиваться рекомендованной эффективности лечения (недельного Kt/V). Такой режим в первый год консервативного лечения, согласно L. Scalone и соавт. (2010), позволяет сэкономить более 21180 € на каждом больном [73].

Влияние МБД на режимы ЗПТ

МБД с применением ЭАК и КА не только замедляет прогрессирование, но в сочетании с нестандартным режимом гемодиализа позволяют длительно сохранять остаточную функцию почек (ОФП). В настоящее время адекватность гемодиализа оценивают индексом Kt/V, значения которого рекомендуется поддерживать на уровне 1,4, что обычно достигается 3-разовыми процедурами в неделю. Ранее об адекватности диализа судили по скорости проведения возбуждения по периферическим нервам (СПВН). Развитие даже субклинической полинейропатии свидетельствовало о неадекватности проводимого лечения.

P. Ducek и соавт. еще в 1975 г. показали, что при одноразовом в неделю гемодиализе при соблюдении в недиализные дни SVLPD (supplemented very low protein diet) – диеты с очень низким содержанием белка с добавлением ЭАК и КА, не вызывало замедления СПВН [74]. Однако малочисленность обследованного контингента (7 больных) не позволяла сделать вывод о безопасности такого лечения.

В последующем данные P. Ducek были подтверждены W. Mitch и D. Sapir в 1981 г., которые назначали больным на одноразовом в неделю гемодиализе диеты, содержавшие 0,96 или 0,4 г белка на 1 кг/массы тела в суточном рационе (в 65% и 40% – белок высокой биологической ценности). Вторые дополнительно получали ЭАК и КА. Исходная СКФ у больных равнялась 3,43 мл/мин, однако сохранялся достаточный диурез [75]. В недиализные дни у всех больных азотистый баланс был положительным, преддиализное содержание в сыворотке калия, альбумина, трансферрина, холестерина и триглицеридов оставалось в пределах нормы. Концентрация фосфора на фоне длительного лечения снизилась на 0,8 мг/дл, кальция, бикарбоната и мочевой кислоты не изменилась. У одного больного, алкоголика, не соблюдавшего диеты, показатели отличались от приведенных выше. Авторы пришли к заключению, что у ряда больных возможно урежение процедур гемодиализа при строгом соблюдении диетических рекомендаций.

Возможностью сочетания SVLPD и разового в неделю гемодиализа интересовались F. Locatelli и соавт. (1994) [76]. Они наблюдали 69 больных с исходной СКФ 2,54 мл/мин в течение 12 мес. Средний возраст пациентов составлял 62,9 г, закончили ис-

следование 54 человека. Содержание белка в диете составляло 0,4 г/кг массы тела в сутки, 15 отсеявшихся больных не соблюдали указанных условий. Выживаемость больных к окончанию исследования составляла 89%. Уровень азота мочевины в крови несколько повысился (93 против 82 мг/дл), недельный показатель Kt/V практически не изменился (1,70 против 1,64), диализный индекс оставался стабильным. Нормальными оставались значения массы тела, тощей массы, уровень общего белка, альбумина, С3 и С4 фракций комплемента. Несколько снизились показатели трансферрина и креатинина. Скорость проведения возбуждения по чувствительным волокнам дистального отдела голени не изменилась, но по моторным волокнам снизилась с 98,3 до 50,8 м/сек. Авторы пришли к заключению, что описанная схема лечения позволяет устранить психологический барьер между консервативным лечением и полноценной ЗПТ и решить ряд экономических проблем, однако такое лечение возможно только у мотивированных пациентов.

Представленные данные свидетельствуют, что у пожилых больных, приверженных к соблюдению МБД, появляется возможность к продолжению консервативной терапии, несмотря на крайне низкие значения СКФ. Эта возможность подтверждается как уже упомянутыми [75], так и последующими исследованиями [77]. В мультицентровом проспективном исследовании S. Caria и соавт. (2014) 68 больных со СКФ 5-10 мл/мин были разделены на две группы: 38 пациентов продолжали терапию по комбинированной программе "диета-диализ", предусматривающей одноразовый в неделю гемодиализ и соблюдение SVLPD, и 30 больных получали стандартный трехразовый в неделю (ТРН) гемодиализ [78]. Пациенты наблюдались в течение 24 недель. Исходный диурез у больных первой группы равнялся 1983 мл/сут и незначительно снизился к концу первого года наблюдения. У больных второй группы диурез за этот же период снизился с 1472 мл до 250 мл/сут. К концу периода наблюдения были живы 94,7% больных первой группы и 86,8% – второй. Пациентам первой группы не требовалось госпитализации, стоимость их лечения была на 50% меньше, нежели второй. Показатели нутритивного статуса оставались стабильными.

М. Duenhas и соавт. (2013) назначали SVLPD на 50 дней больным, которым было необходимо срочно начинать ЗПТ (уровень мочевины в крови ≥ 175 мг/дл, клиренс креатинина $\leq 12,0$ мл/мин), чтобы создать пригодную к использованию артериовенозную фистулу [79]. По завершении диетотерапии фистула оказалась пригодной к использованию у 10 пациентов, 7 больным в связи с тромбозом фистулы начали проводить перитонеальный диализ, 3 – продолжали консервативную терапию. Таким образом, даже у пациентов, нуждающихся в экстренном диализе, применение SVLPD позволяет

выиграть время для создания постоянного сосудистого доступа.

В. Bellizzi и соавт. (2013) сравнивали выживаемость 184 диализных больных, получавших до начала диализа SVLPD, 334 пациентов, не находившихся на диете, и 9092 больных контрольной группы. Выживаемость больных за период наблюдения составила 36, 32 и 36 мес соответственно [66]. Авторы пришли к заключению, что SVLPD не ухудшает выживаемость больных при последующем лечении гемодиализом.

В проспективном исследовании, проведенном в 2018 г. в Японии, Т. Накао и соавт., 30 из 112 больных с креатинином сыворотки более 8 мг/дл или клиренсом креатинина менее 5 мл/мин, находящихся на трехразовом гемодиализе и рекомендованной диете (1,0-1,2 г белка на 1 кг/массы тела), были переведены на малобелковую и низконатриевую диету (0,6 г/кг белка и 6,0 г натрия в суточном рационе) [80]. Переводу подлежали только мотивированные больные с диурезом не менее 500 мл/сут. Наблюдение за больными продолжалось в течение 4 лет. Питание больных контролировалось диетологом. В течение первого года избранный метод лечения соблюдали 51,8% больных, в течение двух лет – 24,1%, трех – 16,1% и четырех – 11,6%. Во время всего периода наблюдения основные биохимические показатели (азот мочевины, уровень креатинина, микроглобулина, альбумина, электролитов и т.д.) оставались стабильными. Даже через 4 года после начала лечения суточный диурез превышал 1 л. Соблюдавшие диету больные на 66,7% меньше времени проводили в стационаре, стоимость лечения была на 50% ниже.

Трехразовый гемодиализ в настоящее время является общепринятым методом ЗПТ. Использование диет с ограничением белка позволяет в ряде случаев уменьшить частоту процедур, снижая стоимость лечения и на более длительный срок сохранить ОФП.

Двухразовый в неделю (ДРН) гемодиализ широко применяется во многих развивающихся странах. Например, в Китае его получают 26% больных с ХБП 5 ст. [81]. X. Lin и соавт. (2012) ретроспективно сравнивали по различным параметрам больных ($n=2572$), получающих ДРН и ТРН гемодиализ в Шанхае [82]. Первые были существенно моложе и имели за счет более длительных процедур более высокий Kt/V, однако выживаемость в группах была практически одинаковой. Авторы, однако, не уверены, что всех больных следует переводить на ДРН.

В. Vieber и соавт. (2014) сопоставляли результаты лечения у 1379 больных на ДРН и 11054 пациентов, получавших ТРН гемодиализ [83]. ДРН гемодиализом лечились в основном женщины с сравнительно небольшими сроками диализа (3,5 против 5,16 г), а также безработные и лица без медицинского страхования, не страдающие артериальной гипертензией и диабетом. Несмотря на более продолжительные

процедуры (250 против 240 мин), Kt/V был у них ниже (1,45 против 2,11), однако качество жизни (шкала SF-12) у пациентов обеих групп было одинаковым.

А. Mathew и соавт. (2016) ретроспективно сравнивали выживаемость 50162 больных на ТРН гемодиализе, 160 больных, у которых ввод в диализную программу осуществлялся интенсивным лечением (≥ 4 процедур в неделю), и 434 пациентов, получавших ДРН гемодиализ. Изначально у последних оставалась более сохранной ОФП, однако был более высоким индекс коморбидности. После 90 дней лечения 81 пациент из первой группы и 155 пациентов из последней были переведены на стандартный ТРН гемодиализ. В первые 90 дней лечения летальность оказалась высокой у больных с высоким индексом коморбидности и у пациентов первой группы. У больных на ДРН диализе с низкой и умеренной коморбидностью и пациентов на ТРН диализе значимых различий в летальности не выявлено [84], однако в Европе в 2009 г. ДРН гемодиализ проводится только у 5,2% больных [85]

Ретроспективный анализ результатов лечения 1011 больных в Судане выявил противоположную тенденцию: выживаемость больных на ДРН была значимо ниже, чем у пациентов, которым проводили три процедуры. Факторами неблагоприятного исхода являлись возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина менее 10 г/дл, неудовлетворительная функция артерио-венозной фистулы. Следует отметить, что у больных не определяли Kt/V, а также не применяли специальной диеты [86].

Сохранение ОФП зависит и от способа введения больных в диализную программу. М. Zhang и соавт. (2014) сопоставляли изменения ОФП у 30 больных, которым первые 0,5 г лечения проводили двухразовый гемодиализ, и 55 пациентов, сразу начинавших лечение трехразовыми процедурами [87]. Группы не различались по гендерным (мужчин в группах было 60 и 55%) и антропометрическим показателям, длительности лечения и недельным Kt/V (3,32 и 3,59). Исходно суточный диурез равнялся 580 и 390 мл. Угасание ОФП у первых произошло за 33,8 и у вторых – за 20,7 мес лечения. Факторами, способствующими угасанию, были мужской пол, частота процедур гемодиализа, эпизоды интрадиализной гипотензии. Согласно литературным данным, замедляют снижение ОФП ингибиторы АПФ и антагонисты кальция [88], а ускоряют НПВП [89]. Ингибиторы АПФ сохраняют ОФП и у больных на перитонеальном диализе.

Способность сохранять ОФП нефорсированным вводом в диализную программу с постепенным увеличением частоты процедур подтверждена и в ретроспективном анализе Y. Obi и соавт. (2016), в котором авторы сравнивали ОФП (суточный диурез, клиренс мочевины) и выживаемость 8068 пациентов, лечившихся диализом более 1 года [90]. У 351 боль-

ного процедуры в первые 1-3 месяца лечения проводили дважды в неделю, у остальных изначально и в последующем – трижды в неделю. У пациентов на ДРН суточный диурез и клиренс мочевины за время лечения заметно не изменились, но существенно снизились у больных на ТРН гемодиализе. Выживаемость в течение 1 года лечения у первых была значимо выше, чем у вторых и у больных с изначальным клиренсом мочевины менее 3 мл/мин.

В то же время T. Cornelis и соавт. (2011, 2013), Y. Hall и соавт. (2012) и другие авторы считают, что введение в диализную программу должно быть интенсивным (длительный ночной или укороченный ежедневный диализ), позволяя в короткие сроки корригировать свойственные уремии и начальной стадии лечения нарушения [91, 92, 93]. В США в 2013 г. на гемодиализ поступило 110000 больных [94]. Стоимость одной процедуры составляла 250-300 американских долларов. Постепенный ввод в программу с ДРН процедурами может ежегодно экономить от 250 до 300 млн. долларов. Аналогичные данные получены и у больных на перитонеальном диализе.

В Гонконге главным образом по экономическим соображениям изучали возможность уменьшения числа смен диализирующего раствора у 5 больных на амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) при соблюдении диеты, содержащей 0,6 г/кг массы тела в суточном рационе. Возраст 4 женщин и 1 мужчины равнялся 59 лет, масса тела 51,0 кг, длительность лечения ПАПД составляла 43 мес. Фактическое потребление белка равнялось 0,66 г/кг, недельный Kt/V был 1,25 и ежесуточная ультрафильтрация – 699 мл. За 6-месячный период лечения азотистый баланс оставался постоянным, как и нутритивные показатели, уровень мочевины в крови не превышал 22 ммоль/л. Авторы считают, что предложенный режим может использоваться в экономически дотационных регионах у больных – медленных трансплантеров с небольшой массой тела.

Заключение

Диеты с ограничением белка, особенно в сочетании с ЭАК и КА, изначально внедренные в клиническую практику как средства, улучшающие качество жизни больных с нарушенной функцией почек, стали не только элементом нефропротективной стратегии, замедляющей прогрессирование уремии, улучшая метаболизм и уменьшая интоксикацию, но и позволили у мотивированных больных продолжить консервативную терапию, несмотря на крайне низкие значения СКФ.

У больных, плохо переносящих процедуры диализа, не способных преодолеть психологический барьер зависимости от аппаратного лечения или обремененных транспортными проблемами, соблюдение МБД позволяет уменьшить продолжительность или кратность процедур диализа без снижения адекват-

ности лечения. Дозированное суточное потребление белка (0,3-0,6 г/кг/массы тела) при сочетанном применении препаратов незаменимых аминокислот и их кетоаналогов практически не ухудшает при соответствующем мониторинговании нутритивный статус, не влияя на уровень в крови общего белка, альбумина и антропометрические показатели.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Ермоленко В.М., Козлова Т.А., Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2006; 8(4): 310-20. *Ermolenko V.M., Kozlova T.A., Michailova N.A.* Influence of low-protein diet on progression of chronic renal failure (Review). *Nefrologiya i dializ*. 2006; 8(4): 310-20.
2. *Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L., Huffer W.E.* Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med*. 1978; 298(3):122-6. DOI:10.1056/NEJM197801192980302.
3. *Haut L.L., Alfrey A.C., Guggenheim S. et al.* Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int*. 1980; 17(6):722-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1980.85>.
4. *Barsotti G., Morelli E., Guiducci A. et al.* Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. *Nephron*. 1982; 30(4):310-3. DOI: 10.1159/000182506.
5. *Klabr S., Tripathy K.* Evaluation of renal function in malnutrition. *Arch Intern Med*. 1966; 118(4):322-5. DOI: 10.1001/archinte.1966.00290160022005.
6. *Ichikawa I., Purkerson M.L., Yates J., Klabr S.* Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *Am J Physiol*. 1985; 249: F54-F57. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1985.249.1.F54>.
7. *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; 65(5):1512-6. DOI: 10.1093/ajcn/65.5.1512.
8. *Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H.* Ammonia-complement interaction in the pathogenesis of progressive renal injury. *Kidney Int Suppl*. 1989; 27: S52-4.
9. *Warner J.H.* The therapeutic perspective: medical practice, knowledge and identity in America, 1820-1885. Cambridge, Harvard University Press. 1986; pp. 91-92, 98-99.
10. *Watson C.W., Lyon G.* A preliminary note on the influence of a meat diet on the kidneys. *J Physiol*. 1906; 34:19-21.
11. *Newburgh L.H.* The production of Bright's disease by feeding high protein diets. *Arch. Intern. Med*. 1919; 24:359-377.
12. *Chanutin A., Ferris E.B.* Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I. Control diet. *Arch Intern Med (Chic)*. 1932; 49(5):767-787. DOI:10.1001/archinte.1932.00150120057006.
13. *Chanutin A.* Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. III. Diets containing whole dried liver, liver residue and liver extract. *Arch Intern Med (Chic)*. 1934; 54(5):720-745. DOI: 10.1001/archinte.1934.00160170063006.
14. *Blatherwick N.R., Medlar E.M., Connolly J.M., Bradshaw P.J.* Nephritis in unilaterally nephrectomized white rats living upon high protein diets. *J Biol Chem*. 1931; 92:84.
15. *Walser M.* Is there a role for protein restriction in the treatment of chronic renal failure? *Blood Purif*. 2000; 18:304-312. DOI: 10.1159/000014453.
16. *Giordano C.* Use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med*. 1963; 62: 231-46.
17. *Berlyne G., Shaw A., Nilvarngkur S.* Dietary treatment of chronic renal failure. Experience with modified Giovannetti diet. *Nephron*. 1965; 2:129-147. DOI:10.1159/000179399.
18. *Kopple J.D., Coburn J.W.* Metabolic studies of low-protein diets in uremia. I. Nitrogen and potassium. *Medicine (Baltimore)*. 1973; 52:583-595. DOI:10.1097/00005792-197311000-00004
19. *Walser M.* Dietary proteins and their relationship to kidney disease. In: *Dietary proteins in health and disease*. G.U. Liepa, editor. Washington, DC: American Oil Chemists Society. 1992; p.168-178.
20. *Giovanetti S., Maggiore Q.* A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet*. 1964; 1:1000-1003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91919-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91919-1).
21. *Fröbling P.T., Schmicker R., Kokot F. et al.* Influence of phosphate restriction, keto-acids and vitamin D on the progression of chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*. 1985; 21:561-6.
22. *Barsotti G., Cristofano C., Morelli E. et al.* Serum oxalate acid in uremia: effect of a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. *Nephron* 1984; 38:54-56. DOI: 10.1159/000183278.
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; 49:63-69.
24. *Aparicio M., Vincendeau Ph., Gin H. et al.* Effect of a low-protein diet on chemiluminescence production by leukocytes from uremic patients. *Nephron* 1988; 48:315-318. DOI: 10.1159/000184950.
25. *Aparicio M., Bouchet J., Gin H. et al.* Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron* 1988; 50:288-291. DOI: 10.1159/000185189.
26. *Cupisti A., Carulli G., Polidori R. et al.* Superoxide anion production and dietary treatment in chronic renal failure. *Nephron*. 1991; 57:119-120. DOI:10.1159/000186233.
27. *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; 64:1822-1828. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00282.x.
28. *Chauveau P., Barthe N., Rigalleau V. et al.* Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34(3):500-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70078-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70078-8).

29. *Chauveau P., Vendrely B., ElHaggan W. et al.* Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr.* 2003; 13(4):282-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1051-2276\(03\)00117-1](https://doi.org/10.1016/S1051-2276(03)00117-1).
30. *Piccoli G.B., Leone F., Attini R. et al.* Association of low-protein supplemented diets with fetal growth in pregnant women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(5):864-73. DOI: 10.2215/CJN.06690613.
31. *Cianciaruso B., Pota A., Bellizzi V. et al.* Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6):1052-61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.021
32. *Dukkupati R., Noori N., Feroze U., Kopple J.D.* Dietary protein intake in patients with advanced chronic kidney disease and on dialysis. *Semin Dial.* 2010; 23(4):365-72. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00753.x.
33. *Klabr 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. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330(13):877-84. DOI:10.1056/NEJM199403313301301.
34. *Fouque D.* Should we still prescribe a low protein diet in chronic kidney disease? *Nephrol Ther.* 2006; 2(7):419-21. DOI: 10.1016/j.nephro.2006.10.002.
35. *Mitch W.W.* Dietary protein restriction and progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(2):297-8; discussion 299-300. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90069-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90069-X).
36. *Hostetter T.H., Meyer T.W., Renke H.G., Brenner B.M.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int.* 1986; 30(4):509-17. DOI: 10.1038/ki.1986.215.
37. *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; 65(4):399-406. DOI: 10.1042/cs0650399.
38. *Kleinknecht C., Salusky I., Broyer M., Gubler M.C.* Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats. *Kidney Int.* 1979; 15(5):534-41. DOI: 10.1038/ki.1979.68.
39. *Bellizzi V., Di Iorio B.R., De Nicola L. et al.* Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71(3):245-51. DOI: 10.1038/sj.ki.5001955.
40. *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; 18(9):1233. DOI: 10.2337/diacare.18.9.1233.
41. *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; 3(6):1307-11.
42. *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; 10(4):497-504. DOI:10.1093/ndt/10.4.497.
43. *Kempner W.* Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med.* 1948; 4(4):545-77. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(48\)90441-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(48)90441-0).
44. *Klemmer P., Grim C.E., Luft F.C.* Who and what drove Walter Kempner? The rice diet revisited. *Hypertension.* 2014; 64(4):684-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03946.
45. *Hansen H.P., Tauber-Lassen E., Jensen B.R., Parving H.H.* Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 62(1):220-8. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x>.
46. *Bull G.M., Joekes A.M., Lowe K.G.* Conservative treatment of anuric uraemia. *Lancet.* 1949; 2(6571):229-234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(49\)91240-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(49)91240-4).
47. *Addis T.* Glomerular nephritis: diagnosis and treatment. The MacMillan Company. New York. 1948; p. 28.
48. *Palmer G., Schnermann G.* Integrated Control of Na Transport along the Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(4):676-87. DOI: 10.2215/CJN.12391213.
49. *Smith H.W.* The kidney: structure and function in health and disease. Oxford University Press. New York, USA. 1951; p. 1049.
50. *Peters J., Van Slyke D.* Quantitative clinical chemistry. Interpretations. 2nd ed. Vol.1. The Williams and Wilkins Company. Baltimore. 1946; p. 1041. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(47\)90224-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(47)90224-6).
51. *Fishberg A.M.* Hypertension and Nephritis. 4th ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 1939; p. 195-196.
52. *Merrill J.P.* The treatment of renal failure: therapeutic principles in the management of acute and chronic uremia. Grune and Stratton Inc. London. 1955; 134-155.
53. *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; 6(2):257-64. DOI: 10.2215/CJN.05040610.
54. *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; 13(4):241-6. DOI: 10.1046/j.1525-139x.2000.00066.x.
55. *De Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J., Yaqoob M.M.* Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(9):2075-84. DOI: 10.1681/ASN.2008111205.
56. *Teplan V., Schüick 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; 41(3 Suppl 1):S26-30. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50079.
57. *Mircescu G., Gârneață L., Stancu S.H., Căpușă C.* Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007; 17(3):179-88. DOI:10.1053/j.jrn.2006.12.012.
58. *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; 23(2):636-44. DOI: 10.1093/ndt/gfm576.
59. *Kasiske B.L., Lakatua J.D., Ma J.Z., Louis T.A.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(6):954-61. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631839>.
60. *Fouque D., Laville M.* Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 8(3):CD001892. DOI:10.1002/14651858.CD001892.pub3.
61. *Pedrinì M.T., Levey A.S., Lau J. et al.* The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-

- diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996; 124(7):627-32. DOI: 10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00002.
62. *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; 10(11):2426-39.
63. *Prakash S., Pande D.P., Sharma S. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004; 14(2):89-96. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2004.01.008>.
64. *Garneata L., Stancu A., Dragomir D. et al.* Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(7):2164-76. DOI: 10.1681/ASN.2015040369.
65. *Fouque D., Wang P., Laville M., Boissel J.P.* Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(12):1986-92. DOI: 10.1093/ndt/15.12.1986
66. *Bellizzi V.* Low-protein diet or nutritional therapy in chronic kidney disease? *Blood Purif.* 2013; 36(1):41-6. DOI: 10.1159/000350585.
67. *Coresb J., Walker M., Hill S.* Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6(5):1379-85.
68. *Bellizzi V., Chiodini P., Cupisti A. et al.* Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(1):71-7. DOI:10.1093/ndt/gfu251.
69. *Da Silva-Gane M., Wellsted D., Greenshields H. et al.* Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12):2002-9. DOI: 10.2215/CJN.01130112.
70. *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; 49(5):569-80. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.02.278.
71. *Chandna S.M., Da Silva-Gane M., Marshall C. et al.* Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(5):1608-14. DOI: 10.1093/ndt/gfq630.
72. *Brown M.A., Collett G.K., Josland E.A. et al.* CKD in elderly patients managed without dialysis: survival, symptoms, and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(2):260-8. DOI: 10.2215/CJN.03330414.
73. *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; 25(3):907-13. DOI: 10.1093/ndt/gfp572.
74. *Dyck P.J., Johnson W.J., Nelson R.A. et al.* Uremic neuropathy. III. Controlled study of restricted protein and fluid diet and infrequent hemodialysis versus conventional hemodialysis treatment. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50(11):641-9.
75. *Mitch W.E., Sipir D.G.* Evaluation of reduced dialysis frequency using nutritional therapy. *Kidney Int.* 1981; 20(1):122-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1981.113>.
76. *Locatelli F., Andrulli S., Pontoriero G. et al.* Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24(2):192-204. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80181-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80181-8).
77. *Morelli E., Baldi R., Barsotti G. et al.* Combined therapy for selected chronic uremic patients: infrequent hemodialysis and nutritional management. *Nephron.* 1987; 47(3):161-6. DOI: 10.1159/000184484.
78. *Caria S., Cupisti A., Sau G., Bolasco P.* The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol.* 2014; 15:172. DOI: 10.1186/1471-2369-15-172.
79. *Duenhas M., Gonçalves E., Dias M. et al.* Reduction of morbidity related to emergency access to dialysis with very low protein diet supplemented with ketoacids (VLPD+KA). *Clin Nephrol.* 2013; 79(5):387-93. DOI: 10.5414/CN107460.
80. *Nakao T., Kanazawa Y., Takahashi T.* Once-weekly hemodialysis combined with low-protein and low-salt dietary treatment as a favorable therapeutic modality for selected patients with end-stage renal failure: a prospective observational study in Japanese patients. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):151. DOI: 10.1186/s12882-018-0941-2.
81. *Chen X.* Recent progress of nephrology in China 2009-2011. Peking, People's Military Medical Press; 2011.
82. *Lin X., Yan Y., Ni Z. et al.* Clinical outcome of twice-weekly hemodialysis patients in Shanghai. *Blood Purif.* 2012; 33(1-3):66-72. DOI: 10.1159/000334634.
83. *Bieber B., Qian J., Anand S. et al.* Two-times weekly hemodialysis in China: frequency, associated patient and treatment characteristics and quality of life in the China dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(9):1770-7. DOI: 10.1093/ndt/gft472.
84. *Mathew A., Obi Y., Rhee C.M. et al.* Treatment frequency and mortality among incident hemodialysis patients in the United States comparing incremental with standard and more frequent dialysis. *Kidney Int.* 2016; 90(5):1071-1079. DOI:10.1016/j.kint.2016.05.028.
85. *Couchoud C., Kooman J., Finne P. et al.* Quality European Studies Working Group on Dialysis Adequacy. From registry data collection to international comparisons: examples of haemodialysis duration and frequency. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(1):217-24. DOI: 10.1093/ndt/gfn442.
86. *Elamin S., Abu-Aisha H.* Reaching target hemoglobin level and having a functioning arteriovenous fistula significantly improve one year survival in twice weekly hemodialysis. *Arab J Nephrol Transplant.* 2012; 5(2):81-6.
87. *Zhang M., Wang M., Li H. et al.* Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *Am J Nephrol.* 2014; 40(2):140-50. DOI: 10.1159/000365819.
88. *Dworkin L.D., Benstein J.A., Parker M. et al.* Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int.* 1993; 43(4):808-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1993.114>.
89. *Musu M., Finco G., Antonucci R. et al.* Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15(12):1461-72.

90. *Obi Y., Streja E., Rhee C.M. et al.* Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(2):256-265. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.01.008.

91. *Cornelis T., Kotanko P., Goffin E. et al.* Can intensive hemodialysis prevent loss of functionality in the elderly ESRD patient? *Semin Dial.* 2011; 24(6):645-52. DOI:10.1111/j.1525-139X.2011.00995.x.

92. *Cornelis T., van der Sande F.M., Kooman J.P.* Balancing transition to dialysis: the urgent need for more intensive hemodialysis. *Kidney Int.* 2013; 83(5):967-8. DOI:10.1038/ki.2013.17.

93. *Hall Y.N., Larive B., Painter P. et al.* Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(5):782-94. DOI: 10.2215/CJN.10601011.

94. *Collins A.J., Foley R.N., Chavers B. et al.* US Renal data system 2013 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(1 Suppl):e1-e20. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001.

Дата получения статьи: 07.06.2019

Дата принятия к печати: 24.07.2019

Submitted: 07.06.2019

Accepted: 24.07.2019