

## Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы

Михаил Михайлович Батюшин\*

Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется ростом распространенности, негативным вкладом в сердечно-сосудистую и общую смертность. Глобальная распространенность ХБП составляет 13,4%, а ХБП С3-5 – 10,6%. Основными причинами развития ХБП С5 являются сахарный диабет (СД, 46,9%), артериальная гипертензия (АГ, 28,8%) и, в меньшей степени, гломерулонефрит (7,1%) и поликистозные болезни (2,8%), при этом на другие причины приходится в общем 14,4%. Течение ХБП в большинстве случаев бессимптомно. Несмотря на несложность диагностики ХБП, одной из ключевых проблем современной терапевтической и педиатрической клиники является ее низкая выявляемость на ранних стадиях, по некоторым данным достигающая 96,6%. В обзоре приводятся данные о критериях диагностики ХБП, а также более подробно рассмотрены вопросы течения ХБП у больных с СД, АГ, сердечной недостаточностью. Уделяется внимание ХБП лекарственного генеза, а также вопросам развития тревожно-депрессивных расстройств при ХБП. Детально рассмотрены общие вопросы лечения больных с ХБП. Изменение образа жизни является важной составляющей борьбы с развитием и прогрессированием ХБП. В настоящее время показано негативное влияние на развитие и прогрессирование ХБП курения, алкоголя, гиподинамии. Определенную профилактическую роль играет диета. Основными препаратами, обладающими нефропротективными свойствами, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Оба класса препаратов эффективны при протеинурических формах нефропатий и при сочетании/связи ХБП с СД или АГ. В обзоре также рассмотрены данные о нефропротективных свойствах антагонистов минералокортикоидных рецепторов, антагонистов эндотелиновых рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Учитывая высокую значимость выявления и эффективного лечения больных с ХБП, необходимо сконцентрировать усилия на раннем выявлении ХБП, прежде всего, в группах высокого риска ее развития. Необходимо повысить осведомленность населения, создавая и реализуя программы первичной профилактики ХБП, а также мотивируя больных на длительное соблюдение рекомендаций врача, в том числе, в рамках реализации немедикаментозной стратегии борьбы с ХБП. Важно использовать весь спектр методов профилактики и медикаментозной терапии ХБП. Необходимо помнить о том, что ценой поздней диагностики ХБП является сокращение продолжительности жизни, в первую очередь, за счет высоких показателей сердечно-сосудистой смертности, инвалидизация и существенные затраты на медикаментозную и заместительную почечную терапию.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации.

**Для цитирования:** Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):938-947. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06.

### Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem

Mikhail M. Batiushin\*

Rostov State Medical University

Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by increasing prevalence, catalyzing properties in relation to cardiovascular and general mortality, and, in most cases, is asymptomatic, which means late diagnostic verifiability. The global average prevalence of CKD is 13.4%, and CKD C3-5 is 10.6%. The main causes of CKD C5 are diabetes mellitus (DM, 46.9%), hypertension (28.8%) and to a lesser extent, glomerulonephritis (7.1%) and polycystic diseases (2.8%), while other causes account for a total of 14.4%. Despite the simple diagnosis of CKD, one of the key problems of modern therapeutic and pediatric clinics is its low detection rate at the early stages, which, according to some data, reaches 96.6%. This review provides data on the criteria for the diagnosis of CKD, as well as more detailed consideration of the course of CKD in patients with DM, hypertension, and heart failure. Attention is paid to the medicinal origin of CKD, as well as to the development of anxiety and depressive disorders in CKD. General issues of treatment of patients with CKD are considered in detail. Lifestyle changes are an important part of the fight against the development and progression of CKD. Currently, Smoking, alcohol, and physical inactivity have been shown to have a harmful effect on the risk of developing and progressing CKD. Diet plays a certain preventive role. The main drugs with nephroprotective properties are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. Both classes of drugs are effective in proteinuric forms of nephropathies and in combination/association of CKD with diabetes or hypertension. The review also provides data on the nephroprotective properties of mineralocorticoid receptor antagonists, endothelin receptor antagonists, and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. Given the high importance of identifying and effectively treating patients with CKD, it is necessary to focus on early detection of CKD, especially in high-risk groups. It is necessary to raise public awareness by creating and implementing programs for primary prevention of CKD, as well as awareness of patients, motivating them to follow the doctor's recommendations for a long time, including as part of the implementation of a non-drug strategy to combat CKD. It is important to use the full range of methods of drug therapy for CKD, including measures of universal nephroprotection. It should be remembered that the cost of late diagnosis of CKD is a reduction in life expectancy, primarily due to high rates of cardiovascular mortality, disability, and high-cost medication and kidney replacement therapy.

**Keywords:** chronic kidney disease, diabetes mellitus, glomerular filtration rate.

**For citation:** Batiushin M.M. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):938-947. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06.

Received/Поступила: 12.10.2020

Accepted/Принята в печать: 17.11.2020

\* Corresponding Author (Автор ответственный за переписку):  
batjushin-m@rambler.ru

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является вызовом здравоохранению XXI века, поскольку характеризуется нарастающей распространенностью, негативным влиянием на сердечно-сосудистую и общую смертность. Бессимптомность течения ХБП в большинстве случаев способствует ее поздней верификации. В настоящее время в мире насчитывается около 850 млн больных ХБП [1]. По данным крупного эпидемиологического исследования в 2016 г. ХБП занимало в мире 16-е место среди основных причин смертности и, как ожидается, к 2040 г. переместится на 5-е место [2].

ХБП занимает одну из доминирующих позиций по уровню затрат среди сфер здравоохранения развитых стран мира. В качестве примера можно привести данные исследования в Германии, в соответствии с которыми средние затраты на одного пациента с ХБП С3 (3 стадия) составляют €8.030, с ХБП С4 (4 стадия) – €9.760, с ХБП С5Д (5 стадия, диализное лечение) – €44.374 в год [3]. И это только прямые затраты, без учета непрямых затрат на социальное обеспечение, логистику и прочие мероприятия.

## Распространенность хронической болезни почек

По данным крупнейшего мета-анализа 100 исследований различного качества, в которых участвовало 6908440 пациентов с ХБП, глобальная средняя распространенность этого заболевания составила 13,4% (11,7-15,1%), а ХБП С3-5 – 10,6% (9,2-12,2%). Распространенность ХБП по стадиям была: С1 – 3,5% (2,8-4,2%); С2 – 3,9% (2,7-5,3%); С3 – 7,6% (6,4-8,9%); С4 – 0,4% (0,3-0,5%); и С5 – 0,1% (0,1-0,1%) [4]. При этом отмечаются определенные различия в распространенности в разных частях мира. По обобщенным результатам 19 популяционных исследований из 13 европейских стран скорректированная распространенность ХБП 1-5 стадий варьировала от 3,31% (3,30-3,33%) в Норвегии до 17,3% (16,5-18,1%) в северо-восточной Германии, скорректированная распространенность ХБП 3-5 стадий варьировала от 1,0% (0,7-1,3%) в центральной Италии до 5,9% (5,2-6,6%) в северо-восточной Германии [5]. Распространенность ХБП С1-5 в Восточной Африке составляет 6,8% (5,7-8,1%) и варьирует по регионам: 12,5% (10,1-15,4%) в восточной части Уганды, 3,9% (2,2-6,8%) на юго-западе Уганды и 3,7% (2,7-5,1%) в западной Кении [6]. Распространенность ХБП С1-5 в центральном Китае составляет 16,8% (15,8-17,8%) [7]. В Российской Федерации (РФ) по результатам московского исследования распространенность ХБП С1-5 составила 4% общей популяции, из которых 4,8% были пациентами с ХБП С4-5 [8]. По данным

небольшого популяционного исследования 7328 жителей Урала в возрасте старше 40 лет было показано, что распространенность ХБП С3А, ХБП С3Б и ХБП С4+ [расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>] составили 23,1% (22,1-24,2%), 5,0% (4,5-5,6%) и 0,5% (0,3-0,7%), соответственно [9]. В США распространенность ХБП С1-5 составляет 14,2% (12,4-15,9%), при этом ХБП С3-4 встречается в 6,9% (5,5-8,3%) [10].

## Причины развития, факторы риска хронической болезни почек

По данным последнего регистра USRDS в 2017 г. в США основными причинами развития ХБП С5 явились сахарный диабет (СД; 58377 случаев, 46,9%), артериальная гипертензия (АГ; 35847 случаев, 28,8%), гломерулонефрит (8800 случаев, 7,1%), поликистозные болезни (3481 случай, 2,8%), при этом на другие причины в общем приходится 14,4% [11].

СД и АГ являются также и основными факторами риска развития ХБП. К факторам риска следует также отнести ожирение, гиперурикемию, дислипидемию, анемию, инфекционно-токсические и септические процессы, системные заболевания соединительной ткани, избыточное потребление поваренной соли и животного белка, курение, чрезмерное употребление алкоголя и некоторых лекарственных средств (например, анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов) и многое другое. К числу факторов риска относят социально-психологические факторы (низкий материальный статус, низкий уровень образования, тревожно-депрессивные расстройства и т.д.). Универсальными факторами риска являются такие немодифицируемые факторы, как мужской пол и возраст, в отношении некоторых болезней – раса и этническая принадлежность (например, средиземноморская лихорадка у армян, греков, арабов).

Несмотря на несложность диагностики ХБП, одной из ключевых проблем современной терапевтической и педиатрической клиники является ее низкая выявляемость на ранних стадиях, по некоторым данным достигающая 96,6% [12].

Основные причины низкой выявляемости можно было бы представить следующим образом:

- Отсутствие или скудность клинических проявлений ХБП на 1-3А стадиях;
- Материально-технические проблемы в части регистрации уровня альбуминурии или альбумин-креатининного индекса на уровне как первичного звена здравоохранения, так и специализированной медицинской помощи;
- Отсутствие настороженности у врача первичного звена в важности ранней диагностики ХБП;

- Недостаточная обеспеченность амбулаторно-поликлинической службы врачами-нефрологами в соответствии с порядками оказания специализированной медпомощи по профилю «нефрология»;
- Низкая осведомленность населения о причинах и факторах риска, а также ранних методах диагностики ХБП.

Низкая выявляемость ХБП приводит к ее прогрессированию и росту, прежде всего, сердечно-сосудистой смертности, поскольку ХБП является мощным катализатором сердечно-сосудистого ремоделирования и прогрессирования болезней сердца и сосудов. Помимо этого, прогрессирование недиагностированной ХБП до С5 сопровождается ростом числа экстренных госпитализаций больных, нуждающихся в хроническом диализе. Если в Германии и Испании данный показатель не превышает 15-22%, то в Москве он составил в 2016 и 2017 гг. 61% и 56%, соответственно [13]. По мере прогрессирования ХБП возрастает стоимость лечения пациента, складывающаяся в большей степени из затрат на лечение, связанных с ХБП патологических состояний (гиперпаратиреозидизм, анемия, гиперфосфатемия, сердечно-сосудистые осложнения), накладываясь на затраты лечения самой ХБП.

### Структура причин смертности пациентов с хронической болезнью почек

Основной причиной смерти больных с ХБП являются сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, прогрессирующая сердечная недостаточность). Поскольку, с одной стороны, наиболее частой причиной ХБП является СД, с другой стороны – это заболевание само по себе сопровождается высоким риском смерти, то и в структуре смертности больных с ХБП СД лидирует. На примере США по данным регистра USRDS в 2017 г. умер 105351 пациент с ХБП С5, при этом структура причин смертности в целом не отличалась от структуры первичной заболеваемости, на первом месте фигурировал СД (50 552 случая), далее – артериальная гипертензия (29714 случаев), и с большим отрывом – гломерулонефрит (7666 случаев), поликистозные болезни (1917 случаев) [11].

Факторами риска смерти больных с ХБП являются СД, АГ, гиперфосфатемия, ожирение, возраст, гиперурикемия, кальцификация сосудистой стенки и многие другие [14]. Но наиболее важным фактором является уровень СКФ: чем ниже СКФ, тем выше риск смерти [15]. Парадоксальность ситуации, на первый взгляд, состоит в том, что больной по мере прогрессирования ХБП имеет гораздо большие шансы умереть от сердечно-сосудистых осложнений, чем дожить до стадии необходимости проведения заместительной почечной терапии.

Пессимизма добавляет тот факт, что основные причины роста смертности больных с ХБП – СД и АГ – по-прежнему не контролируются должным образом. По данным глобального эпидемиологического исследования Global Burden of Disease study – если смертность больных с ХБП по причине гломерулонефритов в 2016 г. в сравнении с 1990 г. снизилась на 7,46%, то смертность при ХБП по причине СД и АГ возросла на 9,47% и 7,33%, соответственно [16].

### Критерии диагностики хронической болезни почек

Под ХБП понимают патологию почек продолжительностью более 3-х мес, проявляющуюся альбуминурией/протеинурией или рядом других клинических проявлений и/или снижением СКФ. Классификация и критерии диагностики ХБП представлены на рис. 1 [17].

Понятие ХБП является наднозологическим объединяющим понятием разных заболеваний почек, призванным обобщить и унифицировать подходы к ведению больных при сохранении особенностей диагностики и лечения каждой нозологической единицы в отдельности. Унифицированными являются уровни альбуминурии и СКФ, причем, альбуминурия может служить надежным методом выявления ХБП на самых ранних стадиях.

Рассмотрим некоторые частые вопросы ХБП, которые требуют обсуждения в рамках данной статьи.

### Хроническая болезнь почек, обусловленная сахарным диабетом

В настоящее время в РФ на учете состоит около 4,5 млн больных СД, и в год регистрируется 322 тыс новых случаев заболевания [18]. При этом ХБП регистрируется у 21,8% больных с СД 1 типа и у 11,8% больных с СД 2 типа. По данным американской системы наблюдения за ХБП – CKD Surveillance System, частота встречаемости ХБП С3-5 у больных с СД в сравнении с обследованными без диабета выше практически в два раза, при этом высокие значения встречаемости отмечаются у больных и на диализе, и с почечным трансплантатом (табл. 1) [19].

Проблема развития ХБП при диабете характеризуется повышенным риском смерти, а также целым рядом проблем, возникающих при таком осложнении в виде резистентности АГ к лечению, ограниченности ассортимента сахароснижающей терапии при низкой СКФ, акселерации атеросклероза, дементных расстройств, высоком риске мозгового инсульта и инфаркта миокарда [20].

Следует помнить, что поражение почек при СД сводится к нескольким механизмам:

- Внутривисцеральная гипертензия и гиперфльтрация;
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;

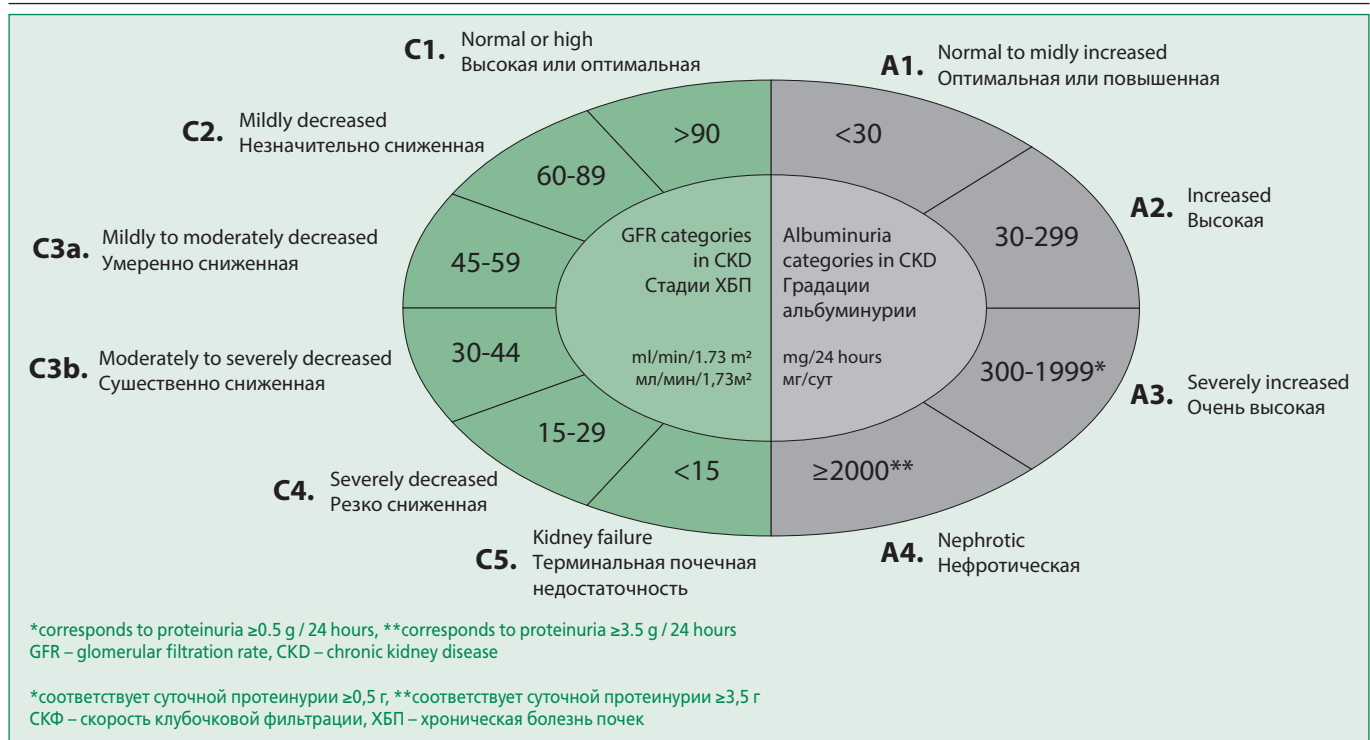


Figure 1. Glomerular filtration rate and albuminuria categories in chronic kidney disease [adapted from 17]

Рисунок 1. Категории СКФ и альбуминурии при ХБП [адаптировано из 17]

- Тубулотоксичность и гломерулотоксичность продуктов гликирования;
- Факторы опосредованного влияния, индуцированные или взаимнопотенцируемые СД: ожирение, АГ, атеросклероз, ХСН (хроническая сердечная недостаточность).

Эти механизмы, наряду с рядом других, приводят к повреждению почечных клубочков и тубулоинтерстиция, ремоделированию, конечной стадией которого является фиброз с потерей почечной функции.

### Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия

По данным американского эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey у лиц с ХБП 3А и более тяжелых стадий АГ

встречается в 84% случаев, тогда как ее контроль со снижением давления до 140/90 мм рт.ст. удается обеспечить только в 32% случаев [21].

ХБП и АГ являются уникальными по своим взаимодействиям заболеваниями. С одной стороны, ХБП может стать основой для нефрогенной гипертензии, с другой – АГ может явиться причиной развития ХБП (гипертоническая нефропатия). Как АГ является независимым фактором риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистой смертности при ХБП, так и ХБП является независимым фактором риска прогрессирования АГ и сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании [22,23]. Следует заметить, что контроль артериального давления и применение ряда антигипертензивных препаратов из числа блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы лежит в ос-

Table 1. Prevalence by chronic kidney disease stages / glomerular filtration rate categories, stratified by diabetes in 2018 (n per 1000 patient-years) [adapted from 19].

Таблица 1. Распространенность отдельных стадий ХБП/категорий СКФ по стадии ХБП и наличию СД в 2018 г. (n на 1000 пациенто-лет) [адаптировано из 19].

Наличие СД	СКФ 90+	СКФ 60-89	ХБП С3-5	ХБП С3	ХБП С4	ХБП С5	Диализ	Трансплантация
СД есть	108,0 (106,2-109,7)	220,4 (219,1-221,7)	80,6 (80,1-81,2)	78,5 (78,0-79,0)	9,6 (9,5-9,8)	1,4 (1,3-1,5)	3,7 (3,6-3,8)	0,7 (0,6-0,7)
СД нет	198,6 (197,7-199,5)	192,1 (191,5-192,7)	41,4 (41,2-41,6)	40,4 (40,2-40,6)	2,7 (2,7-2,8)	0,4 (0,4-0,4)	0,8 (0,8-0,8)	0,2 (0,2-0,2)

В скобках приведен 95% доверительный интервал  
СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек



Table 2. Drugs and procedures with potential nephrotoxicity

Таблица 2. Препараты и процедуры, обладающие потенциальной нефротоксичностью

	Лекарственные препараты	Фитопрепараты	Диагностические препараты	Диагностические и лечебные процедуры
Группы	НПВС и анальгетики, антибиотики, противовирусные средства, химиопрепараты, антиконвульсанты, антисекреторные и др.	Травы, содержащие аристолохиевую кислоту; мелисса, корень солодки, корень алтея	Рентгенконтрастные препараты	Операции на органах малого таза и забрюшинного пространства
Отдельные примеры	Метамизол натрия, фенацетин, диазепам, гентамицин, ванкомицин, ранитидин и др.	Употребление трав Aristolochia labiate, Aristolochia lagesinan, Aristolochia littoralis и др.	Высокоосмолярные и низкоосмолярные контрасты в особенности, реже – изоосмолярные	Экстирпация матки с придатками с пересечением мочеточника, ретроградная урография (цистуретеропиелография)

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

нове стратегии борьбы с ХБП. В 30-летнем наблюдательном исследовании ARIC было показано, что АГ приводила к более выраженному снижению СКФ в процессе наблюдения за больными, чем в группе нормотоников, более того, чем выше было артериальное давление, тем в большей степени снижалась СКФ [24]. В последние десятилетия стали появляться данные о негативном влиянии не только систолического и диастолического давления на прогноз при ХБП, но и пульсового давления, суточной вариабельности давления [25].

### Хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность

В последние годы уделяется повышенное внимание течению ХБП у больных с ХСН. С одной стороны, наличие признаков ХБП у больных с ХСН является фактором неблагоприятного прогноза из-за высокого риска сердечно-сосудистой смертности, с другой – развитие ХСН у больных с ХБП также утяжеляет прогноз течения заболевания почек [26,27]. ХСН является одним из распространенных и постоянно растущих в популяции патологических состояний. К 2030 г. в США число больных с ХСН возрастет до 8 млн., в настоящее время каждая девятая смерть обусловлена ХСН [28]. У больных с ХБП риск обнаружения ХСН выше, и составляет 42,9% в сравнении с больными без ХБП (18,5%) [29]. Реализация совместного поражения почек и ХСН реализуется в рамках хронического кардиоренального континуума 2 типа или ренокардиального континуума 4 типа. Сердечная дисфункция сопровождается развитием как гуморальных (гиперсимпатикотония, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция), так и гемодинамических расстройств (снижение сердечного выброса, гипоперфузия почек), что отражается на функционировании почек и течении ХБП. С другой стороны, формирование гипернатриемической гипергидратации, низкая чувствительность

почек к воздействию натрийуретического гормона, дополнительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – механизмы неблагоприятного воздействия ХБП на течение ХСН.

### Применение лекарственных средств или иных медицинских технологий и хроническая болезнь почек

Известно, что целый ряд лекарственных препаратов, фитопрепаратов и некоторых медицинских процедур являются нефротоксичными, т.е. несут в себе определенный потенциал повреждения почек и мочевыводящих путей (табл. 2).

По данным компании DSM group, занимающейся исследованиями фармацевтического рынка в РФ, в 2019 г. в десятку самых продаваемых препаратов в РФ по стоимостному объему продаж вошли четыре нестероидных противовоспалительных средства (НПВС): ибупрофен, ацетилсалициловая кислота (АСК), комбинированные препараты с парацетамолом/напроксеном или парацетамолом/АСК, а по количеству проданных упаковок лидировали АСК и комбинированные препараты парацетамола/АСК [30]. Такие уровни потребления НПВС на отечественном рынке лекарственных препаратов сохраняют актуальность мониторинга развития лекарственных нефропатий, в частности, НПВС-индуцированных. Сохраняется высокий объем российского рынка биологически активных добавок (БАД), который в мае 2019 г. составил 26,2 млн упаковок на сумму 5 млрд рублей, что также сохраняет актуальность контроля безопасности применения БАД.

По данным эпидемиологических исследований лекарственные препараты, обладающие нефротоксичностью, применяются у критических больных в 20% случаев, и риск острого повреждения почек (ОПП), обусловленного нефротоксичностью, занимает третье место среди причин развития ОПП [31]. Описаны разные механизмы нефротоксичности, которые характе-

ризируются прямым повреждающим действием на клетки нефрона (аминогликозиды, цисплатин, тенофовир), способностью блокировать регуляторные интратенальные каскады (НПВС), изменять осмолярность крови и первичной мочи (рентгеновские контрасты, декстраны, человеческий иммуноглобулин), вызывать развитие тромботической микроангиопатии (циклоспорин), аутоиммунное повреждение структур нефрона (памидронат, инфликсимаб), кристаллообразование (амоксциллин, метотрексат) и др. Информация о нефротоксичности пополняется как с появлением новых классов лекарственных препаратов, так и новых разделов фармакологии в связи с разработкой подходов к лечению новых болезней. Примером первого является появление биотаргетной терапии в лечении ревматоидного артрита и болезни Бехтерева, примером второго – лечение ВИЧ-инфекции [32].

### Депрессия, качество жизни больных с хронической болезнью почек, когнитивная дисфункция

По данным китайского исследования C-STRIDE распространенность депрессивных симптомов у больных с ХБП С3А составляет около 37,8% [33]. В индийском исследовании частота глубокой депрессии при ХБП составила 44,05%, а депрессивных симптомов – 82,14%, существенно возрастая у больных на диализе [34]. Депрессию следует рассматривать не только как психосоматическую патологию, исходящую из ХБП, но и как самостоятельное, независимое от ХБП расстройство, которое в свою очередь повышает риск прогрессирования ХБП и смерти у данной категории больных [35]. Одним из крайних проявлений депрессии является суицид. По данным ряда исследователей у больных на диализе суицидальные идеи возникали в 22% случаев [36].

Пациенты с ХБП обычно ощущают низкий уровень своего физического здоровья. По данным французского исследования стандартизованный по возрасту и полу статус здоровья воспринимается как удовлетворительный или плохой в 27% случаев при умеренной ХБП, более чем в 40% – с прогрессирующей ХБП или получающих диализ, тогда как в общей выборке населения этот показатель составляет около 3% [37].

Низкое качество жизни, ощущаемое пациентами с ХБП, имеет разные причины. Следует выделить общие причины, характерные для ХБП в целом и характерные для ХБП С5 и ассоциированные с применяемыми технологиями заместительной почечной терапии.

К общим причинам следует отнести причины соматогенного характера (анемия, низкий уровень тестостерона, АГ, уремическая интоксикация, никтурия, расстройства сна и т.д.), психогенного характера (страх потери работы, смерти, диализа, переживания по при-

чине применения большого количества лекарственных препаратов и в больших дозах, например, преднизолона, а также в отношении побочных эффектов ряда препаратов, например, цитостатиков). При ХБП С5 возникают причины как соматогенного характера (например, колебания артериального давления в дни диализа и междиализные дни, возникновение симптомов во время процедуры диализа, осложнения длительной иммуносупрессивной терапии при жизни с почечным трансплантатом), так и психогенного характера (привязанность к аппарату, переживания по причине ограничений и диете и образе жизни).

У пациентов с ХБП отмечается повышенный риск деменции, характеризующейся дефицитом исполнительных функций, памяти и внимания [38]. Причем, развитие деменции начинается еще на ранних стадиях ХБП, и риск ее формирования постепенно возрастает по мере прогрессирования ХБП [39]. Встречаемость деменции у больных на гемодиализе составляет 8-37%, на перитонеальном диализе – 4-33%, у больных с почечным трансплантатом – 7-22% [40]. Визуализация мозга у пациентов с ХБП выявила повреждение белого вещества в префронтальной коре и на моделях животных в подкорковой моноаминергической и холинергической системах, сопровождающееся широко распространенным макро- и микрососудистым повреждением. При этом коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (применение антигипертензивных, антитромбоцитарных препаратов и статинов) оказывает незначительное влияние на развитие деменции, ассоциированной с ХБП, что позволяет предположить, что накопление уремических нейротоксинов (асимметричный диметиларгинин, фактор роста фибробластов-23 – FGF-23, гиппуровая кислота, индоксил-сульфат, р-крезил сульфат, метилглиоксал и др.) может быть более важным, чем гемодинамические факторы или липидный обмен в патогенезе деменции при ХБП [40,41].

### Врожденные аномалии и наследственные болезни в основе хронической болезни почек

Среди наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний почек, приводящих впоследствии к развитию почечной недостаточности, в первую очередь следует отметить поликистозную болезнь. К частой врожденной патологии относятся рефлюкс-нефропатия, неполные удвоения почек, стриктуры мочеточников, солитарные кисты. Данная патология диагностируется преимущественно в раннем детском возрасте, исключение составляет аутосомно-доминантная форма поликистозной болезни по причине старта роста кист, преимущественно в возрасте старше двадцати лет.

## Вопросы лечения хронической болезни почек

Изменение образа жизни является важной составляющей борьбы с развитием и прогрессированием ХБП. В настоящее время показано негативное влияние на риск развития и прогрессирования ХБП курения [42], алкоголя [43], гиподинамии [44]. Определенную профилактическую роль играет диета [45]: в частности, повышенное потребление поваренной соли способствует снижению почечной функции [46]. Напротив, потребление красного мяса или рыбы практически не сказывается на развитии ХБП [47]. Полезным оказывается высокое потребление овощей, бобовых и орехов, которое сокращает риск развития ХБП [47,48]. Противоречивыми выглядят результаты исследований в отношении кофе, чая и сладких напитков, поэтому в настоящее время не представляется возможным с уверенностью говорить об их влиянии на развитие ХБП [49]. Помимо этого, комплексный подход к здоровому питанию с применением DASH-диеты, средиземноморской диеты или диет с высоким индексом здорового питания (HEI-2015) продемонстрировал снижение риска развития ХБП [50]. Важной составляющей проблемы ХБП в разделе питания является развитие у больных с данной патологией синдрома белково-энергетической недостаточности и саркопении. У больных с ОПП синдром белково-энергетической недостаточности развивается в 60-82% наблюдений, с ХБП С3-5 – в 11-54%, с почечным трансплантатом – в 28-52% [51]. Его развитие объясняют изменениями, вызванными уремической интоксикацией, приводящими к увеличению расхода энергии, постоянному воспалению, ацидозу и множественным эндокринным расстройствам. Гиперкатаболизм в мышечной и жировой ткани в сочетании с уменьшением потребления пищи, воспалением, потерей питательных веществ, низкой физической активностью способствуют развитию белково-энергетической недостаточности [52]. При этом развитие синдрома белково-энергетической недостаточности, саркопении и кахексии является фактором повышения частоты госпитализации больных с ХБП и смерти. Ярким дополнением к указанному является тот факт, что гипоальбуминемия представляется независимым фактором риска смерти больных на гемодиализе. Помимо диеты в борьбе с белково-энергетической недостаточностью и саркопенией используются дозированные физические нагрузки. По данным эпидемиологических исследований больные с ХБП занимаются физическими упражнениями 9 дней в месяц, а 43,9% больных на диализе отмечают, что они никогда не занимались физическими упражнениями [53]. Таким образом, проблема гиподинамии не чужда пациентам с ХБП, и должна являться точкой активного воздействия в комплексном ведении пациента.

В целом медикаментозная терапия больных с ХБП сводится к применению следующих видов лечения:

- Терапия согласно нозологической принадлежности (например, применение глюкокортикоидов и цитостатиков при некоторых формах хронического гломерулонефрита);
- Антигипертензивная терапия (при наличии артериальной гипертензии);
- Сахароснижающая терапия (при наличии СД);
- Нефропротективная терапия;
- Гиполипидемическая терапия;
- Антигиперурикемическая терапия;
- Терапия анемии;
- Терапия минерально-костных нарушений (антигиперпаратиреодная, фосфат-связывающая);
- Заместительная почечная терапия.

Из лекарственных препаратов нефропротективными свойствами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Оба класса препаратов эффективны при протеинурических формах нефропатий и при сочетании/связи ХБП с СД или АГ [54]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) также обладают антипротеинурическим действием, но сказывается ли это на замедлении прогрессирования ХБП – в настоящее время неизвестно [55]. Крупных клинических исследований, напрямую изучающих влияние ИАПФ, АРАII или АМР на почечный фиброз, не проводилось, однако данный эффект был установлен косвенным образом (например, нормализация уровня фрагментов коллагена в моче у больных с СД). Более того, в большом количестве экспериментальных исследований на лабораторных животных была доказана профибротическая роль ангиотензина II и альдостерона [56].

Определенные перспективы имеются у антагонистов эндотелиновых рецепторов. В частности, в исследовании SONAR была показана ренопротективная эффективность антагониста рецепторов к эндотелину 1 атрасентана при диабетической нефропатии с высокой протеинурией при условии комбинированного применения с ингибиторами РААС, однако препарат не снижал смертности больных в сравнении с плацебо [57]. В настоящее время проводится исследование ренопротективной эффективности апроцитентана в протоколе INSPIRE-CKD у больных с АГ и ХБП 3-4 стадий.

Одним из наиболее перспективных направлений в нефропротекции в последние годы являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ингибиторы НГЛТ-2), к числу которых относятся дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и др. Поскольку данный класс препаратов является сахароснижающим и используется в лечении СД 2 типа,

первые данные о его нефропротективной эффективности были получены именно в отношении диабетической нефропатии, чему способствовали исследования DECLARE TIMI-58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS [58-60]. В последние несколько лет активно изучается его нефропротективная эффективность в отношении диабетической нефропатии при СД 1 типа и недиабетической нефропатии, возможности расширения применения препаратов этой группы при СКФ ниже 45 мл/мин.

Недавно было завершено досрочно исследование DAPA-CKD (2,4 года) в отношении больных с нефропатиями разного генеза, в том числе, недиабетической, с изучением возможности его назначения при СКФ > 25 мл/мин и альбумин-креатининовым индексом > 200 мг/г, где сравнивался эффект дапаглифлозина и плацебо [61]. Отношение рисков (ОР) для комpositивной точки в виде устойчивого снижения СКФ не менее чем на 50% или терминальной ХПН или смерти от почечных причин составило 0,56 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,45-0,68;  $p < 0,001$ ), а относительный риск (ОР) для комpositивной точки смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности составил 0,71 (95% ДИ 0,55-0,92;  $p = 0,009$ ). Это свидетельствовало о способности дапаглифлозина снижать риск по этим двум точкам относительно плацебо на 44% и 29%. Смерть наступила в 4,7% в группе дапаглифлозина и в 6,8% в группе плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53-0,88;  $p = 0,004$ ). Действие дапаглифлозина было схожим у участников с СД 2 типа и без него.

Также проводится исследование применения эмпаглифлозина при недиабетической нефропатии в рамках протокола EMPA-CKD.

В целом нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 сводятся к следующим [62,63]:

- Стимуляция механизма обратной связи вследствие гипернатриурии с сужением приводящей артериолы и снижением внутривенной гипертензии;
- Сахароснижающий, гипотензивный, кардиопротективный эффекты, снижение веса с формированием более благоприятного системного метаболического и гемодинамического профиля;
- Профилактика эпизодов ОПП;
- Протекция эпителия проксимальных канальцев за счет подавления оксидативного стресса, аутофагии, блокады эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации с замедлением развития тубуло-интерстициального фиброза.

Важно отметить, что нефропротективные свойства ингибиторов НГЛТ-2 реализуются не только в условиях гипергликемии, что, вероятно, откроет возможности их применения при ХБП различного генеза в качестве фактора сдерживания прогрессирования ХБП.

Из других классов сахароснижающих препаратов, имеющих нефропротективные свойства, следует выделить агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1 типа (аГПП-1). В исследованиях LIDER с лираглутидом и REWIND с дулаглутидом было показано, что они способны снижать риск новых случаев макроальбуминурии у больных с СД 2 типа, при этом не влияя на прогрессирование ХБП (удвоение креатинина, случаи заместительной почечной терапии, стойкое снижение СКФ ниже 45 и 30 мл/мин, соответственно) [64,65]. Целый ряд других исследований также касался нефропротективной эффективности аГПП-1, среди них – AWARD-7, SUSTAIN-6. Положительным влиянием на альбуминурию в исследовании CARMELINA также обладал ингибитор дипептидил пептидазы-4 линаглиптин [64].

Одним из перспективных препаратов, потенциально обладающих нефропротективными свойствами, является селективный нестероидный ингибитор альдостероновых рецепторов финеренон, изучаемый в настоящее время в исследовании FIDELIO-DKD у больных с диабетической нефропатией [65]. Этому протоколу ранее предшествовало непродолжительное 90-дневное исследование, продемонстрировавшее его позитивное влияние на альбуминурию у данной категории больных [66].

Результаты отдельных исследований внушают надежду на возможные новые нефропротективные лекарственные группы препаратов, однако их немногочисленность и узость применения только при определенных видах патологии, а также не всегда понятные механизмы их нефропротективного действия, а также результаты в большей степени экспериментального плана пока не позволяют этим группам получить права на широкое применение в клинической практике. В качестве примера к числу таких можно отнести некоторые антиоксидантные препараты при контраст- или химиопрепарат-индуцированной нефротоксичности [67], при СД 1 типа [68], ряд биотаргетных молекул при синдроме ишемии-реперфузии при ОПП [69,70].

Помимо нефропротективных подходов в ведении больных с ХБП важную роль играет этиотропная и патогенетическая терапия. Применение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов при ведении больных с гломерулонефритами, антибиотиков при инфекциях мочевых путей, экулизумаба и свежезамороженной плазмы при атипичном гемолитико-уремическом синдроме и многие другие подходы являются основой ведения больных с ХБП. Несмотря на активную терапию, обычно наблюдается прогрессирование ХБП с развитием С5, требующей заместительной почечной терапии в виде гемодиализа, перитонеального диализа или трансплантации почки. У данной категории больных, помимо



эффективной заместительной терапии, большое значение имеет контроль таких факторов, как минерально-костные нарушения, анемия, гиперурикемия и др.

## Заключение

Учитывая высокую значимость выявления и эффективного лечения больных с ХБП, необходимо сконцентрировать усилия на раннем выявлении ХБП, прежде всего, в группах высокого риска ее развития. Необходимо повысить осведомленность населения, создавая и реализуя программы первичной профилактики ХБП, а также больных, мотивируя их на длительное соблюдение рекомендаций врача, в том числе, в рамках реализации немедикаментозной стратегии борьбы с ХБП. Важно использовать весь спектр методов

профилактики и медикаментозной терапии ХБП, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, НГЛТ-2 и ряда других классов.

Необходимо помнить о том, что ценой поздней диагностики ХБП является сокращение продолжительности жизни, в первую очередь, за счет высоких показателей сердечно-сосудистой смертности, инвалидизация и высокостоимостная медикаментозная и заместительная почечная терапия.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Li P.K., Garcia-Garcia G., Lui S.F., et al.; for the World Kidney Day Steering Committee. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney International*. 2020;97:226-32. DOI:10.1016/j.kint.2019.12.002.
- Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
- Gandjour A., Armsen W., Wehmeyer W., et al. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231375. DOI:10.1371/journal.pone.0231375.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI:10.1371/journal.pone.0158765.
- Brück K., Stel V.S., Gambaro G., et al., European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2135-47. DOI:10.1681/ASN.2015050542.
- Muiru A.N., Charlebois E.D., Balzer L.B., et al. The epidemiology of chronic kidney disease (CKD) in rural East Africa: A population-based study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229649. DOI:10.1371/journal.pone.0229649.
- Duan J.Y., Duan G.C., Wang C.J., et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in a central Chinese urban population: a cross-sectional survey. *BMC Nephrol*. 2022;21(1):115. DOI:10.1186/s12882-020-01761-5.
- Dudko M.Ju., Kotenko O.N., Shutov E.V., Vasina N.V. Epidemiology of chronic kidney disease among residents of Moscow. *Clinical Nephrology*. 2019;3:37-41 (In Russ.) [Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. *Клиническая Нефрология*. 2019;3:37-41].
- Bikbov M.M., Zainullin R.M., Kazakbaeva G.M., et al. Chronic kidney disease in Russia: the Ural eye and medical study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):198. DOI:10.1186/s12882-020-01843-4.
- Murphy D., McCulloch C.E., Lin F., et al. Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473-481. DOI:10.7326/M16-0273.
- USRDS, 2019 Annual Data Report. Electronic publication. [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://www.usrds.org/annual-data-report/current-adr/>.
- Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure. [Updated 2020 Jul 16]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
- Kotenko O.N. Chronic kidney disease: problems and solutions. *Moscow Medicine*. 2018;1(22):21-3 (In Russ.) [Котенко О.Н. Хроническая болезнь почек: проблемы и решения. *Московская Медицина*. 2018;1(22):21-3].
- Reichel H., Zee J., Tu C., et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):803-10. DOI:10.1093/ndt/gfz260.
- Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 2018;94(3):567-81. DOI:10.1016/j.kint.2018.04.011.
- Clinical recommendations: chronic kidney disease. Association of nephrologists of Russia (2019) [cited by Sep 25, 2020]. Available from: [http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin\\_guidelines\\_CKD\\_24.11\\_final-3-3.pdf](http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf) (In Russ.) [Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации Ассоциация нефрологов России (2019) [цитировано 25.09.2020]. Доступно на: [http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin\\_guidelines\\_CKD\\_24.11\\_final-3-3.pdf](http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf)].
- Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., et al. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Ter Arkhiv*. 2019;10:4-13 (In Russ.) [Шестякова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический Архив*. 2019;10:4-13]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?QNum=Q89&Strat=CKD+Stage%2c+Diabetes>.
- Amod A., Buse J.B., McGuire D.K., et al. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). *Diabetes Ther*. 2020;11(1):53-70. DOI:10.1007/s13300-019-00715-x.
- Horowitz B., Miskulin D., Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Mar; 22(2):88-95. DOI:10.1053/j.ackd.2014.09.004.
- Gu X., Fang X., Ji X., et al. Kidney dysfunction is associated with risk of cardiovascular events in middle-aged and elderly population with hypertension: A 5-year community-based cohort study in China. *Clin Nephrol*. 2020;93(3):130-9. DOI:10.5414/CN109712.
- Cha R.H., Lee H., Lee J.P., et al. The influence of blood pressure patterns on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: The long-term follow up result of the APRODiTe-2 study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19209. DOI:10.1097/MD.00000000000019209.
- Yu Z., Rebholz C.M., Wong E., et al. Association Between Hypertension and Kidney Function Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(3):310-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.02.015.
- Mallamaci F., Pisano A., Tripepi G. Physical activity in chronic kidney disease and the EXerCise Introduction To Enhance trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl 2):18-22. DOI:10.1093/ndt/gfao12.
- Saeed F., Arragain S., Schold J.D., et al. What are the Risk Factors for One-Year Mortality in Older Patients with Chronic Kidney Disease? An Analysis of the Cleveland Clinic CKD Registry. *Nephron*. 2019;141(2):98-104. DOI:10.1159/000494298.
- Hu L., Xiong Q., Chen Z., et al. Factors Associated with a Large Decline in Renal Function or Progression to Renal Insufficiency in Hospitalized Atrial Fibrillation Patients with Early-Stage CKD. *Int Heart J*. 2020;61(2):239-48. DOI:10.1536/ihj.19-205
- House A.A. Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2):284-95. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.12.006.
- USRDS 2020 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [cited by Sep 25, 2020]. Available from: <https://adr.usrds.org/2020>.
- Russian pharmaceutical market. May 2019, DSMgroup. [cited by Sep 25, 2020]. Available from: [https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2019/07/1\\_may\\_2019\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2019/07/1_may_2019_pharmacy_analysis.pdf) (In Russ.) [Фармацевтический рынок России. Май 2019, DSMgroup. [цитировано 25.09.2020]. Доступно на: [https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2019/07/1\\_may\\_2019\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2019/07/1_may_2019_pharmacy_analysis.pdf)].
- Sales G.T.M., Foreto R.D. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):82-90. DOI:10.1590/1806-9282.66.S1.82.
- Wearne N., Davidson B., Blockman M., et al. HIV, drugs and the kidney. *DrugsContext*. 2020;9:2019-11-1. DOI:10.7573/dic.2019-11-1.
- Pu L., Zou Y., Wu S.K., et al. Prevalence and associated factors of depressive symptoms among chronic kidney disease patients in China: Results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Psychosom Res*. 2020;128:109869. DOI:10.1016/j.jpsychores.2019.109869.
- Gupta S., Patil N.M., Karishetti M., Tekkalaki B.V. Prevalence and clinical correlates of depression in chronic kidney disease patients in a tertiary care hospital. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(4):485-8. DOI:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_272\_18.

35. Kop W.J., Seliger S.L., Fink J.C., et al. Longitudinal association of depressive symptoms with rapid kidney function decline and adverse clinical renal disease outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):834-44. DOI:10.2215/CJN.03840510.
36. Liu C.H., Yeh M.K., Weng S.C., et al. Suicide and chronic kidney disease: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(9):1524-9. DOI:10.1093/ndt/gfw244.
37. Legrand K., Speyer E., Stengel B., et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):868-878. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.08.026.
38. Lipnicki D.M., Crawford J., Kochan N.A., et al. Risk factors for mild cognitive impairment, dementia and mortality: the Sydney Memory and Ageing Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:388-95. DOI:10.1016/j.jamda.2016.10.014.
39. Brodski J., Rossell S.L., Castle D.J., Tan E.J. A systematic review of cognitive impairments associated with kidney failure in adults before natural age-related changes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(1):101-14. DOI:10.1017/S1355617718000917.
40. Viggiano D., Wagner C.A., Martino G., et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;10.1038/s41581(020):266-9. DOI:10.1038/s41581-020-0266-9.
41. Mazumder M.K., Paul R., Bhattacharya P., Borah A. Neurological sequel of chronic kidney disease: from diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain. *Sci Rep*. 2019;9:3097. DOI:10.1038/s41598-018-37935-3.
42. Xia J., Wang L., Ma Z., et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):475-87. DOI:10.1093/ndt/gfw452.
43. White S.L., Polkinghorne K.R., Cass A., et al. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2464-72. DOI:10.1093/ndt/gfp114.
44. Zelle D.M., Klaassen G., van Adrichem E., et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(3):152-68. DOI:10.1038/nrneph.2016.187.
45. Aijarapu A.S., Hinkle S.N., Li M., et al. Dietary Patterns and Renal Health Outcomes in the General Population: A Review Focusing on Prospective Studies. *Nutrients*. 2019;11(8):1877. DOI:10.3390/nu11081877.
46. Malta D., Petersen K.S., Johnson C., et al. High sodium intake increases blood pressure and risk of kidney disease. From the Science of Salt: A regularly updated systematic review of salt and health outcomes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1654-65. DOI:10.1111/jch.13408.
47. Haring B., Selvin E., Liang M., et al. Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017;27(4):233-42. DOI:10.1053/j.jrn.2016.11.004.
48. Jhee J.H., Kee Y.K., Park J.T., et al. Diet Rich in Vegetables and Fruit and Incident CKD: A Community-Based Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(4):491-500. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.02.023.
49. van Westing A.C., Küpers L.K., Geleijnse J.M. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):14. DOI:10.1007/s11906-020-1020-1
50. Asghari G., Yuzbashian E., Mirmiran P., Azizi F. The association between Dietary Approaches to Stop Hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl\_2):224-30. DOI:10.1093/ndt/gfw273.
51. Carrero J.J., Thomas F., Nagy K., et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):380-92. DOI:10.1053/j.jrn.2018.08.006.
52. Hanna R.M., Ghobry L., Wassef O., Ret al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):202-11. DOI:10.1159/000504240.
53. Mallamaci F., Tripepi G., D'Arrigo G., et al. Blood Pressure Variability, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in CKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):233-40. DOI:10.2215/CJN.04030318.
54. Sanz A.B., Ramos A.M., Soler M.J., et al. Advances in understanding the role of angiotensin-regulated proteins in kidney diseases. *Expert Rev. Proteomics*. 2018;16:77-92. DOI:10.1080/14789450.2018.1545577.
55. Perez-Gomez M., Sanchez-Niño M.D., Sanz A.B., et al. Horizon 2020 in diabetic kidney disease: the clinical trial pipeline for add-on therapies on top of renin angiotensin system blockade. *J. Clin. Med*. 2015;4:1325-47. DOI:10.3390/jcm4061325.
56. van Westing A.C., Küpers L.K., Geleijnse J.M. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):14. DOI:10.1007/s11906-020-1020-1.
57. Heerspink H.J.L., Parving H.H., Andress D.L., et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1937-47. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30772-X.
58. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. DOI.org/10.1056/NEJMoa1812389.
59. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34. DOI.org/10.1056/NEJMoa1515920.
60. Neal B., Perkovic V., Mahafey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
61. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M., et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274-82. DOI:10.1093/ndt/gfz290.
62. Nespoli J., Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(2):190-8. DOI:10.1097/MNH.0000000000000584.
63. Mulder S., Heerspink H.J.L., Darshi M., et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2422-28. DOI:10.1111/dom.13823.
64. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131-8. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
65. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-48. DOI:10.1056/NEJMoa1616011.
66. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79. DOI:10.1001/jama.2018.18269.
67. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):333-44. DOI:10.1159/000503713.
68. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94. DOI:10.1001/jama.2015.10081.
69. Liu Y.H., Li K., Tian H.Q. Renoprotective Effects of a New Free Radical Scavenger, XH-003, against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9820168. DOI:10.1155/2020/9820168.
70. Reutens A.T., Jandeleit-Dahm K., Thomas M., et al. A physician-initiated double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of inhibition of NADPH oxidase with the first-in-class Nox-1/4 inhibitor, GKT137831, in adults with type 1 diabetes and persistently elevated urinary albumin excretion: Protocol and statistical considerations. *Contemp Clin Trials*. 2020;90:105892. DOI:10.1016/j.cct.2019.105892.
71. Li J., Liu H., Takagi S., et al. Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules. *JCI Insight*. 2020;5(6):e129034. DOI:10.1172/jci.insight.129034.
72. Cao D.M., Guan Q.X., Liu Y.L., Wang S.M. Effect of ginsenosides on serum metabolomic profiles in cerebral ischemia-reperfusion rats based on <sup>1</sup>H-NMR. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2020;45(5):1142-1148. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20190619.505.

About the Author:

**Mikhail M. Batiushin** – MD, PhD, Professor, Chair of internal diseases №2, Rostov State Medical University; Head of the Nephrology Department, Clinic of Rostov State Medical University

Сведения об Авторе:

**Батишин Михаил Михайлович** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №2, РостГМУ; зав. нефрологическим отделением, клиника РостГМУ