

Хроническая болезнь почек: недооцененные факторы риска и новые клинические рекомендации

В.В. Фомин^{✉1}, О.Н. Котенко^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждаются традиционные и новые факторы риска хронической болезни почек. Продемонстрировано значение факторов риска хронической болезни почек в отечественных клинических рекомендациях 2021 г.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска, клинические рекомендации

Для цитирования: Фомин В.В., Котенко О.Н. Хроническая болезнь почек: недооцененные факторы риска и новые клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 736–741. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201208

REVIEW

Chronic kidney disease: unappreciated risk factors and new clinical guidelines

Viktor V. Fomin^{✉1}, Oleg N. Kotenko^{2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Abstract

Traditional and new risk factors of chronic kidney disease are discussed. The importance of risk factors for chronic kidney disease in Russian clinical guidelines 2021 was demonstrated.

Keywords: chronic kidney disease, risk factors, clinical guidelines

For citation: Fomin VV, Kotenko ON. Chronic kidney disease: unappreciated risk factors and new clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021; 23 (10): 736–741. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201208

Очевидно, что текущее десятилетие остается периодом «тихой пандемии» хронической болезни почек (ХБП), тем более что ее основные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) пока не имеют тенденции к снижению распространенности и не вполне поддаются контролю [1]. Более того, продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) еще в большей степени усугубляет проблему ХБП, поскольку может приводить к ее развитию de novo (за счет прямого цитопатического действия коронавируса или через острое повреждение почек, в том числе у пациентов с цитокиновым штормом) или обострять уже имеющуюся вплоть до необратимых стадий ухудшения функции почек [2–4]. Очевидно, что нам еще только предстоит оценить реальный масштаб нефрологических последствий пандемии новой коронавирусной инфекции, но в настоящее время есть все основания полагать, что многие пациенты, особенно выжившие после тяжелых форм заболевания, уже в ближайшее время будут демонстрировать признаки рези-

дуальной ХБП, а имевшие ее исходно – дальнейшее ухудшение фильтрационной функции почек.

В связи с этим особое значение приобретает четкое выделение групп лиц, подверженных наибольшему риску развития и прогрессирования ХБП. Ее основные факторы риска хорошо известны, однако отдельного обсуждения требуют те из них, которые не всегда являются объектом целенаправленных действий со стороны врачей и/или не рассматриваются в связи с ХБП. Так, в настоящее время среди групп риска ХБП в качестве отдельной группы все с большим основанием можно рассматривать пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), при этом патофизиологическое обоснование этой взаимосвязи заключается как в общности патологического влияния инсулинорезистентности и дислипидемии на почечную и печеночную ткань, так и в свойственном НАЖБП состоянию латентного воспалительного ответа [5]. Концентрация тканевых повреждающих адипокинов, в частности лептина, у больных НАЖБП максимальна при наличии ХБП, при

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по нефрологии ГБУЗ ГКБ №52, гл. внештат. специалист-нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0001-8264-7374

✉ Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Oleg N. Kotenko – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0001-8264-7374

этом сывороточный уровень лептина коррелирует с маркерами почечного повреждения (альбинурии) [6].

Проведенный в 2019 г. анализ базы данных медицинской информационной системы Truven Health MarketScan Database [7], в которой в течение 10 лет фиксировались сведения о 262 619 пациентах с НАЖБП, показал, что наличие данного заболевания на 41% увеличивает вероятность развития ХБП 3–5-й стадии независимо от пола, возраста и сопутствующих заболеваний. Риск ХБП возрастал в 1,47 раза у пациентов с компенсированным циррозом и в 2,28 раза – с декомпенсированным циррозом в исходе НАЖБП. Результаты анализа регистра NHANES [8] демонстрируют, что вероятность ХБП возрастает по мере увеличения выраженности печеночного фиброза. Метаанализ 11 когортных исследований [9], суммарно включавших более 1 млн пациентов, показал, что относительный риск ХБП при наличии НАЖБП возрастает в 1,54 раза, в том числе после перерасчета по основным кардиоренальным факторам риска (в 1,39 раза).

Более того, необходимо иметь в виду, что НАЖБП сопряжена с ухудшением прогноза у пациентов, уже имеющих ХБП [10]. Пятнадцатилетнее наблюдение за пациентами с ХБП, которым выполнено ультразвуковое исследование печени, позволившее выявить НАЖБП, продемонстрировало, что ее наличие ассоциировано с более чем двукратным ростом вероятности сердечно-сосудистых осложнений – одной из основных причин смерти при ХБП. Данная взаимосвязь может оказаться особенно прогностически неблагоприятной при развитии у пациентов с ХБП и НАЖБП новой коронавирусной инфекции (COVID-19), тем более что присущее им ожирение само по себе в этой ситуации является детерминантой неблагоприятного прогноза. Пациенты с ожирением, особенно морбидным, у которых при обследовании выявлены признаки НАЖБП, должны рассматриваться в группе высокого риска ХБП, и по возможности у них всех должны быть применены скрининговые методы обследования, направленные на выявление признаков ХБП (альбинурия, расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ).

Курение – вполне недооцениваемый, но весьма реальный фактор риска ХБП. Несмотря на то что долгосрочные неблагоприятные последствия курения с точки зрения влияния на почечную функцию удалось подтвердить не во всех исследованиях, можно с уверенностью говорить о том, что у курильщиков отмечаются четкая тенденция к нарастанию альбинурии по сравнению с некурящими, более быстрое ухудшение фильтрационной функции почек, а также заметно увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений [11]. Так, наблюдательное исследование, включавшее 1306 пациентов с ХБП 3–5-й стадии [12], выявило, что у тех из них, кто курил ранее или продолжает курить в настоящее время, риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается не менее чем в 1,4 раза. Бывшие курильщики отличались большим уровнем протеинурии, а те, кто продолжал курить на момент исследования, – большим риском ХБП 5-й стадии и смерти. Проводимое в Южной Корее популяционное исследование KNOW-CKD [13] четко показало, что по мере увеличения интенсивности и стажа курения происходит достоверное нарастание частоты снижения рСКФ $\geq 50\%$ от исходной величины, а также наступления потребности в программном гемодиализе или трансплантации почки. Связь между длительностью курения и риском прогрессирования ХБП оказалась особенно очевидной в группах с исходной рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и при протеинурии $> 1,0$ г/сут. По мере увеличения продолжительности периода отказа от курения риск неблагоприятных почечных исходов, напротив, снижался.

В исследовании CRIC [14], включавшем 3006 взрослых представителей общей популяции, в течение в среднем 4 лет наблюдения установлено, что прогрессирование ХБП (снижение рСКФ $\geq 50\%$ от исходной величины или

терминальная почечная недостаточность) на 39% чаще наблюдалось у курильщиков в сравнении с некурящими. В другом крупном эпидемиологическом исследовании [15], проводившемся в Южной Корее с участием более чем 8500 представителей общей популяции (из анализа исключены лица с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или впервые выявленной протеинурией), в ходе более чем десятилетнего наблюдения установлено, что в сравнении с некурящими у курильщиков ХБП развивается в 1,26 раза чаще, у ранее куривших – в 1,13 раза чаще.

Еще один фактор риска ХБП, недооцениваемый и не вполне контролируемый в популяции, – употребление сладких газированных напитков. Так, четырехлетнее наблюдение за когортой из более чем 3000 афроамериканцев, у которых ХБП констатировали по снижению рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или ≥ 30% за период наблюдения, показало, что употребление газированных, особенно сладких, напитков сопряжено с увеличением риска ХБП в 1,61 раза [16]. С этой точки зрения особое неблагоприятное значение могут иметь напитки на основе колы: установлено, что употребление более 2 стандартных доз колы ассоциировано с увеличением вероятности ХБП в 2,3 раза. Данная взаимосвязь сохраняла свое значение при употреблении колы как с искусственными заменителями сахара, так и без них [17]. Среди возможных механизмов, объясняющих связь употребления сладких газированных напитков, в том числе содержащих фруктозу, с развитием ХБП, называют гиперурикемию, что подтверждают результаты ряда эпидемиологических исследований [18]. С учетом того, что оборот газированных напитков, в том числе содержащих сахар и его заменители, специально не контролируется и их потребление представителями различных возрастных групп, в том числе детьми, никак не оценивается, этот фактор риска ХБП в долгосрочной перспективе также нельзя недооценивать.

В 2021 г. утвержден очередной пересмотр национальных клинических рекомендаций по ХБП [19]. В них неизменным остался перечень факторов риска ХБП: к немодифицируемым отнесены пожилой возраст, олиgoneфрония (исходно малое число нефронов) как производное низкой массы тела при рождении, расовые и этнические особенности, наследственные факторы (в том числе семейный анамнез ХБП), а также перенесенное острое повреждение почек; к модифицируемым – сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислиппротеидемия, а также некоторые из упомянутых факторов (табакокурение, НАЖБП). Очевидна необходимость рассмотрения в качестве модифицируемых факторов риска ХБП названных в рекомендациях ожирения/метаболического синдрома, гиперурикемии, аутоиммунных заболеваний, хронического воспаления/системных инфекций, инфекций и конкрементов мочевых путей, обструкций нижних мочевыводящих путей, лекарственной токсичности, высокого потребления белка и беременности.

В клинических рекомендациях четко прописано соответствие стадий ХБП и ассоциированных с ней состояний кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Выделено 5 стадий, в том числе 3-я стадия разбита на 2 подстадии (а и б), в качестве разделяющего критерия, как и во всех международных рекомендациях, выбрана величина СКФ. Также четко стратифицирована микроальбуминурия. Подходы к диагностике ХБП даны во взаимосвязи с распространенностью ее осложнений в зависимости от степени снижения СКФ.

Хорошо известно, что метаболические и связанные с ними эндокринные нарушения играют не меньшую (а зачастую и большую) роль с точки зрения вклада в ухудшение долгосрочного прогноза, чем собственно темп ухудшения почечной функции. Этот факт нашел отражение в клинических рекомендациях версии 2021 г., в том числе в аспек-

те одного из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений ХБП – расстройств фосфорно-кальциевого обмена.

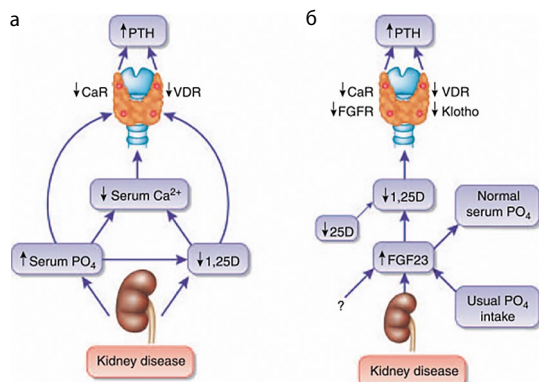
Нарушения минерального и костного обмена при ХБП (МКН-ХБП) приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). До недавнего времени ведение такого пациента было достаточно сложным из-за непонимания механизма развития МКН-ХБП. Традиционный взгляд на развитие ВГПТ подразумевает, что при снижении СКФ до < 60 мл/мин/1,73 м² экскреция фосфора нефронами почки нарушается. Оставшиеся здоровые нефроны стараются компенсировать развивающуюся гиперфосфатемию до тех пор, пока СКФ не снизится до < 25–40 мл/мин/1,73 м². При прогрессирующей ХБП, когда оставшиеся нефроны больше не могут в достаточной степени справляться с возрастающей фосфорной нагрузкой, выявляется гиперфосфатемия. Избыток фосфора в сыворотке крови приводит к гипокальциемии, что в свою очередь активирует кальций-чувствительный рецептор (CaR) паращитовидных желез. В результате паращитовидные железы продуцируют паратиреоидный гормон (ПТГ, parathyroid hormone – PTH). Также по мере снижения функции почек происходит снижение активности почечной 1α-гидроксилазы, которая отвечает за окончательную реакцию гидроксирования при синтезе кальцитриола. При обострении ХБП почки менее способны выполнять 1α-гидроксирование и, как следствие, уровень активного витамина D₃ падает, а уровень ПТГ в сыворотке крови повышается [20].

Тем не менее эта модель не объясняет, почему в большинстве клинических случаев при прогрессировании ХБП повышенный уровень ПТГ определяется и при относительно нормальном уровне кальция и фосфора в сыворотке крови. Кроме того, у доли пациентов уровень фосфата находится в рамках референсных значений вплоть до критического снижения СКФ [21].

Относительно недавно взгляд на развитие ВГПТ при ХБП изменился: выяснилась центральная роль фактора роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23) в регуляции метаболизма фосфора и витамина D [22]. FGF23 – гормон костного происхождения, который действует в основном на почки, вызывая фосфатурию и подавляя синтез 1,25-дигидроксивитамина D₃. Уникальной особенностью FGF23 является то, что ему необходим белок Klotho в качестве облигатного корцептора. Система FGF23-Klotho необходима для поддержания гомеостаза фосфатов: FGF23 способен ингибировать 1α-гидроксилазу, тем самым тормозя синтез кальцитриола. Минеральные и костные нарушения, связанные с ХБП, можно рассматривать как серию событий, запускаемых компенсаторной реакцией системы FGF23-Klotho на избыточное потребление фосфата относительно остаточного количества нефронов. Более того, нарушение системы FGF23-Klotho вызывает задержку фосфата [23]. Таким образом, гиперпродукция FGF23 препятствует развитию гиперфосфатемии, начиная с самых ранних стадий ХБП, но, с другой стороны, FGF23 подавляет образование кальцитриола и способствует развитию ВГПТ (рис. 1) [24].

В рекомендациях признана возможность раннего начала медикаментозного лечения ВГПТ при ХБП, начиная уже с ее 3-й стадии, с помощью активаторов рецепторов витамина D (vitamin D receptor – VDR), в том числе парикальцитол. Применение указанных препаратов, по данным контролируемых исследований, позволяет уменьшить вероятность наступления большинства исходов ХБП, в том числе сердечно-сосудистых, при этом именно парикальцитол в большей степени оказывает эффект в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [26], а также в сопоставлении с альфакальцидолом или кальцитриолом может оказаться более эффективным с точки зрения контроля ВГПТ [27].

Рис. 1. Патогенез нарушения минерального обмена при ХБП:
 а – традиционный взгляд на механизмы развития ВГПТ при запущенной ХБП; б – обновленное представление о механизмах, которые инициируют ВГПТ при ХБП; подчеркивает центральную роль FGF23 [25].



Примечание. Serum Ca – кальций сыворотки крови, serum PO₄ – фосфор сыворотки крови, 1,25D – кальцитриол, kidney disease – поражение почек, FGFR – рецептор FGF, 25D – кальциферол, usual PO₄ intake – обычное поступление фосфора.

Установлено, что положительное влияние парикальцитола на долгосрочный прогноз пациентов с ХБП может иметь также и другие составляющие: наряду с собственно коррекцией ВГПТ и его последствий к ним относятся опосредованное уменьшение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, торможение сосудистой пролиферации и развития гипертрофии левого желудочка [28]. Показано [29], что применение парикальцитола при ХБП 3–4-й стадии приводит к улучшению функции эндотелия, что подтверждается достоверным по сравнению с не получающими данный препарат пациентами приростом эндотелийзависимой вазодилатации. В течение 1 года применения парикальцитола у пациентов с ХБП 3–5-й стадии и артериальной гипертензией удалось добиться уменьшения жесткости сосудистой стенки, что подтверждалось достоверным снижением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны [30]. С положительным влиянием на функцию эндотелия и, как следствие, на гломерулярную гемодинамику также может быть связана установленная в небольшом клиническом исследовании [31] способность парикальцитола уменьшать мочевую экскрецию альбумина. Долгосрочное положительное влияние парикальцитола на состояние сосудистой стенки у пациентов с ХБП подтверждается наблюдаемыми при его применении снижением уровня паратгормона с одновременным ростом активности FGF23 и соответствующей динамикой фосфорно-кальциевого произведения [32]. Следует еще раз подчеркнуть важность своевременной медикаментозной коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП, своевременности диагностики ВГПТ и назначения активаторов VDR, из которых парикальцитол в настоящее время обладает одной из наибольших доказательных баз с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз у пациентов на всех стадиях ХБП.

Другая точка приложения при лечении ВГПТ – это предупреждение гиперфосфатемии. Повышенный уровень фосфата в сыворотке крови признан основным фактором риска сердечно-сосудистых событий при ХБП С2–С4 [33]. Результаты крупных метаанализов показали, что при повышении концентрации фосфата в сыворотке крови существенно возрастает смертность у пациентов, страдающих ХБП. Рутинное назначение препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С2–С5 не рекомендуется. Лечение начинают на ранних этапах ХБП, даже если СКФ еще нормальная, с ограничения поступления фосфата с пищей. Однако при неэффективности

диеты и прогрессирующей гиперфосфатемии препаратом выбора является севеламер, поскольку он не содержит ионов кальция, что особенно важно при лечении диализных пациентов. Также в клинических рекомендациях отражена необходимость назначения севеламера при ХБП С5Д. Данная рекомендация основана на результатах нескольких метаанализов, показавших заметное снижение риска смерти от всех причин на 22–60%.

Механизм действия севеламера связан с его способностью соединяться с ионами фосфора. Севеламер – это невсасывающийся фосфорсвязывающий полимер, состоящий из множества аминогрупп, разделенных одним атомом углерода, который протонируется в желудке. Эти протонированные аминогруппы связывают отрицательно заряженные ионы фосфата, поступающие с пищей в кишечник. Таким образом, снижается всасывание фосфора в кишечнике и уменьшается его концентрация в сыворотке крови.

Севеламер показал значительное снижение уровней уратов в сыворотке крови у пациентов на поддерживающем гемодиализе с гиперурикемией. Механизм связан с тем, что препарат способен адсорбировать ураты в просвете кишечника, поскольку изменение уратов коррелировало с изменением фосфата и кальция. Это говорит о том, что препарат может служить полезным лекарством для пациентов, находящихся на гемодиализе [34].

С другой стороны, раннее назначение севеламера у пациентов с нормальным уровнем фосфатов носит превентивный характер. Установлено, что уровни ПТГ и FGF23 повышаются на ранних стадиях ХБП до возникновения гиперфосфатемии. Краткосрочное исследование, проведенное R. Oliveira и соавт., показало, что севеламер не только снижает сывороточный ПТГ и содержание фосфата в моче, но и уровень FGF23 в сыворотке крови [35]. Таким образом, севеламер подходит как для диализных пациентов, так и для профилактики развития ВГПТ у пациентов с ХБП и нормофосфатемией.

Как уже говорилось ранее, сахарный диабет 2-го типа является одним из основных факторов риска развития ХБП. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании A. Brønden и соавт. пришли к выводу, что севеламер вызывал значительное плацебо-скорректированное снижение уровня глюкозы в плазме с сопутствующим снижением концентрации фактора роста фибробластов-19, усилением синтеза желчных кислот de novo, сдвигом в сторону более гидрофильного пула желчных кислот и усилением липогенеза. Кроме того, не наблюдалось опосредованного севеламером воздействия на состав кишечной микробиоты [36].

Установлено, что воспаление – фактор риска заболеваемости и смертности при ХБП, а также часть терминальной стадии хронической почечной недостаточности [37]. Одной из причин активации воспалительных реакций при ХБП является клеточная стенка бактерий. Показано, что севеламер связывает липополисахарид бактерий и желчные кислоты в кишечнике, что препятствует всасыванию инициаторов воспалительной реакции из просвета кишечника в системный кровоток [38]. Также севеламер снижает уровень эндотоксина в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие изменений в содержании С-реактивного белка, эндотоксинснижающий эффект севеламера может помочь ослабить воспалительный статус пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе [39].

ХБП – проблема, значение которой с позиции ее влияния на прогноз населения трудоспособного возраста в ближайшие годы будет только возрастать. Затратность заместительной почечной терапии и поддерживающего лечения пациентов с ХБП, особенно 3б–5-й стадии, дополняется неблагоприятным влиянием на продолжительность жизни сопряженных со стойким снижением СКФ сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим крайне важна

работа клиницистов по единым протоколам, которыми в настоящее время являются утвержденные Минздравом клинические рекомендации. Их соблюдение само по себе служит важнейшим гарантом качества оказания медицинской помощи и позволяет рассчитывать на существенное изменение судьбы пациентов с ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Glasscock RJ, Warnock DJ, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-11.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829-37.
- Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражения почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ.* 2020;22:46-55 [Stoliarevich ES, Frolova NF, Artiukhina Llu, Variasin VV. Porazheniia почек pri Covid-19: klinicheskie i morfologicheskie proiavleniia pochechnoi patologii u 220 patsientov, umershikh ot Covid-19. *Nefrologiia i dializ.* 2020;22:46-55 (in Russian)].
- Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2021;23(2):147-59 [Tomilina NA, Frolova NF, Artiukhina Llu, et al. COVID-19: sviaz' s patologiei почек. Obzor literatury. *Nefrologiia i dializ.* 2021;23(2):147-59 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
- Heda R, Yazawa M, Shi M, et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: retrospect, introspect and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1874-82.
- Северова М.М., Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., и др. Клинико-патогенетическая характеристика кардиоренального синдрома при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2012;84(6):15-20 [Severova MM, Saginova EA, Gallyamov MG, et al. Clinicopathogenetic characteristics of cardiorenal syndrome in non-alcoholic fatty disease of the liver. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2012;84(6):15-20 (in Russian)].
- Park H, Dawwas GK, Liu X, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med.* 2019;286(6):711-22.
- Wijampreecha K, Thongprayoon K, Scribani M, et al. Noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with non-alcoholic fatty liver in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(4):404-10.
- Cai X, Sun L, Liu X, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211024361. DOI:10.1177/20406223211024361
- Chinnadurai R, Ritchie J, Green D, Kalra PA. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(3):449-57.
- Orth SR, Hallah SI. Smoking – a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients: absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):226-36.
- Provenzano M, Serra R, Michael A, et al. Smoking habit as a risk amplifier in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):14778.
- Lee S, Kang S, Joo YS, et al. Smoking, smoking cessation and progression of chronic kidney disease: results from KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(1):92-8.
- Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, et al.; CRIC Study Investigators. Healthy lifestyle and risk of chronic kidney disease progression, atherosclerotic events and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):412-24.
- Jo W, Lee S, Joo YS, et al. Association of smoking with the incident CKD risk in general population: a community-based study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238111.
- Rebholz CM, Young BA, Katz R, et al. Patterns of Beverages Consumed and Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(1):49-56.
- Saldana TM, Basso O, Darden R, Sandler DP. Carbonated beverages and chronic kidney disease. *Epidemiology.* 2007;18(4):501-6.
- Siquera JH, Mill JG, Velasquez-Melendez G, et al. Sugar-Sweetened Soft Drinks and Fructose Consumption Are Associated with Hyperuricemia: A Cross-Sectional Analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients.* 2018;10(8):281.
- Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Ссылка активна на 13.08.2021 [Khronicheskaiia bolezn' почек (KhBP). Klinicheskie rekomendatsii 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Accessed: 13.08.2021 (in Russian)].
- Tomasello S. Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum.* 2008;21(1):19-25. DOI:10.2337/diaspct.21.1.19
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.

22. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(6):463-8. DOI:10.1097/MNH.0b013e328331a8c8
23. Kuro-O M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(Suppl. 1):64-9. DOI:10.1007/s10157-016-1357-6
24. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1637-47.
25. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int.* 2010;78(10):947-9. DOI:10.1038/ki.2010.281
26. Zhang T, Ju H, Chen H, Wen H. Comparison of paricalcitol and calcitriol in dialysis patients with chronic hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):73-9.
27. Xie Yu, Su P, Sun Y, et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with chronic hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BCM Nephrol.* 2017;18(1):272.
28. Donate-Correa J, Domínguez-Pimentel V, Muros-de-Fuentes M, et al. Beneficial effects of selective vitamin D receptor activation by paricalcitol in chronic kidney disease. *Curr Drug Targets.* 2014;15(7):703-9.
29. Zoccali C, Curatola G, Pannucio V, et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension.* 2014;64(5):1004-11.
30. Giakoumis M, Tsioufis C, Dimitriasis K, et al. Effect of oral paricalcitol therapy of arterial stiffness and osteopontin in hypertensive patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(2):108-13.
31. Hojs N, Bevs S, Balon BP, et al. Paricalcitol reduces proteinuria in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial.* 2013;17(4):368-72.
32. D'Arrigo G, Pizzini P, Cutrupi C, et al. FGF23 and the paricalcitol response to paricalcitol in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(2):e13196.
33. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):381-7. DOI:10.1681/ASN.2008040349
34. Ohno I, Yamaguchi Y, Saikawa H, et al. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern Med.* 2009;48(6):415-20. DOI:10.2169/internalmedicine.48.1817
35. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):286-91. DOI:10.2215/CJN.05420709
36. Brønden A, Mikkelsen K, Sonne DP, et al. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1623-31. DOI:10.1111/dom.13272
37. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911. DOI:10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x
38. Sun PP, Perianayagam MC, Jaber BL. Endotoxin-binding affinity of sevelamer: a potential novel anti-inflammatory mechanism. *Kidney Int.* 2009;76(Suppl. 114):S20-5. DOI:10.1038/KI.2009.403
39. Lenglet A, Fabresse N, Taupin M, et al. Does the Administration of Sevelamer or Nicotinamide Modify Uremic Toxins or Endotoxemia in Chronic Hemodialysis Patients? *Drugs.* 2019;79:855-62. DOI:10.1007/s40265-019-01118-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU