

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-88-103>

Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: взаимосвязь ведущих компонентов метаболического синдрома с повреждением почек и особенности их медикаментозной коррекции

Шаронова Л.А., Булгакова С.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А., Мерзлова П.Я., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Шаронова А.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Шаронова Л.А., Булгакова С.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А., Мерзлова П.Я., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Шаронова А.А. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: взаимосвязь ведущих компонентов метаболического синдрома с повреждением почек и особенности их медикаментозной коррекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 88–103 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-88-103

✉ Для переписки:

Шаронова

Людмила

Александровна

l.a.sharnova

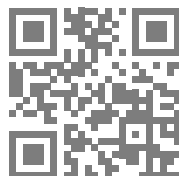
@samsmu.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Шаронова Анастасия Антоновна, студент института клинической медицины

Резюме

В обзорной статье представлены обобщенные данные о связи компонентов метаболического синдрома (висцерального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, гиперурикемии) с хронической болезнью почек, обсуждаются единые патогенетические механизмы, их взаимноеотягщающее влияние. В статье обсуждаются особенности медикаментозной коррекции компонентов метаболического синдрома с учетом рено- и кардиопротекции у пациентов с хронической болезнью почек.

EDN: PUOFHL



Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, гиперурикемия, МАЖБП, медикаментозная коррекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic syndrome and chronic kidney disease: the relationship of the leading components of metabolic syndrome with kidney damage and the features of their drug correction

L.A. Sharonova, S.V. Bulgakova, O.V. Kosareva, Yu.A. Dolgikh, P.Ya. Merzlova, E.V. Treneva, D.P. Kurmaev, A.A. Sharonova

Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Sharonova L.A., Bulgakova S.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Merzlova P.Ya., Treneva E.V., Kurmaev D.P., Sharonova A.A. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: the relationship of the leading components of metabolic syndrome with kidney damage and the features of their drug correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 88–103. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-88-103

✉ Corresponding author:

Anastasia A.

Sharonova

l.a.sharnova

@samsmu.ru

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-8827-4919

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786

Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009-0006-4531-9682
Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-6678-6411
Polina Ya. Merzlova, assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009-0004-6243-6528

Ekaterina V. Treneva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252
Dmitry P. Kurmaev, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233
Anastasia A. Sharonova, student of the Institute of Clinical Medicine; ORCID: 0009-0009-5916-5129

Summary

The review article presents generalized data on the relationship of the components of the metabolic syndrome (visceral obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperuricemia) with chronic kidney disease, discusses common pathogenetic mechanisms and their mutual aggravating effects. The article discusses the features of drug correction of the components of the metabolic syndrome, taking into account renoprotection and cardioprotection in patients with chronic kidney disease.

Keywords: metabolic syndrome, chronic kidney disease, obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperuricemia, MAFLD, drug correction

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

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из распространенных нефункционных заболеваний. Во всем мире распространенность ХБП составляет около 10% [1]. В России по данным Global Burden of Disease Study на 2017 год средний стандартизованный показатель заболеваемости ХБП на 100 тыс. населения составлял более 12 тысяч человек, что на 47% больше, чем общемировой показатель [2]. ХБП несет значительное бремя для системы здравоохранения и рост прямых медицинских расходов на оказание медицинской помощи с утяжелением стадии заболевания, большая часть которых приходится на гемодиализ у пациентов в терминальной стадии ХБП (303 668 892 руб., около 78% затрат на всю помощь при ХБП) [3, 4]. В период с 1990 по 2019 год ХБП поднялась с 19-го на 11-е место среди ведущих причин смертности из-за старения населения и растущего бремени факторов риска ХБП (включая ожирение, сахарный диабет (СД) и артериальную гипертензию (АГ)), ожидается, что к 2040 году она станет пятой по значимости причиной смерти [1]. ХБП классифицируется в зависимости от причины, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (С1-С5) и альбуминурии (А1-А3). Альбуминурия (АУ) считается ранним и чувствительным маркером почечной дисфункции [5].

Глобальной проблемой здравоохранения во всем мире в настоящее время также является рост распространенности ожирения, которое занимает ведущее место в диагностике метаболического синдрома (МС). В настоящее время для установки МС необходим 1 основной критерий – висцеральное ожирение (ВО) – при наличии объема талии у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, а также 2 дополнительных критерия [6]: уровень АД >140

и 90 мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами; повышение уровня триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) более 3,0 ммоль/л; нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, или нарушение гликемии натощак, или СД 2 типа (СД2)).

Выделяют также ряд других, ассоциированных с МС проявлений (гиперурикемия (ГУ)/подагра, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия (МАУ), гиперкоагуляционный синдром, синдром обструктивного апноэ сна, гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической функции, метаболически ассоциированная болезнь печени (МАЗБП) и др.)

Ожирение и другие компоненты метаболического синдрома (МС), напрямую или косвенно, способны негативно влиять на функцию почек. Наличие МС увеличивает вероятность развития ХБП у пациентов старше 20 лет в 2,6 раза. При этом как вероятность развития ХБП, так и быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с несколькими критериями МС, по сравнению с пациентами с одним критерием или вообще без их наличия в несколько раз выше [7, 8]. Значимую роль играет и длительность течения МС. Kurella M. *et al.* (2005) при обследовании более 10 тысяч пациентов обнаружили увеличение риска развития ХБП примерно на 50% при длительности МС более 9 лет [9].

Как уже упоминалось, развитию и прогрессированию ХБП способствуют как прямые (связанные с самим ожирением), так и косвенные факторы, и наиболее значимыми косвенными факторами являются АГ и СД2, которые также являются ведущими компонентами МС.

Висцеральное ожирение и ХБП

Связь между ожирением и нарушением функции почек была установлена еще в 1923 году [10]. Частота развития и степень поражения почек увеличивается с ростом ИМТ, независимо от метаболического статуса [11]. Патогенетически ожирение и ХБП объединяет состояние инсулинорезистентности, которое часто прогрессирует до явного СД2, дислипидемия и АГ [12]. Необходимо сказать, что прямыми патогенными факторами развития гломерулопатии, связанной с ожирением (ГСО),

даже в условиях отсутствия АГ и СД2, являются изменения в гемодинамике и повышенная реабсорбция натрия (что приводит к первоначальной гиперfiltrации, за которой следует снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), дисрегуляция адипокинов и цитокинов, резистентность к инсулину, окислительный стресс и прямая липотоксичность [13].

Висцеральный жир (ВЖ) обладает метаболической активностью, а дисфункция жировой ткани,

связанная с ожирением, характеризуется метавоспалением [14, 15, 16]. Метавоспаление индуцируется преимущественно нутриентами и поражает метаболические ткани, оно ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, поэтому часто характеризуется как латентное или хроническое неспецифическое, при котором воспалительные реакции в жировой ткани и иммунной системе взаимосвязаны и поддерживают друг друга [16]. Такое длительное вялотекущее воспаление приводит к инфильтрации иммунными клетками метаболических тканей и изменению их структуры. Следствием метавоспаления является ремоделирование жировой ткани с формированием участков фиброза, избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса и нарушением работы внутренних органов, что в последующем становится основной причиной развития хронических неинфекционных заболеваний [17].

Почки, с учетом их высокой васкуляризации крайне чувствительны к повреждениям, связанным с хроническим воспалением [18]. В ряде исследований показана роль провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов) а также многобелковых комплексов (инфламмасом), которые способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов, в повреждении почек. [19] Провоспалительные цитокины и адипокины имеют прямую взаимосвязь с развитием ХБП, более быстрым снижением СКФ, участвуют в фиброзе почек, а инфламмасы могут прогнозировать гиперфильтрацию у пациентов с морбидным ожирением [18, 19, 21].

Ожирение может способствовать поражению как клубочкового, так и тубулярного аппарата почки. ГСО была описана у лиц с ИМТ >30 без клинических или гистопатологических признаков других заболеваний и клинически проявлялась протеинурией (ПУ) [22, 23]. Патологические признаки ГСО включают гломеруломегалию и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), который возникает, когда расширение клубочков превышает адаптивные возможности подоцитов увеличивать свой размер. Это приводит к их отслойке и увеличению проницаемости гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) с последующим развитием ФСГС. Субнефротическая ПУ является наиболее распространенным клиническим проявлением ГСО, у некоторых пациентов наблюдается ПУ нефротического уровня и прогрессирующая потеря функции почек, но полный нефротический синдром при ожирении встречается крайне редко [24].

Основные физиологические реакции почек на ожирение включают увеличение скорости клубочковой фильтрации, почечного плазмотока, фракции фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия. Адипокины и эктопическое накопление липидов в почках также способствуют неадаптивным реакциям почечных клеток на механические воздействия гиперфильтрации, истощению подоцитов, ПУ, ФСГС и интерстициальному фиброзу [24, 21].

Имеются данные о том, что оценка СКФ и АУ способствуют лучшей оценке сердечно-сосудистого риска [25], АУ рассматривается как предиктор

последующих исходов у пациентов с установленными ССЗ [26]. Локальные жировые депо – такие как эпикардальная (ЭЖТ) и паранефральная (ПНЖТ) жировая ткань, обладают всеми метаболическими эффектами ВЖ. При ожирении ПНЖТ за счет местного паракринного эффекта способствует прогрессированию атеросклеротического процесса, дисфункции мышечной активности и вегетативной нервной системы за счет механизмов, включающих окислительный стресс, фиброзно-жировую инфильтрацию и активацию провоспалительных цитокинов – эти процессы усиливают выработку аритмогенных субстратов и запускают механизмы формирования аномальных электрических импульсов [27].

Избыток ПНЖТ может плотно инкапсулировать почку и вызывать чрезмерную компрессию почек. Несмотря на свое происхождение из преадипоцитов, ПНЖТ претерпевает переход от коричневой к белой жировой ткани после рождения. У взрослых остается только небольшая доля коричневой жировой ткани в околопочечной белой жировой ткани [28], что делает ее схожей с ЭЖТ [29]. Известно, что накопление ПНЖТ связано с увеличением риска развития АГ в 2,12 раза и ХБП – в 2,3 раза независимо от ИМТ и избыточной массы ВЖ [30].

Довольно часто МС ассоциирован со стеатозом, который в настоящий момент в сочетании с основными метаболическими нарушениями определяется экспертами как МАЖБП [31]. Величина индекса массы тела является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени. В исследовании Liu J. *et al.* (2021) у пациентов с избыточным весом или ожирением распространенность МАЖБП составила 50,7% [32], а по данным Чесноковой Л.В. и соавт. (2013) стеатоз у больных с ВО выявляются в 89% случаев [33]. Последние данные свидетельствуют, что МАЖБП связана не только с высоким сердечно-сосудистым риском – способствует развитию атерогенной дислипидемии, индуцирует АГ и запускает хроническое системное воспаление, но и ведет к развитию и прогрессированию ХБП [34].

При ожирении в условиях инсулинорезистентности МАЖБП становится «фабрикой» хронического воспаления – стеатоз способствует нарастанию инсулинорезистентности за счет снижения клиренса инсулина, гиперинсулинемии, прямого липотоксического действия свободных жирных кислот (СЖК) на β -клетки поджелудочной железы и гепатоциты. Нарушение секреции адипокинов и цитокинов, активация оксидативного стресса на фоне ожирения, в свою очередь способствуют прогрессированию стеатоза, воспалению и фиброзу в печени, являются фактором риска раннего атеросклероза и дебюта сердечно-сосудистых заболеваний [16, 35, 36]. Показаны также и гепато-ренальные взаимодействия у пациентов с МАЖБП, связанные с активацией РААС, инсулинорезистентностью, эктопическим отложением липидов и липотоксичностью, а также активацией провоспалительных цитокинов с индукцией фиброгенеза в печени и почках [37]. В опубликованном систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Quek J. *et al.*

(2022) была обнаружена значимая связь между наличием МАЖБП и риском возникновения ХБП (отношение рисков 1,53, 95% ДИ: 1,38–1,68) [38], аналогично ранее в мета-анализе 13 исследований Mantovani A. *et al.* (2020) показали достоверную ее ассоциацию с ~ 1,45-кратным повышением долгосрочного риска развития ХБП ≥ 3 стадии [39].

Увеличение ЭЖТ и тяжесть МАЖБП отражают общее ВО что может помочь выявить пациентов с высоким риском развития или прогрессирования ХБП [40, 41]. Было доказано, что наличие и тяжесть МАЖБП связаны с повышенным риском АУ, ХБП и ССЗ [42, 43, 44], с более высокой смертностью от любой причины, но в первую очередь от сердечно-сосудистой смерти в результате повышенного риска субклинического атеросклероза и больших сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) [45]. Таким образом МАЖБП может быть дополнительным независимым фактором риска ССЗ и ХБП [44, 46].

Ряд исследований показали, что избыточный вес и ожирение могут играть также и защитную роль. Оказалось, что у пациентов с поздними стадиями ХБП (преддиализные и диализные пациенты) наблюдаются так называемые феномены «обратной эпидемиологии» или «парадокса ожирения», когда избыточный вес и гиперлипидемия ведут к улучшению выживаемости и ассоциируются со снижением смертности и даже лучшим качеством жизни пациентов [47, 48]. По мнению Kalantar-Zadeh K. *et al.* (2017) у этой группы пациентов дефицит веса и мальнотриция являются более сильными предикторами смертности, а неблагоприятные исходы нарушений метаболизма, связанные с ожирением, являются более отдаленными по сравнению с таковыми при потере мышечной массы [48]. В то же время, другие исследования показывают, что ожирение центрального типа, особенно в сочетании с саркопенией оказывают негативное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов на поздних стадиях ХБП [49].

ВЖ продуцирует провоспалительные цитокины, которые оказывают катаболический эффект на мышечную ткань, происходит уменьшение синтеза белка в мышцах и увеличение миофибриллярной деградации [50]. В свою очередь, нарушение функции почек ограничивает экскрецию протонов (H⁺), что приводит к системному метаболическому ацидозу, который способствует воспалению, формированию резистентности тканей к анаболическим гормонам и одновременно повышению активности катаболических глюкокортикостероидов [51]. При белковом катаболизме устойчивый отрицательный азотистый баланс приводит к повышенной деградации мышечных белков в результате увеличения транскрипции генов протеолитических ферментов, в том числе убиквитин-протеасомного пути и, в итоге, к истощению мышц [51, 52]. Ассоциацию при снижении функции почек воспаления и белково-энергетической недостаточности описывают как состояние «мальнотриции-воспаления», в литературе оно описано как два схожих синдрома: синдром Malnutrition-inflammation atherosclerosis (MIA) и комплексный синдром Malnutrition Inflammation Complex Syndrome (MICS) [53, 54, 55].

Синдром «мальнотриции-воспаления» является одним из факторов сердечно-сосудистого риска и смерти больных с ХБП [56]. Он манифестирует уже на ранней стадии ХБП и становится выраженным при терминальной ХПН (тХПН) у пациентов на диализе [57, 58].

Преимущественно дефицит белка распространен у лиц с недостаточной (55%) или нормальной (40%) массой тела, однако он встречается и у 25% лиц с ожирением [59]. Фактически, у таких пациентов речь идет о саркопеническом ожирении – избыточном накоплении ВЖ в сочетании с потерей мышечной массы и силы [60]. Скелетная мускулатура составляет до 40% массы тела, мышцы являются важнейшим регулятором энергетического гомеостаза. В зависимости от доступности субстратов энергии, помимо глюкозы, скелетные мышцы утилизируют жирные кислоты. У здорового человека липопротеиновая липаза успешно реализует катаболизм неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), при ожирении их утилизация ухудшается. Нарушения метаболизма СЖК приводят к эктопическому накоплению липидов в мышцах и других «тощих» тканях [16].

Повышение содержания аминокислот в плазме и нарушение синтеза мышечных протеинов подтверждены на многих моделях ожирения у животных [61]. Мышечная ткань вырабатывает множество миокинов, которые оказывают благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, противодействуя негативным эффектам адипокинов. К числу наиболее изученных в плане клинической значимости миокинов относятся ирисин, миостатин, интерлейкин ИЛ-6 и др. Ряд этих молекул продуцируются и адипомиокинами внутримышечной жировой ткани (вМЖТ). вМЖТ располагается как между миоцитами (интермиоцитарная, ИвМЖТ), так и вокруг мышечных волокон (перимиоцитарная, ПвМЖТ), т.е. оба данных депо локализованы внеклеточно. При ожирении и СД в скелетных мышцах наблюдается увеличение содержания жировой ткани, липидов и возрастание маркеров воспаления, что нарушает проведение сигналов инсулина. Увеличение массы тела сопровождается накоплением как ИвМЖТ, так и ПвМЖТ, которые представляют собой классические эктопические депо жировой ткани, соответственно, при ожирении они вовлечены в схожие процессы патологической реорганизации, в том числе, сопровождающиеся метавоспалением и продукцией провоспалительных цитокинов непосредственно внутри миоцитов [62, 63].

Таким образом, увеличение доли вМЖТ, миокиновая дисфункция мышц при ожирении, а также потеря мышечной массы в целом вносят вклад в прогрессирование метавоспаления. Саркопеническое ожирение, в свою очередь, ассоциировано с высокой смертностью и низким качеством жизни, а также высокой частотой инфекционных осложнений и падений [60]. Высокий риск падений в сочетании с почечной остеодистрофией, которая характерна для пациентов с ХБП уже на ранних стадиях и прогрессирует со снижением функции почек, может вести к появлению патологических переломов [64].

Артериальная гипертензия и ХБП

ХБП и АГ являются независимыми, хорошо известными, взаимоотягощающими друг друга факторами риска развития ССЗ и их осложнений. Пациенты с ХБП чаще имеют АГ высокого риска: скрытую, резистентную и ночную гипертензию. Частота АГ у больных с ХБП значительно выше, чем в популяции. По оценкам эпидемиологических исследований 67–71% больных этой категории имеют АГ, у пожилых она встречается в 82% случаев, а на поздних стадиях ХБП у 90% больных [65, 66], до 85% пациентов, находящихся на гемодиализе, и почти 30% больных на перитонеальном диализе страдают АГ [67].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ХБП и АГ с целью снижения смертности от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий при АУ А1 и А2 (<300 мг/сут или <300 мг/г) оптимальным уровнем систолического АД (САД) является 130–139 мм рт. ст., у пациентов с ХБП С1–С5 и АГ при АУ А3 (≥300 мг/сут или ≥300 мг/г) или ПУ (общий белок в моче более ≥ 500 мг/сут или ≥) – САД 120–130 мм рт. ст. Для предупреждения гипоперфузии жизненно важных органов не рекомендуется снижать САД у пациентов с ХБП и АГ ниже 120 мм рт. ст. [68].

Xie K. *et al.* (2019) изучили связь между компонентами МС и распространенностью ХБП у пациентов с артериальной гипертензией. Всего в исследование были включены 2484 пациента с артериальной гипертензией. Компоненты МС оказались широко распространенными у пациентов с АГ, составляя от 40 до 58%, распространенность ХБП достигла 22,0%. Многовариантный логистический анализ показал, что повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и глюкозы в крови натошак, а также степень АГ были значимо связаны с распространенностью ХБП. При подгрупповом анализе степеней АГ наблюдалась постепенная тенденция между повышением ТГ и ХБП от целевого АД, до АГ 2 степени (ОШ = 1,81, 95%ДИ 1,06–3,11, $p = 0,03$; ОШ = 1,85, 95%ДИ 1,00–3,43, $p = 0,05$; ОШ = 2,81, 95% ДИ 1,09–7,28, $p = 0,03$ соответственно) [69].

Кроме того, ХБП является частым осложнением, следствием ранее возникшей АГ и особенно её резистентной формы (РАГ), когда целевой уровень АД не удаётся достичь на фоне приема 3-х и более антигипертензивных препаратов, включая

диуретик [70]. ХБП С2–С4 стадий выявляется не менее чем у 40% пациентов с РАГ [71].

С учетом того, что АГ при ХБП является и причиной и следствием, патофизиология АГ при ХБП сложна и включает снижение массы нефронов, повышенную задержку натрия и жидкости, гиперурикемию, гиперактивность симпатической иннервации почек, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление и развитие фиброза [28, 72, 73, 74].

Способом оценки симпатической активности могут быть определение содержания метанефринов и норметанефринов в крови и суточной моче, а также определение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) [72]. Так, значение β -АРМ увеличивается при уменьшении количества активных β -адренорецепторов на поверхности клеток, что свидетельствует о высокой симпатической активности [73]. Среди инструментальных методов оценки симпатической активности применяется контроль за изменением вариабельности АД в течение суток [75].

Более значимым, чем ИМТ или ПЖТ, для формирования РАГ и других осложнений ожирения является ВЖ, а именно ПНЖТ и жир в почечных синусах. Увеличение толщины ПНЖТ связывают с нарушением внутривисцерального кровотока, водно-солевого гомеостаза и секреторной функции в результате прямого обструктивного воздействия на паренхиму почек, что активирует симпатическую и РААС, напрямую способствуя поражению клубочков. [76, 77, 78].

Афанасьев С.А. с соавт. (2024) исследовали информативность маркеров симпатической активности и ПНЖТ для оценки снижения функции почек у пациентов с РАГ. В исследование было включено 63 пациента с РАГ в возрасте 40–80 лет, из них 19 пациентов с ХБП. Наличие ХПБ у пациентов с РАГ не сопровождается дополнительным значимым изменением состояния симпатической регуляции, оцениваемой по уровням катехоламинов крови и суточной мочи, степени десенситизации адренорецепторов и вариабельности АД. Однако, было отмечено, что увеличение ПНЖТ по данным МРТ у больных РАГ может служить фактором снижения фильтрационной функции почек [79].

Атерогенная дислипидемия и ХБП

Нарушение липидного обмена у пациентов с ХБП на фоне висцерального ожирения характеризуется атерогенной дислипидемией и липотоксичностью [80]. Общее содержание липидов в почке человека составляет примерно 3% от ее массы, большую часть из которых составляют фосфолипиды, а также триацилглицерины (ТАГ) и небольшое количество СЖК. СЖК в комплексе с альбуминами поглощаются из крови тканью почек при участии специфических мембранных белков и эндцитоза [81]. Предположительно, что повышенная фильтрация альбумина, транспортирующего

СЖК, или повышенное отношение их к альбумину могут способствовать перегрузке жирными кислотами проксимальных канальцев и проявлению липотоксичности. Липотоксичность сопровождается продукцией АФК, провоспалительных адипо- и цитокинов, профибротических факторов, развитием липоапоптоза [82]. Известно, что лептинорезистентность и гиперлептинемия способствуют развитию фиброза, повышению продукции коллагена I типа и пролиферации гладкомышечных клеток в почечных сосудах. Лептин повреждает почечные эндотелиоциты свободными

радикалами кислорода, стимулирует выработку эндотелина-1 [83].

Атерогенная дислипидемия характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), индекса атерогенности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Дислипидемия при ХБП связана с нарушением обмена транспортных форм липопротеидов, метаболизма липидов (снижением активности фермента липопротеинлипазы в эндотелии и периферических тканях), повышенной проницаемостью ГБМ и снижением активности печеночной липазы. Нефротический синдром характеризуется значительным повышением уровня ТГ. Высокое содержание в крови при ожирении СЖК и ТГ – «сосудистая липотоксичность», содействует продукции провоспалительных цитокинов, оказывая самостоятельный нефротоксический эффект. Липотоксичность и дислипидемия увеличивают риск ССЗ, способствуют формированию АГ, поддерживают каскад хронического воспаления, способствуя повышению проницаемости ГБМ, развитию и прогрессированию АУ и гломерулосклероза [84, 85]. Дислипидемия при ХБП любой этиологии ускоряет прогрессирование ХПН [80]. ХБП снижает уровень ЛПВП путем торможения процессов их синтеза с одновременным повышением скорости процессов их деградации, способствует формированию аномальных ЛПВП,

является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения функции почек [86, 87].

Хроническая почечная патология вызывает нарушения в обмене липидов и липопротеинов, тяжесть и характер которых зависят от степени структурных изменений почек, почечной недостаточности, наличия повреждения канальцев, протеинурии и нефротического синдрома [80]. Почки не являются регуляторами обмена липидов и липопротеинов, но при ХБП они могут существенно влиять на концентрацию, состав и функции липопротеинов. ХБП нарушает многие физиологические функции ЛПВП, способствуя появлению аномальных антиоксидантных, противовоспалительных и эндотелиальных защитных эффектов. ХБП вызывает накопление токсинов, стимулирует процессы окислительного стресса, вызывает посттрансляционные модификации белков и липидов ЛПВП, эти соединения являются новым классом уремических токсинов [88]. Дислипидемия при ХБП влияет на функцию почек, способствуя развитию процессов почечной липотоксичности, а также оказывает косвенное воздействие на функциональное состояние почек, инициируя окислительный стресс, системное воспаление, повреждение сосудов и нарушение процессов регуляции [89, 90]. Степень изменения липидного обмена при ХБП коррелирует с величиной АУ, ХБП и дислипидемия имеют взаимоотношения характер [91, 92].

Нарушения углеводного обмена и ХБП

Гипергликемия является прямым повреждающим механизмом, который обуславливает индукцию множества факторов, в конечном итоге приводящих к развитию гломерулосклероза и почечной недостаточности [93]. Увеличение содержания глюкозы приводит к активации альтернативных путей ее окисления (полиоловому, гексозаминовому, миоинозитольному), в результате чего повышается образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы С и процессов окислительного фосфорилирования. Одновременно с активацией РААС [94], КПГ и активные формы кислорода (АФК) способствуют изменению экспрессии целого ряда генов и клеточной дисфункции, что приводит к развитию диабетической болезни почек или диабетической нефропатии (ДН) с последующим развитием ХПН. В основе ДН лежит повреждение подоцитов, их гипертрофия, отслойка от ГБМ, апоптоз, а также эпителиально-мезенхимальная трансформация [95, 96].

Гипертрофия подоцитов при ДН имеет сходные с ГСО механизмы [24] и является компенсаторным процессом в ответ на возникновении дефекта ГБМ – увеличивается размер, но не число подоцитов. Этот процесс возникает в результате воздействия ангиотензина II, АФК, активации трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и внутриклеточного протеина mTOR, интерлейкина-6 (ИЛ-6), повышенной экспрессии

протеинкиназ и белков, регулирующих клеточный цикл [97, 98]. По мнению Dai H. *et al.* (2017) отслойка подоцитов от ГБМ происходит уже на ранних стадиях ДН, а наличие подоцитов в моче можно расценивать как более ранний маркер развития ДН, чем ПУ [97].

Изучение механизмов развития ДН показало, что в процессе заболевания подоциты теряют свои характерные особенности и постепенно приобретают фенотип мезенхимальных клеток. В ходе такой эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) подоциты теряют способность экспрессировать специфические белки (нефрин, подоцин, Р-кадгерин и др.), что индуцирует исчезновение межклеточных контактов в клубочковом фильтрационном барьере, нарушение клеточной полярности, способствует отслоению подоцитов и потере их с мочой [97, 99].

Определяющие развитие ДН патофизиологические механизмы осуществляются благодаря вовлечению различных сигнальных путей [93], влияющих на функционирование подоцитов и, по мнению некоторых авторов, могут служить потенциальными мишенями в лечении ДН [97, 100].

Общее представление о ранних проявлениях ДН соответствует тому, что у пациентов с длительно протекающим СД обычно после стадии клубочковой гиперфильтрации, развивается МАУ (соотношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи (А/Кр) 30–300 мг/г), затем ПУ (А/Кр

более 300 мг/г), при этом считается, что потеря функции почек с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² также происходит после развития ПУ. После развития ПУ вероятность обратимого течения заболевания снижается, а развития тХПН, соответственно, повышается. Гемодинамические изменения, возникающие при СД, такие как АГ, увеличивают механические нагрузки, испытываемые мезангиальными клетками. Было обнаружено, что эти механические нагрузки стимулируют накопление компонентов матрикса, а повышение клубочкового давления приводит к увеличению растяжения мезангиальных клеток.

Типичными изменениями в почках к моменту развития тХПН являются утолщение ГБМ, расширение мезангиального матрикса, наличие узлов Киммелстийла-Вильсона и гломерулосклероз [101]. В то же время, с появлением современных мультидисциплинарных рекомендаций, которые включают интенсивный контроль гликемии, дислипидемии, АГ с учетом ренопротективных возможностей современных лекарственных препаратов, у значительной части пациентов с СД, независимо от его типа, наблюдается снижение СКФ при отсутствии ПУ даже при нормоальбуминурии [102, 103]. У пациентов с ХБП, чаще при наличии СД2, могут наблюдаться разнообразные клинические проявления ДН, демонстрирующие вариации течения заболевания и проявляющиеся в виде неклассических (непротеинурических) фенотипов ДН – нормоальбуминурическая, с уменьшением ПУ и с быстрым снижением СКФ [104].

Согласно современным данным, распространенность протеинурической ДН составляет около 20% среди пациентов с СД 1 типа (СД1) и около 40% среди пациентов с СД2. В поперечных исследованиях сообщается о связи протеинурической ДН с такими факторами, как женский пол, АГ, курение, гипергликемия, отсутствие признаков диабетической

ретинопатии и использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [102, 105].

Yamanouchi M. *et al.* (2020) в ходе изучения полученных биопсий общенациональной когорты пациентов с диабетической болезнью почек отметили, что у пациентов с ДН без ПУ меньше типичных морфологических признаков не только в клубочках, но и в интерстиции и артериолах, связанных с диабетической гломерулопатией: распространенность узловых поражений клубочков составила 22% при протеинурической ДН и 54% при ДН с ПУ [102]. Данные о протеинурической ДН крайне неоднородны, что вероятно связано с тем, что диагностика основана в большей степени на клинических данных, пациент может иметь сопутствующую патологию почек недиабетического генеза, клинические характеристики могут меняться с течением времени наблюдения, а изучение морфологических особенностей природы поражения почек ограничено.

Наряду с оценкой АУ и СКФ предложены дополнительные маркеры повреждения почек, которые ассоциированы с ранним началом и прогрессированием ХБП при СД. Так для оценки повреждения клубочков и прогрессирования ДН возможно определение в моче коллагена IV типа, фибронектина, ламинина и др. Предсказывать развитие МАУ могут определение гликозаминогликанов и церулоплазмينا в моче, а также уровня трансферрина в моче и крови у всех пациентов с СД. Высокую диагностическую ценность для оценки СКФ может иметь определение цистатин С в крови, который отличается от сывороточного креатинина не зависит от внепочечных факторов. Также информативными для оценки снижения функции почек при СД, даже при протеинурической ДН могут быть маркеры степени повреждения канальцев и интерстиция (белки семейства липокалина, цистатин С в моче), а также биомаркеры окислительного стресса и воспаления [106, 107, 108].

Гиперурикемия и ХБП

В ряде исследований также было показано, что независимым предиктором развития МАУ и прогрессирования ХБП может быть ГУ [109, 110]. Большим количеством исследований показано, что ГУ является сильным независимым фактором риска развития ХБП [111, 112], при этом риск поражения почек значимо увеличивается при ГУ >420 мкмоль/л [74, 113]. ГУ ассоциирована с развитием и прогрессированием гломерулосклероза и ХПН, является предиктором развития острого повреждения почек (ОПП) [114, 115], а смертность у пациентов с ХБП напрямую коррелирует с уровнем ГУ [116, 117].

В некоторых источниках упоминается, что употребление искусственных подсластителей может приводить к избыточному образованию в процессе биохимических реакций мочевой кислоты и быть источником ГУ, однако данные в отношении безопасности подсластителей остаются противоречивыми [118]. Несмотря на то, что была показана

связь между потреблением искусственных подсластителей и МС, СД и ССЗ [119, 120], в исследовании Ran Z. *et al.* (2024) у 1257 участников, включенных в анализ, не было обнаружено значимой связи между приемом искусственных подсластителей и риском ХБП во всех скорректированных моделях логистической регрессии. Суммарные коэффициенты вероятности (OR) для каждого единичного изменения генетически прогнозируемого риска ХБП составили 2,14 (95% ДИ: 0,83, 5,21, $p = 0,092$), 1,41 (95% ДИ: 0,54, 3,63, $p = 0,482$) и 1,50 (95% ДИ: 0,50, 4,52, $p = 0,468$) для влияния искусственных подсластителей, добавляемых в злаки, чай и кофе, соответственно. Было замечено, что добавление искусственных подсластителей в кофе было связано с небольшим снижением соотношения А/Кр (OR = 0,94, 95% ДИ: -0,108, -0,022, $p = 0,003$), но эффект оказался относительно небольшим и может не оказывать прямого влияния на индивидуальный уровень [121].

Возможные пути коррекции МС с учетом ХБП

Согласно клиническим рекомендациям Национальной ассоциации нефрологов по ведению пациентов с ХБП, утвержденной в 2024 у пациентов с ХБП С1-С5 рекомендовано проводить терапию, направленную на устранение или коррекцию этиологических факторов и элементы патогенеза с учетом причин ХБП с целью торможения прогрессирования ренальной дисфункции и улучшения прогноза. Исходя из предполагаемых патофизиологических механизмов, в настоящее время предложено, а также продолжает изучаться несколько направлений фармакотерапевтических вмешательств с целью рено- и кардиопротекции. Несомненно, что наибольшая эффективность может быть достигнута комплексным подходом в лечении ведущих компонентов МС и ХБП, направленным на общие патогенетические механизмы и модификацию кардиометаболических факторов риска [68].

Несомненно, что антигипертензивная терапия в лечении ХБП имеет ведущую роль. Хорошо известны рено- и кардиопротективные эффекты препаратов, влияющих на РААС. Рандомизированные контролируемые исследования по ХБП, проведенные у взрослых, продемонстрировали медленное прогрессирование ХБП с применением ингибиторов РААС, а также снижение ПУ, независимо от снижения АД и признаны в качестве средств первой линии лечения АГ у пациентов с ХБП с ПУ [122]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) имеют общий путь снижения АД, но различаются по всасыванию, периоду полувыведения, связыванию с белками и метаболическому поведению. Фармакокинетический профиль блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) варьируется в зависимости от различия в их молекулярной структуре, что обуславливает различное сродство к рецептору, их биотрансформации и биодоступности. Отмечено, что фармакокинетика БРА в наименьшей степени изменяется при нарушениях функции почек и требует меньшей коррекции дозы [123]. Применение иАПФ или БРА у пациентов с СД рекомендуются при умеренном повышении в моче соотношения альбумин/креатинин (3–30 мг/ммоль) и в обязательном порядке при соотношении >30 мг/ммоль и/или при установленной рСКФ < 60 мл/мин/1,73м², независимо от наличия АГ с титрацией до максимальной антигипертензивной или максимально переносимой дозы [124]. В ряде исследований было показано также, что применение БРА снижает инсулинорезистентность и маркеры воспаления у пациентов с МАЖБП на стадии стеатоза независимо от снижения АД [125]. Кроме того, наблюдалось снижение показателей некро-воспаления, активности МАЖБП, стадии фиброза по NASH и MAU [126]. Orlic L. *et al.* (2015) в перекрестном исследовании также показали, что прием иАПФ или БРА у пациентов с ХБП в сочетании с МАЖБП уменьшает ригидность печени [127]. Однако ингибирование АПФ может быть связано с острым повреждением почек и острой почечной недостаточностью, которые можно обратить вспять путем коррекции дозы или отмены препарата [128].

В этом плане БРА не оказывают отрицательного влияния на функцию почек, они более специфичны и обладают лучшей переносимостью по сравнению с иАПФ. Однако, необходимо помнить, что применение блокаторов РААС может способствовать гиперкалиемии, которая будет требовать коррекции, а также они не целесообразны у пациентов с сердечной недостаточностью с гипотензией или у лиц с двусторонним стенозом почечных артерий [123].

Эффективны в снижении АД даже у пациентов с тХПН на хроническом диализе бета-адреноблокаторы. Их применение связано с улучшением функции и параметров левого желудочка, снижением уровня мозговых натрийуретических пептидов, класса NYHA, снижением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС, рисков развития СН и связанных с ней госпитализаций, ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Большую пользу у пациентов на хроническом гемодиализе оказывают кардиоселективные бета-адреноблокаторы (например, метопролола, бисопролола), большое значение имеет их способность удаляться из организма во время процедуры гемодиализа (диализуемости) [129].

Диуретики также эффективно применяются у пациентов с ХБП, они являются частой комбинацией с блокаторами РААС, потенцируя их эффект. Диуретики занимают важное место среди терапевтических подходов пациентов с ХБП и задержкой натрия с формированием отечного синдрома и АГ. Петлевые диуретики остаются базовыми препаратами, они могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками других классов, могут назначаться при тХПН в междиализный период при наличии резидуальной почечной функции [130]. В целях рено- и кардиопротекции, а также при РАГ, гипокалиемии в результате применения петлевых и тиазидных диуретиков предпочтение может быть отдано калийсберегающим диуретикам – антагонистам минералокортикоидных рецепторов альдостерона [131]. Отмечено, что при ХБП С3-С5, в том числе и у диализных пациентов, в результате стимуляции РААС и замедления метаболизма на фоне снижения СКФ прогрессивно повышается уровень альдостерона, нарастает нефротический синдром, формируется вторичный гиперальдостеронизм [132]. Протективные эффекты калийсберегающих диуретиков позволяют применять их при ХБП с наличием АГ, ПУ и у диализных пациентов, однако необходим контроль уровня калия и креатинина [130].

В ретроспективном исследовании 258 больных с ХБП С3-С5 и АГ Пляшешников М.А. и соавт. (2020) оценили частоту назначения различных групп антигипертензивных препаратов представлена, так чаще всего пациентам назначали β-адреноблокаторы (72,5%), антагонисты кальция (57,8%), при этом частота их применения увеличивалась по мере нарастания тяжести ХБП. Далее по частоте назначения шли тиазидные и тиазидоподобные диуретики (55,8%), иАПФ (40,7%), БРА (31,0%), петлевые диуретики (27,9%). Агонисты центральных

имидазолиновых рецепторов и α -адреноблокаторы назначались в 20,5% и 12,8% соответственно, частота их назначения существенно возрастала при ХБП С4-С5. Было отмечено, что частота назначения блокаторов РААС заметно снижалась при ХБП 4 и 5 стадий. Калийсберегающие диуретики (спиронолактон) назначали редко (1,9%), в основном при ХБП 3а и 3б стадий (при наличии нефротического синдрома или застойной сердечной недостаточности). Авторы делают вывод, что несмотря на то, что стационарная практика фармакотерапии АГ при ХБП С3-С5 в реальной клинической практике в целом соответствует современным рекомендациям, назначения блокаторов РААС остается недостаточной, а возможности нефропротекции используются далеко не в полной мере, особенно у больных ХБП С4-С5 и при высокой и очень высокой ПУ [133].

Коррекция показателей углеводного обмена показана всем пациентам с СД и ХБП, так для недиализованных пациентов рекомендован индивидуальный целевой уровень HbA1c в диапазоне от <6,5% до <8%. Необходимо помнить, что при ХБП С4-С5 повышается риск гипогликемий, а также снижается точность и достоверность уровня HbA1c, особенно у диализных пациентов. В этой связи у таких пациентов в качестве сахароснижающей терапии предпочтительны препараты с низким риском гипогликемии, а суточный мониторинг гликемии или частый самоконтроль имеют большие преимущества над использованием HbA1c. Нужно отметить, что появившиеся в арсенале сахароснижающей терапии ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), позволяют не только контролировать уровень глюкозы, но и за счет своих негликемических плейотропных эффектов могут положительно влиять на другие компоненты МС. Они способствуют лучшему контролю АД, снижению гиперfiltrации клубочков и ГУ, а по некоторым данным могут обладать противовоспалительными, антистеатотическими и антифиброзными свойствами в отношении МАЖБП. В целом иНГЛТ2, воздействуя на факторы риска ССЗ, могут улучшать долгосрочный прогноз больных с кардиометаболическими заболеваниями, их можно считать дополнительным терапевтическим и профилактическим инструментом в отношении ХБП у таких пациентов [134, 135]. Было показано, что они безопасны и полезны у пациентов с ХБП даже без СД2. Таким образом иНГЛТ2 можно добавить к текущей схеме лечения у большинства пациентов с СКФ не ниже 30 мл/мин/1,73м², также возможно продолжить терапию дапа- и эмпаглифлозином у пациентов уже получающих эти препараты при рСКФ не менее 20 мл/мин/1,73м² [124].

Низким риском гипогликемий обладают метформин, а также агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) – они могут быть использованы у пациентов с ХБП с СКФ не ниже 30 мл/мин/1,73м² [136]. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП4) нейтральны в отношении веса и не имеют риска гипогликемий, однако применение иДПП4 у пациентов с ХБП С3б-С5 требует коррекции дозы препарата, а преимущество имеют препараты не требующие коррекции – линаглиптин,

гемиглиптин [124]. Нужно сказать, что метформин и арГПП1, помимо гипогликемического эффекта, обладают рядом дополнительных положительных эффектов в отношении веса, липидного профиля, кроме того арГПП1 имеют доказанную кардиоваскулярную безопасность.

Некоторые исследования показывают, что сенситизирующие к инсулину препараты, включая тиазолидиндионы (пиоглитазон) также могут быть полезны при лечении пациентов с ХБП в сочетании с ожирением и МАЖБП [137], однако применение этой группы препаратов ограничено у лиц с ССЗ, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью.

Дислипидемия является модифицируемым фактором риска ССЗ, а пациенты с ХБП относятся к группе высокого риска. Гиполипидемическая терапия не имеет однозначных доказательств пользы в отношении снижения прогрессирования ХБП, однако, она снижает риск атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов. Calice-Silva V. *et al.* (2023) проанализировали гиполипидемическую терапию и показатели липидного профиля у взрослых пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73м² из нефрологических клиник Бразилии, Франции, Германии и США (2014–2019). У 51–61% пациентов применялась монотерапия статинами, назначение эзимибы в качестве монотерапии или в комбинации со статинами составило от 0,3% до 9%. По сравнению с пациентами, не принимающими гиполипидемическую терапию, уровень ЛПНП был ниже среди получавших лечение пациентов ($p < 0,0001$) и достоверно различался по странам ($p < 0,0001$). Авторы отметили, что в разных странах недостаточно используют гиполипидемическую терапию у пациентов независимо от стадии ХБП, а также есть существенные различия в практических схемах гиполипидемической терапии. Чаще статины применялись у пациентов старше 50 лет при сопутствующих ССЗ или СД, однако значительная часть пациентов с гиперлипидемией, находящихся на наблюдении у нефролога, не получают лечения. В целом авторы делают вывод о низкой приверженности к научно обоснованным рекомендациям в реальной нефрологической практике по различным причинам, в то время как пролеченные пациенты выигрывают от снижения ЛПНП, а также приема статинов высокой интенсивности (розувастатин) по сравнению с приемом статинов низкой интенсивности (правастатин) [138].

При назначении гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП необходимо индивидуально учитывать ее возможные токсические эффекты, которые зависят от дозы, а также способность статинов вызывать рабдомиолиз [139, 140], остается открытым вопрос о необходимости гиполипидемической терапии у мультиморбидных пациентов старше 70 лет [141].

ГУ также является модифицируемым фактором риска поражения почек при ХБП. Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) ранее использовали для лечения заболеваний, патогенез которых связан с повышением уровня МК и образованием ее нерастворимых солей.

В ряде исследований был показан также эффект уратснижающей терапии при ХБП. [142, 143]. Так, применение аллопуринола у пациентов расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², позволило снизить риск начала диализа, уменьшения СКФ более чем на 50% относительно исходного, а также снизить риск сердечно-сосудистых событий на 57% [144].

В ряде исследований на животных были показаны антиоксидантные, противовоспалительные и цитопротективные свойства фебуксостата [145,146]. В открытом проспективном рандомизированном исследовании применение у пациентов ХБП С3—С4 с ДНП и бессимптомной ГУ фебуксостата способствовало замедлению прогрессирования заболевания – снижение СКФ продолжалось у лиц не получавших препарат, наблюдалась стабилизация СКФ у пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг/сут [147]. В различных исследованиях фебуксостат показал преимущества по сравнению с аллопуринолом в эффективности снижения

в плазме уровня МК и АУ, ренопротективного воздействия, антиоксидантной и антиатерогенной активности, а вероятность сердечно-сосудистых событий при его использовании достоверно меньше (на 48%), чем при применении аллопуринола [148, 149]. Вероятно, чем раньше начата уратснижающая терапия, тем больший ее потенциал можно ожидать, а применения фебуксостата может быть предпочтительно для комплексной терапии ХБП у пациентов с ГУ [150].

Несомненно, что междисциплинарный подход к пациентам с МС имеет важное значение, он должен включать комплексные меры по профилактике и скринингу не только компонентов МС, но и ХБП для предупреждения почечных осложнений у таких пациентов. При этом важно не только снижение веса пациентов, но и коррекция других компонентов МС для снижения как риска развития, так и прогрессирования уже имеющейся ХБП и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература | References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S): S1–127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
2. Collaboration G.C.K.D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
3. Manns B., Hemmelgarn B., Tonelli M. et al. for Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease. The Cost of Care for People with Chronic Kidney Disease. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease.* 2019;6:2054358119835521. doi: 10.1177/2054358119835521.
4. Rumyantseva E.I., Avxentyeva M.V. The costs of patients with chronic kidney disease for the compulsory health insurance system in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2021;43(4):52–58. (In Russ.) doi: 10.17116/medtech20214304152.
Румянцева Е.И., Авксентьева М.В. Затраты системы обязательного медицинского страхования на ведение пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2021;43(4):52–58. doi: 10.17116/medtech20214304152.
5. Lezaic V. Albuminuria as a biomarker of the renal disease. *Biomarkers Kidney Dis.* 2015;81:1–18. doi: 10.1007/978-94-007-7743-9_31-1.
6. Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
7. Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jan;41(1):1–12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
8. Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M. et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006;48(3):383–391. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.06.003.
9. Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005;16(7):2134–40. doi: 10.1681/ASN.2005010106.
10. Preble W. Obesity: observations on one thousand cases. *Boston Med Surg J.* 1923;188:617–21. doi: 10.1056/NEJM192304261881701.
11. Alizadeh S., Esmaili H., Alizadeh M., et al. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2019; 63:427–37. doi: 10.20945/2359-3997000000149.
12. Docherty, NG, and le Roux C.W. Bariatric surgery for the treatment of chronic kidney disease in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16:709–20. doi: 10.1038/s41581-020-0323-4.
13. Tsuboi N., Okabayashi Y. The renal pathology of obesity: structure-function correlations. *Semin Nephrol.* 2021;41:296–306. doi: 10.1016/j.seminephrol.2021.06.002.
14. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.
15. Hotamisligil G. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542, 177–185. doi: 10.1038/nature21363.
16. Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metaflammation in obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):3–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12218.
Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):3–17. doi: 10.14341/omet12218.
17. Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Kaganova T.I., Ginzburg A.S. Paradoxes of the Immune Response in obesity Effective Pharmacotherapy. *Allergology*

- and Immunology. 2023; 19 (28): 30–36. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2023–19–28–30–36.
- Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Каганова Т.И., Гинзбург А.С. Парадоксы иммунного ответа при ожирении. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2023; 19 (28): 30–36. doi: 10.33978/2307–3586–2023–19–28–30–36.
18. Kadatane S.P., Satariano M., Massey M. et al. The role of inflammation in CKD. *Cells*. 2023;12:1581. doi: 10.3390/cells12121581.
 19. Moriconi D., Antoniolli L., Masi S. et al. Glomerular hyperfiltration in morbid obesity: Role of the inflammatory signalling. *Nephrology*. 2022;27:673–80. doi: 10.1111/nep.14077.
 20. Taguchi S., Azushima K., Yamaji T. et al. Effects of tumor necrosis factor- α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. *Sci Rep*. 2021;11:23587. doi: 10.1038/s41598–021–02864–1.
 21. Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*. 2021; 17 (4): 101–110. (In Russ.) doi: 10.52727/2078–256X-2021–17–4–101–110.
- Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*. 2021; 17 (4): 101–110. doi: 10.52727/2078–256X-2021–17–4–101–110.
22. Kotsis V., Martinez F., Trakatelli C., Redon J. Impact of obesity in kidney diseases. *Nutrients*. 2021; 13:4482. doi: 10.3390/nu13124482.
 23. Tsuboi N., Koike K., Hirano K. et al. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:379–85. doi: 10.1007/s10157–012–0719-y).
 24. D'Agati V., Chagnac A., de Vries A. et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:453–471. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
 25. Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514–25.
 26. Mok Y., Ballew S.H., Sang Y. et al. Albuminuria as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8): e010546. doi: 10.1161/JAHA.118.010546.
 27. Anumonwo J.M.B., Herron T. Fatty Infiltration of the Myocardium and Arrhythmogenesis: Potential Cellular and Molecular Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Jan 22;9:2. doi: 10.3389/fphys.2018.00002.
 28. Huang N., Mao E.W., Hou N.N. et al. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World J Diabetes* 2020; 11(4): 115–125. doi: 10.4239/wjd.v11.i4.115.
 29. D'Marco L., Puchades M.J., Panizo N. et al. Cardiorenal fat: a cardiovascular risk factor with implications in chronic kidney disease. *Front Med*. 2021;8:1–8.
 30. Foster M.C., Hwang S.J., Porter S.A. et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784–90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315.
 31. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
 32. Liu J., Ayada I., Zhang X. et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3): e573–e582. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.030.
 33. Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. et al. The content of pro-inflammatory cytokines depends on the stage of liver fibrosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine*. 2013;12:30–34. (in Russ.)
- Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью. *Клиническая медицина*. 2013;12:30–34.
34. Garbuzenko D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022;15(3):194–203. doi: 10.22037/ghfbb.v15i3.2549.
 35. Arab J.P., Arrese M., Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:321–350. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117–043617.
 36. Petrov I.M., Medvedeva I.V., Sholomov I.F. et al. Biomarkers of cardiovascular risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(3):236–242. doi: 10.25298/2221–8785–2020–18–3–236–242.
 37. Targher G., Byrne C. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;3:297–310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16.
 38. Quek J., Ng C.H., Tang A.S.P. et al. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Increases the Risk of Systemic Complications and Mortality. A Meta-Analysis and Systematic Review of 12 620 736 Individuals. *Endocr Pract*. 2022;28:667–672. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.016.
 39. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2022 Jan;71(1):156–162. doi: 10.1136/gutjnl-2020–323082.
 40. Cordeiro A.C., Amparo F.C., Oliveira M.A.C. et al. Epicardial fat accumulation, cardiometabolic profile and cardiovascular events in patients with stages 3–5 chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2015;278:77–87. doi: 10.1111/joim.12344.
 41. Perdomo C.M., Martin-Calvo N., Ezponda A. et al. Epicardial and liver fat implications in albuminuria: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23:308. doi: 10.1186/s12933–024–02399–5.
 42. Bilson J., Mantovani A., Byrne C.D., Targher G. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. *Diabetes Metab*. 2024 Jan;50(1):101506. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101506.
 43. Ciardullo S., Ballabeni C., Trevisan R., Perseghin G. Liver Stiffness, Albuminuria and Chronic Kidney Disease in Patients with NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022; 12(1):105. doi: 10.3390/biom12010105.
 44. Muzurović E., Peng C.C., Belanger M.J. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. *Hypertension*. 2022 Jul;79(7):1319–1326. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17982.

45. Schonmann Y., Yeshua H., Bentov I., Zelber-Sagi S. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Dig Liver Dis.* 2021 Jan;53(1):79–85. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.014.
46. Perdomo C.M., Garcia-Fernandez N., Escalada J. Diabetic Kidney Disease, Cardiovascular Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A New Triumvirate? *J Clin Med.* 2021 May 10;10(9):2040. doi: 10.3390/jcm10092040.
47. Speakman J.R., Westerterp K.R. Reverse epidemiology, obesity and mortality in chronic kidney disease: modelling mortality expectations using energetics. *Blood Purif.* 2010;29(2):150–7. doi: 10.1159/000245642.
48. Kalantar-Zadeh K., Rhee C.M., Chou J. et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep.* 2017 Mar;2(2):271–281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009.
49. Dierkes J., Dahl H., Lervaag Welland N. et al. High rates of central obesity and sarcopenia in CKD irrespective of renal replacement therapy – an observational cross-sectional study. *BMC nephrology.* 19(1), 259. doi:10.1186/s12882-018-1055-6.
50. Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Klimina N.A. Sarkopenicheskoe ozhirenie. *RMZh* 2017;(1):24–29. (in Russ.)
Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение. *РМЖ* 2017;(1):24–29.
51. Zha Y., Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients.* 2017; 9 (3): 208. doi: 10.3390/nu9030208.
52. Vetchinnikova O.N., Pichugina I.S. [Protein-energy malnutrition in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy]. Moscow, 2015; 55 P. (in Russ.)
Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии. Учебное пособие. М., 2015. – С. 55.
53. Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L. et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013; 23 (2): 77–90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
54. Zueva T.V., Zhdanova T.V., Uraslina S.E. et al. Chronic kidney disease as a proinflammatory syndrome. *Vrach.* 2020; 31 (6): 27–34. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305-2020-06-05.
Зуева Т.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е. и др. Хроническая болезнь почек как провоспалительный синдром. *Врач.* 2020; 31 (6): 27–34. doi: 10.29296/25877305-2020-06-05.
55. Aggarwal H.K., Jain D., Chauda R., Bhatia S., Sehgal R. Assessment of Malnutrition Inflammation Score in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2018 Dec 1;39(2–3):51–61. doi: 10.2478/prilozi-2018-0042.
56. Jagadeswaran D., Indhumathi E., Hemamalini A.J. et al. Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 341–7. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.001.
57. Zhang K., Gao J., Chen J. et al. MICS, an easily ignored contributor to arterial calcification in CKD patients. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311 (4): F663–F670. doi: 10.1152/ajprenal.00189.2016.
58. Sabatino A., Regolisti G., Karupaiah T. et al. Protein-energy Wasting and Nutritional Supplementation in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Clin Nutr.* 2017; 36 (3): 663–71. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.007.
59. Windahl K., Faxen Irving G., Almquist T. et al. Prevalence and Risk of Protein-Energy Wasting Assessed by Subjective Global Assessment in Older Adults With Advanced Chronic Kidney Disease: Results From the EQUAL Study. *J Ren Nutr.* 2018; 28 (3): 165–74. doi: 10.1053/j.jrn.2017.11.002.
60. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):268–75. doi: 10.1097/MNH.000000000000120.
61. Yang X., Bi P., Kuang S. Fighting obesity: When muscle meets fat. *Adipocyte.* 2014;3(4):280–289. doi: 10.4161/21623945.2014.964075.
62. Lee Y.S., Wollam J., Olefsky J.M. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell.* 2018;172(1–2):22–40. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.025.
63. Liu J., Liu Z. Muscle Insulin Resistance and the Inflamed Microvasculature: Fire from Within. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3). doi: 10.3390/ijms20030562.
64. Elkhoul E., Nagy E., Santos C.G.S. et al. Mixed uremic osteodystrophy: an ill-described common bone pathology in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2023 Dec;34(12):2003–2012. doi: 10.1007/s00198-023-06886-5.
65. Kalaitzidis R.G., Elisaf M.S. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20 (8): 64. doi: 10.1007/s11906-018-0864-0.
66. Zueva T.V., Zhdanova T.V. Arterial hypertension in chronic kidney disease: the current state of the problem. *Lechashchij vrach.* 2020;9:11–14. (in Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.19.20.002.
Зуева Т.В., Жданова Т.В. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. *Лечащий врач.* 2020;9:11–14. doi: 10.26295/OS.2020.19.20.002.
67. Van Buren P.N., Inrig J.K. Special Situations: Intradialytic Hypertension/Chronic Hypertension and Intradialytic Hypotension. *Semin Dial.* 2017; 30 (6): 545–552. doi: 10.1111/sdi.12631.
68. [Chronic kidney disease (CKD)]. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024. (in Russ.) Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/%D0%9A%D0%A0_%D0%A5%D0%91%D0%9F_%D0%BE%D1%82_10.06.2024.pdf?ysclid=m5ii8351vc166471968 (Accessed: 05.02.2025.)
Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации МЗ РФ 2024. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/%D0%9A%D0%A0_%D0%A5%D0%91%D0%9F_%D0%BE%D1%82_10.06.2024.pdf?ysclid=m5ii8351vc166471968
69. Xie K., Bao L., Jiang X. et al. The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. *Lipids Health Dis.* 2019;18, 229. doi: 10.1186/s12944-019-1121-5.
70. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический

- журнал. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
71. Thomas G., Xie D., Chen H.Y. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(2):387–96. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487.
 72. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2022-5195.
Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5195.
 73. Manukyan M.A., Falkovskaya A. Yu., Mordovin V.F. et al. Features of erythrocyte membranes beta-adreno-reactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98–107. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.
Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98–107. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.
 74. Golovach I. Yu., Yehudina Ye.D., Ter-Vartanian S. Kh. Asymptomatic hyperturicemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 58(6):725–733 (In Russ.) doi: 10.47360/1995-4484-2020-725-733.
Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартаньян С.Х. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):725–733. doi: 10.47360/1995-4484-2020-725-733.
 75. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M. et al. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62–72. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2017.12.10068.
Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М. и др. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62–72. doi: 10.18087/cardio.2017.12.10068.
 76. Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Azimova M.O. et al. The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):5–15. (In Russ.) doi: 10.38109/2075-082X-2022-4-5-15.
Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О. и др. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. *Системные гипертензии*. 2022;19(4):5–15. doi: 10.38109/2075-082X-2022-4-5-15.
 77. Spit K.A., Muskiet M.H.A., Tonneijck L. et al. Renal sinus fat and renal hemodynamics: a cross-sectional analysis. *MAGMA*. 202;33:73–80. doi: 10.1007/s10334-019-00773-z.
 78. Xu S., Ma J., Zheng Y. et al. Para-perirenal fat thickness is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other obesity-related indicators in patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS One*. 2023;18:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0293464.
 79. Afanasyev S.A., Popova A.A., Rebrova T. Yu. et al. Sympathetic activity markers in patients with resistant hypertension with renal dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4047. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-4047.
Афанасьев С.А., Попова А.А., Реброва Т.Ю. и др. Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4047. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4047.
 80. Lebedeva E.N., Vyalkova A.A., Afonina S.N., Chesnokova S.A. Dyslipidemia as a pathogenetic factor of the progression of the chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019; 23 (5): 56–64 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64.
Лебедева Е.Н., Вялкова А.А., Афолина С.Н., Чеснокова С.А. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2019; 23 (5): 56–64. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64.
 81. Butt L., Unnersjö-Jess D., Höhne M. et al. A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. *Nat Metab*. 2020;(2):461–474. doi: 10.1038/s42255-020-0204-y.
 82. Wang H., Zhang S., Guo J. Lipotoxic Proximal Tubular Injury: A Primary Event in Diabetic Kidney Disease. *Front. Med*. 2021;8:751529. doi: 10.3389/fmed.2021.751529.
 83. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kochergina A.M. et al. Overweigh and obesity among Kemerovo population: frequency and association with cardiovascular risk factors. *Cardiology: news, opinions, training*. 2016;4:44–49. (In Russ.)
Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М. и др. Избыточная масса тела и ожирение среди жителей Кемеровской области: распространенность, ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2016;4:44–49.
 84. Lyndina M.L., Shishkin A.N. Vascular disorders in obesity: risk factors and clinical features. 2018;(2):9–13. (In Russ.)
Лындина М.Л., Шишкин А.Н. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности. *Juvenis Scientia*. 2018;(2):9–13.
 85. Ladeiras-Lopes R., Moreira H.T., Bettencourt N. et al. Metabolic syndrome is associated with impaired diastolic function independently of MRI-derived myocardial extracellular volume: the MESA study. *Diabetes*. 2018; May;67(5):1007–1012. doi: 10.2337/db17-1496.
 86. Xu Z., Yang S., Cui, L. Understanding the heterogeneity and dysfunction of HDL in chronic kidney disease: insights from recent reviews. *BMC Nephrol*. 2024;25: 400. doi: 10.1186/s12882-024-03808-3.
 87. Kronenberg F. HDL in CKD – the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1356–1371. doi: 10.1681/asn.2017070798.
 88. Florens N., Calzada C., Iyasko E. et al. Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: a new class of uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2016;8(12):376–403. doi: 10.3390/toxins8120376.

89. Di Bartolo B., Scherer D.J., Brown A. PCSK9 inhibitors in hyperlipidemia: current status and clinical outlook. *Bio Drugs*. 2017; 31:167–174. doi: 10.1007/s40259-017-0220-y.
90. Bashkinov R.A., Batluk T.I., Melnikov E.S. et al. Influence of metabolic disorders on the development of renal pathology. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):7–18. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.
Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С. и др. Влияние метаболических нарушений на формирование патологии почек. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(2):7–18. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.
91. Vaziri N.D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016; 90(1): 41–52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026.
92. Liang X., Ye M., Tao M. et al. The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2020;21:252. doi: 10.1186/s12882-020-01907-5.
93. Zverev Ya.F., Rykunova A. Ya. Several reasons for the development of proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1):9–21. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21.
Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме. *Нефрология* 2019; 24(1):9–21. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21 []
94. Sifuentes-Franco S., Padilla-Tejeda D.E., Carillo-Ibarra S., Miranda-Diaz A.G. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *Int Endocrinol*. 2018; 2018: 1875870. doi: 10.1155/2018/1875870.
95. Tung C.W., Hsu Y.C., Shih Y.H. et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy. *Nephrology*. 2018; 23 (Suppl 4): 32–37. doi: 10.1111/nep.1345116-18.
96. Zhang L., Ren Z., Yang Q., Ding G. Csk regulates angiotensin II-induced podocyte apoptosis. *Apoptosis*. 2016; 21 (7): 846–855. doi: 10.1007/s10495-016-1256-z.
97. Dai H., Liu Q., Liu B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 2615286. doi: 10.1155/2017/2615286.
98. Jo H.A., Kim J.G., Yang S.H. et al. The role of local IL6/JAK2/ STAT3 signaling in high glucose-induced podocyte hypertrophy. *Kidney Res Clin Pract*. 2016; 35 (4): 212–218. doi: 10.1016/j.krcp.2016.09.003.
99. Li Y., Kang Y.S., Dai C. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Path*. 2008; 172 (2): 299–308. doi: 10.2353/ajpath.2008.070057.
100. Bose M., Almas S., Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy. *J Investig Med*. 2017; 0: 1–9. doi: 10.1136/jim-2017-000456.
101. Thomas H.Y., Ford Versypt A.N. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation. *J Biol Eng*. 2022; 16, 19 doi: 10.1186/s13036-022-00299-4.
102. Yamanouchi M., Furuichi K., Hoshino J. et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24:573–581. doi: 10.1007/s10157-020-01881-0.
103. Mottl A.K., Kwon K.S., Mauer M. et al. Normo-albuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complicat*. 2013;27(2):123–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.09.010.
104. Fang C., Sun L., Liu Y., Xiao L., Sun L. [Non-Classical Clinical Types and Pathological Changes of Diabetic Kidney Disease: A Review]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Nov 20;54(6):1074–1079. Chinese. doi: 10.12182/20231160102.
105. Porrini E., Ruggerenti P., Mogensen C.E. et al., ERA-EDTA diabetes working group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382–91. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00094-7.
106. Hwang S., Park J., Kim J. et al. Tissue expression of tubular injury markers is associated with renal function decline in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complicat*. 2017;31:1704–1709. doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2017.08.009.
107. Swaminathan S.M., Rao I.R., Shenoy S.V. et al. Novel biomarkers for prognosticating diabetic kidney disease progression. *Int Urol Nephrol*. 2023 Apr;55(4):913–928. doi: 10.1007/s11255-022-03354-7.
108. Levitskaya E.S., Batyushin M.M., Zakusilov D.I., Batyushina A.M. Cardiorenal continuum: clinical and pathogenetic relationships between heart failure with preserved ejection fraction and renal tubular dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4063. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4063.
Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Закусиллов Д.И., Батюшина А.М. Кардиоренальный континуум: клинико-патогенетические взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дисфункцией канальцев почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(9):4063. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4063.
109. Bartáková V., Kuricová K., Pácal L. et al. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat*. 2016;30:1300–1307. doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2016.06.002.
110. De C.S., Viazzi F., Pacilli A. et al. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1921. doi: 10.2215/CJN.03140315.
111. Zhou F., Yu G., Wang G. et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(7):871–879. doi: 10.1007/s10157-019-01705-w.
112. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J. et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362–370. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
113. Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaidukova I.Z., Fonturenko A. Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. *RMJ*. 2021;7:24–30. (In Russ.)
Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукowa И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. *РМЖ*. 2021;7:24–30.
114. Liu N., Wang L., Yang T. et al. EGF Receptor Inhibition Alleviates Hyperuricemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2716–29. doi: 10.1681/ASN.2014080793.
115. Giordano C., Karasik O., King-Morris K., Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers*. 2015;2015:382918. doi: 10.1155/2015/382918.

116. Xia X., Luo Q., Li B., Lin Z., Yu X., Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2016;65(9):1326–1341. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.009.
117. Tsai C.W., Chiu H.T., Huang H.C. et al. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):231–241. doi: 10.1093/ndt/gfx297.
118. Diaz C., Rezende L.F.M., Sabag A. et al. Artificially sweetened beverages and health outcomes: an umbrella review. *Adv Nutr*. 2023;14:710–7. doi: 10.1016/j.advnut.2023.05.010.
119. Silina N.V., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A. The effect of sweeteners on carbohydrate metabolism, metabolic parameters and intestinal microbiota. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):58–67. (In Russ.) doi: 10.14341/omet13020.
Силина Н.В., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А. Влияние сахарозаменителей на углеводный обмен, метаболические показатели и кишечную микробиоту. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(1):58–67. doi: 10.14341/omet13020.
120. Debras C., Chazelas E., Sellem L. et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ*. (2022) 378: e071204. doi: 10.1136/bmj-2022-071204.
121. Ran Z., Zheng Y., Yu L. et al. Linking artificial sweetener intake with kidney function: insights from NHANES 2003–2006 and findings from Mendelian randomization research. *Front. Nutr*. 2024;11:1387676. doi: 10.3389/fnut.2024.1387676.
122. Gaudreault-Tremblay M. M., Foster B.J. Benefits of continuing RAAS inhibitors in advanced CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2020;15(5):592–593. doi: 10.2215/CJN.02920320.
123. Alshahrani S. Renin–angiotensin–aldosterone pathway modulators in chronic kidney disease: A comparative review. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1101068. doi: 10.3389/fphar.2023.1101068.
124. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A. et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13042.
Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1–157. doi: 10.14341/DM13042.
125. Musso G., Cassader M., Cohny S. et al. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med*. 2015 Oct;21(10):645–662. doi: 10.1016/j.molmed.2015.08.005.
126. Hirata T., Tomita K., Kawai T. et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol*. 2013;2013:587140. doi: 10.1155/2013/587140.
127. Orlic L., Mikolasevic I., Lukenda V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin–angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(9–10):355–62. doi: 10.1007/s00508–014–0661-y.
128. Chaumont M., Pourcellet A., Van Nuffelen M. et al. Acute kidney injury in elderly patients with chronic kidney disease: Do angiotensin-converting enzyme inhibitors carry a risk? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2016;18(6):514–521. doi: 10.1111/jch.12795.
129. Bachmakov I.E., Fedoseev A.N., Denisova V.E. Beta-blockers and chronic kidney disease: a literature review. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):68–77. (In Russ.) doi: 10.37489/2588–0519–2023–4–68–77.
Башмаков Ю.Э., Федосеев А.Н., Денисова В.Е. Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):68–77. doi: 10.37489/2588–0519–2023–4–68–77.
130. Dyadyk A.I., Taradin G.G., Suliman Yu.V. et al. Quality of life and physical working capacity in pulmonary sarcoidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(1): 10–20. (in Russ.) doi: 10.20514/2226–6704–2020–10–1–10–20
Дядык А.И., Тарадин Г.Г., Сулиман Ю.В. и др. Диуретики при хронической болезни почек. Архив внутренней медицины. 2020; 10(1): 10–20. doi: 10.20514/2226–6704–2020–10–1–10–20.
131. Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs*. 2019 Mar; 79(4): 365–379. doi: 10.1007/s40265–019–1064–1.
132. Bomback A.S. Mineralocorticoid receptor antagonists in end-stage renal disease: efficacy and safety. *Blood Purif*. 2016; 41(1–3): 166–70. doi: 10.1159/000441262.
133. Pliasheshnikov MA, Titova ZA, Volkova YuV, Zhgut OG. Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease in real clinical practice. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(3):80–84 (In Russ.) doi: 10.32756/ 0869–5490–2020–3–80–84.
Пляшешников М.А., Титова З.А., Волкова Ю.В., Жгут О.Г. Фармакотерапия артериальной гипертонии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике. *Клин фармакол тер*. 2020;29(3):80–84. doi: 10.32756/ 0869–5490–2020–3–80–84.
134. Gembillo G., Siligato R., Santoro D. Personalized Medicine in Kidney Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2023; 13(10):1501. doi: 10.3390/jpm13101501.
135. Mantovani A., Lombardi R., Cattazzo F. et al. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 23;23(13):7007. doi: 10.3390/ijms23137007.
136. Article E. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(2):141–221. (In Russ.) doi: 10.28996/2618–9801–2023–2–141–221.
Статья Р. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2023;25(2):141–221. doi: 10.28996/2618–9801–2023–2–141–221.
137. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):406–12. doi: 10.1681/ASN.2009080820.
138. Calice-Silva V., Muenz D., Wong M.M.Y. et al. International practice patterns of dyslipidemia management in patients with chronic kidney disease under nephrology care: is it time to review guideline recommendations?. *Lipids Health Dis*. 22, 67 (2023). doi: 10.1186/s12944–023–01833-z.
139. Shin J.I., Fine D.M., Sang Y. et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Sep;33(9):1767–1777. doi: 10.1681/ASN.2022020135.

140. Mendes P., Robles P.G., Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can.* 2014 Spring;66(2):124–32. doi: 10.3138/ptc.2012–65.
141. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
142. Liu X., Zhai T., Ma R. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):289–297. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456463.
143. Su X., Xu B., Yan B., Qiao X., Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Nov 2;12(11):e0187550. doi: 10.1371/journal.pone.0187550.
144. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Apr;65(4):543–9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016.
145. Fahmi A.N., Shehatou G.S., Shebl A.M., Salem H.A. Febuxostat exerts dose-dependent renoprotection in rats with cisplatin-induced acute renal injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Aug;389(8):819–30. doi: 10.1007/s00210–016–1258-y.
146. He L., Fan Y., Xiao W. et al. Febuxostat attenuates ER stress mediated kidney injury in a rat model of hyperuricemic nephropathy. *Oncotarget.* 2017 Nov 30;8(67):111295–111308. doi: 10.18632/oncotarget.22784.
147. Mukri M.N.A., Kong W.Y., Mustafar R. et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J.* 2018 Jun 13;17:563–575. doi: 10.17179/excli2018–1256.
148. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits.* 2017 Nov;10(8):393–401.
149. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2017 Sep;36(3):274–281. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.274.
150. Yeliseyeva M. Ye., Yeliseyev M.S. Hyperuricemia as a risk factor for development of renal pathology and the prospects for urate lowering therapy. *Effective pharmacotherapy.* 2019;15(23):26–30. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–23–26–30.

Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(23):26–30. doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–23–26–30.