



KIDNEY DISEASE OUTCOMES
QUALITY INITIATIVE

National Kidney Foundation



Academy of Nutrition
and Dietetics

DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ ПРИ ХБП KDOQI: в редакции 2020 г.

Т. Альп Икизлер, Джеррилинн Д. Берроуз, Лаура Д. Байхем-Грей, Катрина Л. Кэмпбелл, Хуан-Хесус Карреро, Винни Чэн, Денис Фук, Аллон Н. Фридман, Сана Гэддар, Д. Джорди Голдштейн-Фукс, Джордж А. Кайзен, Джоэл Д. Коппле, Дэниэл Тэта, Анджела Йи-Мун Ванг и Лилиан Куппари

Для цитирования: Икизлер Т.А., Берроуз Дж.Д., Байхем-Грей Л.Д. и соавт. Клинические практические Рекомендации по питанию при ХБП KDOQI: в редакции 2020 г. Перевод с английского Арутюнян Г.А., Михайловой Н.А., Усубалиевой А.Ж. Под редакцией Островской И.В. Нефрология и диализ. 2022; 24(2):143-278. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278

KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR NUTRITION IN CKD: 2020 update

T. Alp Ikizler, Jerrilynn D. Burrowes, Laura D. Byham-Gray, Katrina L. Campbell, Juan-Jesus Carrero, Winnie Chan, Denis Fouque, Allon N. Friedman, Sana Ghaddar, D. Jordi Goldstein-Fuchs, George A. Kaysen, Joel D. Kopple, Daniel Teta, Angela Yee-Moon Wang, and Lilian Cuppari

For citation: Ikizler T.A., Burrowes J.D., Byham-Gray L.D. et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. Translated by Arutyunyan G., Mikhailova N., Usubalieva A. Edited by Ostrovskaya I. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(2):143-278. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278

Перевод настоящих **Рекомендаций** осуществлен по инициативе **РДО**
и с разрешения **Academy of Nutrition and Dietetics**

При поддержке **Фрезениус Каби**

Перевод с английского Г.А. Арутюнян, Н.А. Михайловой, А.Ж. Усубалиевой. Под редакцией И.В. Островской

The translation of this **Guideline** was initiated by the **Russian Dialysis Society**
with kind permission of the **Academy of Nutrition and Dietetics**

Under support of **Fresenius Kabi**

Translated by G. Arutyunyan, N. Mikhailova, A. Usubalieva. Edited by I. Ostrovskaya

Резюме

Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (KDOQI) Национального почечного фонда (NKF) начиная с 1999 года предоставляет научно обоснованные рекомендации по питанию при заболеваниях почек. С момента публикации первых рекомендаций по питанию KDOQI накопилось большое количество новых доказательных данных, касающихся контроля питания при заболеваниях почек, а также усовершенствован процесс подготовки рекомендаций. Новая редакция Клинических практических Рекомендаций по питанию при ХБП от 2020 г., подготовленная KDOQI, была разработана совместными усилиями с Академией питания и диетологии (далее Академия). В них представлена исчерпывающая и актуальная информация, касающаяся понимания лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно с точки зрения их метаболизма и пищевой среды, для практикующих врачей и смежных медицинских работников. Рекомендации были расширены и теперь включают рекомендации не только для пациентов с терминальной стадией болезни почек или прогрессирующей тяжелой ХБП, но и для пациентов с ХБП 1-5 стадий, не получающих диализ, а также для пациентов с функционирующим почечным трансплантатом. Положения новой редакции Рекомендаций сфокусированы на 6 основных областях: оценка нутритивного статуса, лечебная нутритивная терапия, потребление белка и энергии, нутритивная поддержка, микронутриенты и электролиты. Рекомендации преимущественно касаются управления питанием или контроля питания в целом, а не всех возможных видов нутритивной терапии. Доказательства и положения рекомендаций оценивались по критериям GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – система оценки, разработки и изучения рекомендаций). Соответственно, каждое положение Рекомендаций сопровождается обоснованием/справочной информацией или пояснением, доказательной базой, рекомендациями по мониторингу и оценке, советами по внедрению в практику, обсуждением отдельных аспектов, а также рекомендациями по проведению дальнейших исследований.

При цитировании оригинального документа использовать следующий формат: Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al; KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3)(suppl 1):S1-S107.

Поскольку рекомендации KDOQI отражают взгляды и рекомендации ответственной рабочей группы KDOQI, основанные на данных независимой группы по сбору и анализу доказательств, а также на основании того, что они прошли внутреннюю и внешнюю общественную проверку, они не рецензируются *AJKD*.

Заявление об ограничении ответственности

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящий документ Клинических практических Рекомендаций основан на самой достоверной информации, доступной на апрель 2017 года*. Они разработаны с целью предоставления информации и оказания помощи в принятии решений. Данный документ не следует рассматривать в качестве стандарта терапии или толковать как таковой, а также не следует интерпретировать его как определяющий единственно верный курс лечения. Различия на практике будут неизбежными, поскольку врачи должны учитывать потребности отдельных пациентов, имеющиеся ресурсы, а также ограничения, связанные с конкретным учреждением или типом практики. Каждый медицинский работник, использующий эти Рекомендации, несет ответственность за оценку целесообразности их применения в конкретной клинической ситуации. Рекомендации по исследованиям, содержащиеся в этом документе, носят общий характер и не подразумевают использования конкретного протокола.

РАЗДЕЛ II: КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (KDOQI) и Академия питания и диетологии (Академия) прилагают все усилия, чтобы избежать любых фактических или предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть в результате внешних взаимоотношений или личных, профессиональных и деловых интересов члена рабочей группы. Все члены рабочей группы заполнили, подписали и отправили форму раскрытия информации и ее подтверждением, отражающую все такие отношения, которые могут рассматриваться как предполагаемые или фактические конфликты интересов. Вся представленная информация содержится в разделе «Биографические данные и публикуемые сведения» в приложении издания, а также в отдельном документе Национального Почечного Фонда (National Kidney Foundation – NKF).

* Доказательный обзор комиссии включал статьи, опубликованные до апреля 2017 г. В положениях, отражающих консенсусное мнение, используется литература, опубликованная до августа 2018 г.

Рабочая группа

Сопредседатели рабочей группы

Т. Альп Икизлер (T. Alp Ikizler), MD
Медицинский центр Университета Вандербильт,
Нэшвилл, штат Теннесси, США

Лилиан Куппари (Lilian Cuppari), PhD
Фонд Освальдо Рамоса, информационная система
управления кадрами, Федеральный Университет Сан-Паулу,
Сан-Паулу, Бразилия

Рабочая группа

Джеррилин Д. Берроуз (Jerrilynn D. Burrowes), PhD, RD, CDN
Университет Лонг-Айленд,
Бруклин, штат Нью-Йорк, США

Лаура Д. Байхэм-Грей (Laura D. Byham-Gr), PhD, RD
Университет Ратджерс, Ньюарк,
штат Нью-Джерси, США

Катрина Л. Кэмпбелл (Katrina L. Campbell), PhD
Университет Гриффит, Брисбен,
Квинсленд, Австралия

Хуан Хесус Карреро (Juan-Jesus Carrero), Pharm, PhD Pharm, PhD Med
Каролинский институт,
Стокгольм, Швеция

Винни Чэн (Winnie Chan), PhD, RD
Университет Бирмингема, Бирмингем,
Соединенное Королевство

Денис Фук (Denis Fouque), MD, PhD
Лионский Университет Клода Бернара,
Лион, Франция

Аллон Н. Фридман (Allon N. Friedman), MD
Медицинская школа Индианского Университета,
Индианаполис, штат Индиана, США

Сана Гэддар (Sana Ghaddar), PhD, RDN, RN
Центр DaVita Healthcare, Сан-Франциско,
штат Калифорния, США

Д. Джорди Голдштейн-Фукс (D. Jordi Goldstein-Fuchs), DSc, CNN-NP, NP-C, RD
Детская больница Люсиль Паккард Стэнфорда,
Пало-Альто, штат Калифорния, США

Джордж А. Кайзен (George A. Kaysen), MD, PhD
Калифорнийский Университет в Дэйвисе,
штат Калифорния, США

Джоел Д. Коппле (Joel D. Kopple), MD
Институт биомедицинских инноваций Лундквиста
в медицинском центре Харбор-Калифорнийский
университет в Лос-Анджелесе,
Калифорнийский университет в Торрансе,
штат Калифорния, США

Даниэл Тета (Daniel Teta), MD, PhD
Университетская больница Лозанны и Больница Сион,
Лозанна, Швейцария

Анджела Йи-Мун Ванг (Angela Yee-Moon Wang), MD, PhD, FRCP
Больница Королевы Мэри, Университет Гонконга
Особый административный регион Гонконг, Китай

Группа по сбору и анализу доказательств

Дипа Ханду (Deera Handu), PhD, RD, LDN
Академия питания и диетологии,
Чикаго, штат Иллинойс, США

Мэри Розга (Mary Rozga), PhD, RDN
Академия питания и диетологии,
Чикаго, штат Иллинойс, США

Сотрудники KDOQI и Академии, принимавшие участие в разработке Рекомендаций

Керри Виллис (Kerry Willis), PhD
Национальный Почечный Фонд,
Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Лаура Бреретон (Laura Brereton), MSc
Национальный почечный фонд,
Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Том Мэнли (Tom Manley), RN, BSN
Национальный Почечный Фонд,
Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Мэри Розга (Mary Rozga), PhD, RDN
Академия питания и диетологии,
Чикаго, штат Иллинойс, США

Джессика Джозеф (Jessica Joseph), MBA
Национальный Почечный Фонд,
Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Дебра Тейлор (Debra Taylor), MPH
Национальный почечный фонд,
Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Элисон Стейбер (Alison Steiber), PhD, RDN
Академия питания и диетологии,
Чикаго, штат Иллинойс, США

Дипа Ханду (Deera Handu), PhD, RND, LDN
Академия питания и диетологии,
Чикаго, штат Иллинойс, США

Организационный комитет

**Академия питания и диетологии
(Academy of Nutrition and Dietetics)**

Элисон Стейбер (Alison Steiber), PhD, RDN
Главный научный сотрудник

KDOQI

Майкл Рокко (Michael Rocco), MD, MSCE
председатель KDOQI

Холли Крамер (Holly Kramer), MD
Вице-председатель по исследованиям,
Президент, Национальный Почечный Фонд

Бернард Джаар (Bernard Jaar), MD, MPH
Вице-председатель по образованию

Майкл Дж. Хой (Michael J. Choi), MD
Вице-председатель по стратегии,
Экс-президент, Национальный Почечный Фонд

Выражаем отдельную благодарность Международному обществу питания и метаболизма при заболеваниях почек (ISRNM), оказывавшему необходимую интеллектуальную и научную поддержку в течение всего процесса разработки Рекомендаций.

Группа экспертов ISRNM, принимавших участие в разработке и проверке Рекомендаций

Камьяр Калантар-Заде (Kamyar Kalantar-Zadeh), MD, MPH, PhD (Председатель)
Дебби Беннер (Debbie Benner), MS, RD, CSR
Мона Боаз (Mona Boaz), RD, PhD
Жинь Чен (Jing Chen), MD, PhD
Кристиан Дречслер (Christiane Drechsler), MD
Фитсум Гебре-Эгзиабер (Fitsum Guebre-Egziabher), MD, PhD
Мэри Кэй Хенсли (Mary Kay Hensley), MS, RDN, CSR
Кунитоши Исеки (Kunitoshi Iseki), MD

Чаба П. Ковесди (Csaba P. Kovesdy), MD
Анита Саксена (Anita Saxena), MD, PhD
Питер тер Вн (Pieter ter Wee), MD, PhD
Аманда Браун-Торторици (Amanda Brown-Tortorici), MS, RD, CSCS
Джакомо Гариботто (Giacomo Garibotto), MD
Линда Мур (Linda Moore), RD, PhD
Стивен Расс Прайс (Stephen Russ Price), PhD

BSN – бакалавр сестринского дела
CDN – сертифицированный диетолог-нутрициолог
CNN-NP – сертифицированная медсестра в области нефрологии – практикующая медсестра
CSR – сертифицированный специалист по питанию при заболеваниях почек
CSCS – сертифицированный специалист по силовой и физической подготовке
DSc – доктор наук
FRCP – член Королевского колледжа врачей
LDN – лицензированный диетолог-нутрициолог
MD – врач, доктор медицины
MBA – мастер делового администрирования
MPH – магистр здравоохранения
MS – магистр наук
MSCE – магистр клинической эпидемиологии
NP-C – сертифицированная практикующая медсестра
PhD – научная степень (доктор философии)
PhD Med – научная степень в области клинической медицины
PhD Pharm – научная степень в области фармакологии
RD – дипломированный диетолог
RN – дипломированный нутрициолог
RDN – дипломированный диетолог-нутрициолог
Pharm – фармаколог
RD – дипломированный диетолог

Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	151
ПРЕДИСЛОВИЕ	153
ВВЕДЕНИЕ	154
Предпосылки и обоснование	154
Процесс разработки Рекомендаций	155
Краткий обзор процесса разработки Рекомендаций	155
Процесс выбора рабочей группы	155
Фокус Рекомендаций	156
Процесс систематического обзора	156
Извлечение данных и оценка качества исследований	156
Синтез данных и оценка доказательств	159
Разработка Рекомендаций	161
Проект отчета с обоснованием	162
Экспертная оценка	162
КРАТКИЙ ОБЗОР ПОЛОЖЕНИЙ РЕКОМЕНДАЦИЙ	163
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ ПРИ ХБП KDOQI	170
Рекомендация №1: Оценка нутриционного статуса	170
1.0 Положения, касающиеся стандартных методов ведения пациента	170
1.1 Положения, касающиеся применения технических устройств и антропометрических показателей, используемых для оценки состава тела	170
1.2 Положения, касающиеся оценки лабораторных показателей	178
1.3 Положения, касающиеся силы сжатия кисти	182
1.4 Положения, касающиеся методов оценки потребностей в энергии	182
1.5 Положения, касающиеся комплексных нутриционных индексов	184
1.6 Положения, касающиеся инструментов/методов, используемых для оценки потребления белка и калорий	189
Рекомендация №2: Нутритивная терапия/Лечебное питание	191
2.1 Положения, касающиеся проведения нутритивной терапии	191
Рекомендация №3: Потребление белка и энергии	195
3.0 Положения, касающиеся количества потребления белка	195
3.1 Положения, касающиеся потребления энергии	195
3.2 Положения, касающиеся типа белка	202
3.3 Положения, касающиеся модели питания	204
Рекомендация №4: Нутритивная поддержка	207
4.1 Положения, касающиеся пероральной, энтеральной и интрадиализной парентеральной нутритивной поддержки	207
4.2 Положения, касающиеся нутритивной поддержки через диализат	213
4.3 Положения, касающиеся длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ω -3 ПНЖК)	215
Рекомендация №5: Микронутриенты	220
5.0 Положения, касающиеся общих рекомендаций	220
5.1 Положения, касающиеся фолиевой кислоты	222
5.2 Положения, касающиеся витамина С	224
5.3 Положения, касающиеся витамина D	227
5.4 Положение, касающееся витаминов А и Е	229
5.5 Положения, касающиеся витамина К	232
5.6 Положение, касающееся микроэлементов – селен и цинк	234
Рекомендация №6: Электролиты	237
6.1 Положения, касающиеся кислотной нагрузки	237
6.2 Положения, касающиеся кальция	240
6.3 Положения, касающиеся фосфора	242
6.4 Положения, касающиеся калия	246
6.5 Положения, касающиеся натрия	248
БИОГРАФИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ И РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ	253
ЛИТЕРАТУРА	261

Таблицы

Таблица 1. Ключевые вопросы для сбора и анализа доказательств.	157
Таблица 2. Критерии включения/не включения в обзор и анализ доказательств	158
Таблица 3. Качество уровней доказательств	161
Таблица 4. Значение "Сильных" и "Слабых" рекомендаций для различных пользователей Рекомендаций	161
Таблица 5. Измерение массы тела.	177

Рисунки

Рис. 1. Схема отбора исследований по вопросам оценки нутриционного статуса.	160
Рис. 2. Схема отбора исследований по вопросам нутритивной терапии.	160

Список сокращений

25(OH)D	25-гидроксивитамин D
1,25(OH) ₂ D	1,25-дигидроксивитамин D
Академия	Академия питания и диетологии
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Оценка рекомендаций для исследований и экспертизы
АЛК	Альфа-линоленовая кислота
ЖБ	Белок животного происхождения/животный белок
А-В	Артериовенозный
ЖМТ	Жировая масса тела
БИА	Биоимпедансный анализ
ИМТ	Индекс массы тела
АД	Артериальное давление
BPI	Body protein index – Индекс содержания белка в организме
МТ	Масса тела
ПАПА	Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ДИ	Доверительный интервал
КК	Креатинкиназа
ХБП	Хроническая болезнь почек
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронических заболеваний почек
МКН-ХБП	Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек
cPENS	Composite score of Protein Energy Nutrition Status – комплексная шкала белково-энергетического нутритивного статуса
CRIC/кХПН	Chronic Renal Insufficiency Cohort – Когорта пациентов с хронической почечной недостаточностью
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension – Диетический подход к лечению гипертензии
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДГК	Докозагексаеновая кислота
ДБП	Диабетическая болезнь почек
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study – Исследование исходов диализа и сложившейся практики
DEXA/ДРА	Dual-energy X-ray absorptiometry – Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
НАК	Незаменимые аминокислоты
ЭПК	Эйкозапентаеновая кислота
ERT	Evidence Review Team – Группа по сбору и анализу доказательств
тХБП	Терминальная стадия хронической болезни почек
FGF-23/ФРФ-23	Фактор роста фибробластов 23
ЖМ	Жировая масса
БЖМ	Безжировая масса
FSA	Four-site skinfold anthropometry – Четырехточечная антропометрия по кожным складкам
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
GNRI	Geriatric Nutrition Risk Index – Гериатрический индекс нутриционных рисков
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – Шкала оценки разработки и экспертизы клинических рекомендаций
ГД	Гемодиализ
Х-ЛПВП	Холестерин липопротеинов высокой плотности
HGS	Handgrip strength – Сила сжатия кисти
ОР (HR)	Отношение рисков (Hazard ratio)
вчСРБ	Высокочувствительный С-реактивный белок
ИΔМТ	Идеальная масса тела
ИΔПП	Интрадиализное парентеральное питание
ИЛ-6	Интерлейкин-6
IMT	Intima media thickening – толщина комплекса интима-медиа
ИОМ	Institute of Medicine – Институт медицины
IPAA	Intraperitoneal amino acids – Интраперитонеальные аминокислоты
ISRNМ	International Society of Renal Nutrition and Metabolism – Международное общество питания и метаболизма при заболеваниях почек
в/в	Внутривенно
КА	Кетоаналог аминокислоты (кетокислота)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of Life Short Form – Опросник по качеству жизни при болезнях почек, краткая форма
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива по улучшению качества исходов при заболеваниях почек
TMT	Тощая масса тела

ДЦ омега-3 ПНЖК	Длинноцепочечные омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
Х-ЛПНП	Холестерин липопротеинов низкой плотности
МБД	Малобелковая диета
ОМП	Окружность мышц плеча (средней части)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease – Модификация диеты при заболеваниях почек
МЧ-БИА	Мультичастотный биоэлектрический импедансный анализ
MGP	Матриксный Gla-протеин
ПГД/ХГД	Поддерживающий гемодиализ (хронический гемодиализ)
УПГД	Уравнение поддерживающего гемодиализа
ИМ	Инфаркт миокарда
MIS	Malnutrition Inflammation Score – Шкала оценки недостаточности питания и воспаления
MNA	Mini Nutrition Assessment – Мини-шкала оценки питания
MNA-SF	Mini-Nutrition Assessment-Short Form – Мини-шкала оценки питания, краткая форма
НТ	Нутритивная терапия
MST	Malnutrition Screening Tool – Метод скрининга недостаточности питания
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool – Универсальный метод скрининга недостаточности питания
NAM	National Academy of Medicine – Национальная академия медицины
ЗАК	Заменимые аминокислоты
NEAP	Net endogenous acid production – Суммарная эндогенная продукция кислот (кислотная нагрузка пищи)
NF-KB	Ядерный фактор каппа-В
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey – Национальная программа исследования здоровья и питания
NIS	Nutrition Impact Symptoms – Шкала оценки симптомов, на которые влияет питание
NKF	National Kidney Foundation – Национальный Почечный Фонд
NPV	Negative predictive value – Отрицательная прогностическая значимость
не РКИ	Нерандомизированное контролируемое исследование
nPCR	Нормализованная скорость катаболизма белка
nPNA	Нормализованный азот белков
Н/З	Не значимо
NST	Nutrition Screening Tool – Инструмент для нутритивного скрининга
ППС/ПЭП	Пероральные питательные смеси для перорального энтерального питания (ПЭП)
OШ (OR)	Отношение шансов (Odds ratio)
PCR	Protein catabolic rate – Скорость катаболизма белка
ПД	Перитонеальный диализ
БЭН	Белково-энергетическая недостаточность
PIVKA-II	Protein induced by vitamin K absence/antagonist-II – Белок, обусловленный отсутствием витамина К/антагониста-II
PNA	Protein nitrogen appearance – Азот белков или белковый эквивалент выведения азота
PNI	Protein Nutrition Index – Индекс белкового питания
PPV	Positive predictive value – Положительная прогностическая значимость
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses – Предпочтительные публикации для подготовки систематических обзоров и мета-анализов
ПТТ	Паратиреоидный гормон
QoL/КЖ	Качество жизни
ККК (Эр)	Красная кровяная клетка (эритроцит)
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
РНП	Рекомендуемая норма потребления
RDN	Registered dietitian nutritionist – Дипломированный диетолог-нутрициолог
REE	Resting energy expenditure – Энергозатраты в состоянии покоя
REIN	Ramipril Efficacy in Nephropathy – Эффективность рамиприла при нефропатии
R-NST	Метод для нутритивного скрининга при заболеваниях почек
ОР (RR)	Отношение рисков (Risk ratio)
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
САД	Систолическое артериальное давление
SD	Standard deviation – Стандартное отклонение
SGA/СГО	Subjective Global Assessment – Субъективная глобальная оценка
ТКС	Толщина кожной складки
SMD	Standardized mean difference – Стандартизованная разность средних
ОЖМ	Общая жировая масса
ОХ	Общий холестерин
ТГ	Триглицериды
ФНО-α	Фактор некроза опухоли-альфа
ППП	Полное парентеральное питание
ТКСТ	Толщина кожной складки над трицепсом
РБД	Растительно-белковая диета
VLPD	Very low-protein diet – строгая малобелковая диета (низкобелковая диета)
vs	по сравнению
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения

ПРЕДИСЛОВИЕ

Прошло 20 лет с тех пор, как Национальный почечный фонд (NKF) опубликовал первые Рекомендации по питанию для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности в рамках Инициативы по улучшению исходов заболеваний почек (KDOQI). С момента публикации первых рекомендаций по питанию лечение хронической болезни почек (ХБП) радикально изменилось. Данная редакция отражает множество изменений, связанных как с разработкой рекомендаций, так и с нутритивными аспектами лечения ХБП за данный период.

Можно отметить несколько новых моментов, имевших место при разработке *Клинических практических Рекомендаций по питанию при ХБП KDOQI: в редакции 2020 г.* Во-первых, данные Рекомендации были разработаны совместно с Академией питания и диетологии (далее Академия). Академия выступала в качестве Группы по сбору и анализу доказательств (ERT) для данных рекомендаций; эта группа ранее разработала руководство по ХБП в 2010 г., а также обширную библиотеку анализа доказательств по питанию. Группа по сбору и анализу доказательств сделала 2 всесторонних литературных обзора, в ходе которых было обнаружено более 15000 исследований, которые могли быть включены в данные Рекомендации. После тщательного анализа данных исследований ERT предоставила рабочей группе результаты проверки в систематизированной форме для последующей оценки и внесения в Рекомендации.

Во-вторых, доказательная база и положения Рекомендаций были оценены с использованием критериев Системы оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE), процесса изучения доказательств, которого не существовало, когда создавались рекомендации 2000 года. Критерии GRADE приняты большинством организаций, занимающихся разработкой рекомендаций на постоянной основе, и считаются самым современным методом оценки положений рекомендаций.

В-третьих, эти всесторонне переработанные Рекомендации были реорганизованы и разделены на 6 основных тем, а именно: оценка нутритивного статуса, лечебная нутритивная терапия, потребление белка и энергии, нутритивная поддержка, микронутриенты и электролиты. Такое распределение по группам должно облегчить практикующему врачу процесс поиска наилучших стандартов лечения с точки зрения определенных аспектов контроля питания у пациентов с ХБП. Ну и наконец, Рекомендации были расширены и теперь включают в себя рекомендации не только для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или прогрессирующей тяжелой ХБП, как это было представлено в рекомендациях 2000 года, но и для пациентов с ХБП 1-5 стадий, не получающих диализ, а также

пациентов с функционирующим трансплантатом почки. Таким образом, Рекомендации включают в себя всестороннюю оценку питания у всех групп взрослых пациентов с ХБП.

Активное внедрение в практику клинических рекомендаций является очень важной частью для максимального повышения их ценности. Мероприятия по внедрению будут включать в себя применение образовательных ресурсов и инструментов как для пациентов, так и для специалистов. Ресурсы для пациентов включают в себя National Kidney Diet Национального почечного фонда (разработан Советом NKF по питанию при заболеваниях почек и Группой Академии по клинической практике при заболеваниях почек), а также Нутриционный раздел направления Kidney Pathways Национального Почечного Фонда (NKF). Возможности для профессионального образования будут включать в себя сессии на профессиональных конференциях, онлайн-обучение, а также руководства для лекторов. Кроме того, в настоящий момент проводятся исследования, направленные на выявление препятствий и способствующих факторов, связанных с внедрением рекомендаций, а также на понимание их влияния на исходы.

Данный документ представляет собой результат 5-летней деятельности, в которую были вовлечены члены ERT и рабочей группы, а также общественной оценки, проводившейся рядом лиц и групп, включая Международное общество метаболизма и питания при заболеваниях почек. Национальный Почечный фонд и Академия глубоко признательны за работу, проведенную этими добровольцами, помогавшими при подготовке итоговой версии данных Рекомендаций. Мы хотели бы отдельно отметить работу председателей рабочей группы – Т. Альп Икизлера, а также Лилиан Купшари, за их неустанные усилия по руководству рабочей группой при разработке данной расширенной новой редакции. Именно приверженность и преданность этих добровольцев процессу KDOQI сделали возможным создание данного документа Рекомендаций.

Элисон Стейбер (Alison Steiber), PhD, RDN

Главный научный сотрудник, Академия

Майкл В. Рокко (Michael V. Rocco), MD, MSCE

Председатель, Национальный Почечный фонд,
KDOQI

ВВЕДЕНИЕ

Предпосылки и обоснование

При прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) потребности и усвоение различных питательных веществ в значительной степени меняются. Эти изменения неизбежно повышают риск нарушений питания и метаболизма у пациентов с заболеванием почек. Поэтому для оптимизации лечения пациентов с ХБП так важно понимать используемые принципы питания, доступные методы оценки нутритивного статуса, определить потребности в питательных веществах у конкретного пациента, а также то, как предотвратить или лечить потенциальные или имеющиеся дефициты и расстройства питания. Оригинальные клинические практические Рекомендации по питанию при ХБП Национального почечного фонда (NKF) – Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек (KDOQI) были опубликованы в 2000 г. и содержали подробную информацию, касающуюся данных принципов. С тех пор произошли существенные изменения в понимании патогенеза и в лечении пациентов с ХБП, особенно с точки зрения их метаболических и нутритивных особенностей. Цель данной новой редакции Клинических практических Рекомендаций KDOQI по питанию при ХБП 2020 г. заключается в предоставлении самой актуальной информации по данному вопросу для практикующих врачей и смежного медицинского персонала.

Рекомендации 2020 г. отличаются от предыдущей публикации во многих отношениях. В разработке принимали участие многочисленные группы, включая NKF, Академию питания и диетологии (Академия), а также Международное общество питания и метаболизма при заболеваниях почек (ISRNM), причем каждый участник вносил различный, но значимый и важный вклад. Спонсирование данной инициативы осуществлялось исключительно за счет ресурсов, предоставленных NKF и Академией. ISRNM обеспечивало интеллектуальную и научную поддержку на протяжении всего процесса. Члены рабочих групп были отобраны после рассмотрения поданных заявок, при этом особое внимание уделялось географическому распределению и разнообразию при окончательном выборе членов рабочей группы. Систематический анализ и оценка доказательств проводились Группой по сбору и анализу доказательств (ERT) Академии.

Положения новой редакции Рекомендаций сфокусированы на 6 основных областях: оценка нутритивного статуса, лечебная нутритивная терапия, потребление белка и энергии, нутритивная поддержка, микронутриенты и электролиты. Основной акцент в новой редакции Рекомендаций сделан на предоставление информации об управлении питанием, а не охвату всех возможных стратегий нутритивного вмешательства. Обоснованием того, что были выде-

лены области, требующие особого внимания, являлось то, что питание – это обширная тема, включающая множество компонентов пищевого рациона. Охватить каждый отдельный пищевой компонент невозможно, и мы понимаем, что рекомендации не охватывают конкретные области, которые могут иметь важное значение для многих пациентов и медицинского персонала. Члены рабочей группы посчитали, что эта долгожданная новая редакция должна быть более узконаправленной, а за ней могут последовать дополнительные рекомендации для других компонентов нутритивной терапии у пациентов с ХБП. Члены рабочей группы также понимали, что ХБП – это единый непрерывный процесс, и решили включить рекомендации для пациентов с ХБП 1-5 стадий, в том числе пациентов, получающих поддерживающий диализ, и реципиентов почечного трансплантата. В то же время, учитывая, что у пациентов с острым повреждением почек профиль питания и метаболизма существенно отличается, эти пациенты были исключены из обновленной редакции Рекомендаций. Кроме того, мы решили не включать в некоторые части данного документа рекомендации для пациентов с ХБП 1-2 стадий, в основном из-за отсутствия клинической значимости и ограниченности данных.

При интерпретации и применении обновленной редакции Клинических Рекомендаций по питанию при ХБП 2020 г. необходимо учитывать несколько важных моментов. В данной редакции отсутствуют рекомендации по определенным аспектам нутритивной терапии пациентов с ХБП, включающих, помимо прочего, ожирение, физические упражнения и анаболическую фармакотерапию. Мы надеемся, что данные вопросы, имеющие важное клиническое значение, будут рассмотрены в ближайшем будущем. Мы также хотели бы отметить, что в данных рекомендациях пациенты не стратифицированы по этническому или расовому признакам, которые могут иметь определенное значение. Мы надеемся, что исследователи и клиницисты самостоятельно сделают поправку на эту важную информацию для более индивидуальных и точных рекомендаций. Наконец, важно постоянно отслеживать результаты внедрения этих Рекомендаций. Эти данные крайне необходимы для дальнейшего уточнения и внесения поправок с целью обеспечения наилучшего лечения пациентов с ХБП.

Данные Рекомендации являются результатом более чем 5-летней работы, осуществлявшейся при значительном добровольном участии многих преданных делу людей. Мы надеемся, что этот документ будет действительно полезным, учитывая новые достижения в лечении пациентов с ХБП за последние два десятилетия. Мы также понимаем, что это динамичный процесс, и нам предстоит еще

многое сделать, особенно с учетом темпов прогресса в науке и технологиях, которые мы наблюдаем. Мы все же надеемся, что данные Рекомендации будут полезны нашим коллегам в их нынешнем формате, чтобы они могли использовать их наиболее эффективным способом для улучшения жизни людей с ХБП.

Процесс разработки Рекомендаций

В соответствии с Национальной Академией Медицины (NAM; прежнее название: Институт медицины [ИОМ]), «Клинические практические Рекомендации – это положения, которые включают в себя рекомендации, направленные на оптимизацию лечения пациентов и основанные на систематическом обзоре доказательств и оценке плюсов и минусов альтернативных вариантов лечения» [1(p4)]. В этой главе представлено описание процесса и методов, применяемых для проведения всесторонних систематических обзоров, а также то, как результаты этих систематических обзоров использовались при разработке Клинических Рекомендаций по питанию для пациентов с ХБП. Данные Рекомендации были разработаны в соответствии со Стандартами разработки достоверных клинических практических рекомендаций согласно концепции NAM.

Разработка данных Рекомендаций представляла собой совместный проект, осуществлявшийся при сотрудничестве NKF и Академии. Питание и его контроль являются неотъемлемыми аспектами лечения пациентов с заболеваниями почек. В связи с недавними разработками, опубликованными в литературе, касающимися лечения и оценки ХБП, Академия и NKF объединили свои усилия по слиянию, обновлению и расширению текущих рекомендаций по ХБП «2010 Evidence Analysis Library CKD» и рекомендаций по питанию KDOQI. Таким образом, цель данной инициативы заключается в предоставлении рекомендаций по нутритивной терапии для пациентов с ХБП с целью оценки, предотвращения и лечения белково-энергетической недостаточности, нарушений минерального и электролитного баланса, а также других сопутствующих метаболических изменений, связанных с ХБП.

Краткий обзор процесса разработки Рекомендаций

Разработка рекомендаций – это обстоятельный и комплексный процесс. Далее перечислены этапы разработки данных Рекомендаций (некоторые этапы происходили одновременно):

1. Выбор рабочей группы или экспертного совета, которые будут работать с ERT.
2. Ориентирование рабочей группы на 5-этапный процесс систематического обзора в Центре анализа доказательств Академии.
3. Разработка предмета исследования, критериев включения и исключения и подробного плана

поиска, а также выявление интересующих вмешательств и исходов.

4. Поиск в многочисленных базах данных в соответствии с разработанным планом
5. Скрининг резюме и полнотекстовых статей на основании ранее утвержденных критериев пригодности.
6. Извлечение данных и критическая оценка качества включенных исследований (риска необъективности исследований).
7. Обобщение доказательств в описательной форме (краткое изложение доказательств и подготовка заключения) и в форме таблиц. Оценка качества доказательств по каждому исходу и проведение оценки с использованием таблиц GRADE (Система оценки, разработки и изучения рекомендаций).
8. Разработка положений Рекомендаций на основании результатов систематического обзора и других имеющих важное значение аспектов, а также присвоение рекомендациям степени убедительности.
9. Подготовка текста руководства.
10. Проведение внутренней, внешней и общественной проверки рекомендаций.
11. Ответ на комментарии проверяющих и внесение изменений в рекомендации перед публикацией.

Процесс выбора рабочей группы

Процесс набора участников в рабочую группу осуществлялся Академией. Чтобы обеспечить надлежащий опыт и ограничить предвзятость, подкомитет по отбору рабочих групп Комитета по доказательной практике использовал прозрачный метод отбора членов рабочей группы. Через заинтересованные стороны было распространено открытое сообщение о наборе членов рабочей группы со ссылкой на онлайн-заявку для экспертов в области ХБП.

Заинтересованные кандидаты подписывали форму с раскрываемой информацией, форму подтверждения отсутствия конфликта интересов, а также предоставили биографические данные и личные заявления с указанием интереса и квалификации в данной области. После этого кандидаты оценивались комитетом по выбору рабочей группы на основании установленных критериев. Кандидаты, набравшие максимальную оценку, были предложены на роль председателя/сопредседателя рабочей группы. Всего для разработки данных Рекомендаций было отобрано 15 членов группы. Было назначено 2 сопредседателя, а в состав рабочей группы вошли врачи, дипломированные диетологи или нутрициологи, исследователи и методисты, имеющие опыт в области питания при заболеваниях почек. В соответствии с их опытом и навыками выбранные участники были распределены по соответствующим подтемам. Рабочая группа принимала участие во всех этапах процесса систематического обзора, включая

разработку поисковых вопросов, согласование критериев включения и исключения, разработку плана поиска, оценку доказательств, утверждение и рейтинг доказательств, а также разработку положений Рекомендаций. Все члены рабочей группы и ERT встречались дважды на двухдневных очных встречах, а также во время телеконференцией, проводимых каждый месяц в течение всего проекта.

Фокус Рекомендаций

Во время первой встречи рабочая группа определила содержание Рекомендаций. Сопредседатели разработали первый проект, который обсуждался и корректировался членами рабочей группы. Было определено, что Рекомендации сфокусируются на вопросах питания на всех стадиях ХБП у взрослых и охватят подтемы потребления макронутриентов, микронутриентов и электролитов при ХБП. Были предложены оценочные и интервенционные вопросы по данным подтемам. Выделены три рабочие группы, по 5 членов в каждой, а также назначен председатель для руководства каждой рабочей группой.

Процесс систематического обзора

При разработке данных Рекомендаций использовали методику проведения систематического обзора Академии. ERT разработала аналитическую основу, а члены рабочей группы доработали ее, чтобы помочь в разработке вопросов. Во время первой телеконференции и первой очной встречи рабочая группа разработала перечень вопросов, которые могли оказаться важными для врачей и пациентов (Таблица 1). Рабочая группа разработала основные критерии включения/исключения, перечисленные в Таблице 2.

Всесторонний поиск литературы проводился с использованием поисковых систем PubMed, MEDLINE, EMBASE и CINAHL. Первый поиск литературы проводился с целью обнаружения исследований, касающихся оценки нутриционного статуса, второй – поиска исследований, касающихся нутритивной терапии, с определением статей, в которых содержались данные по обоим темам. Критериями включения, по которым проводился поиск, являлись популяция взрослых пациентов с ХБП в возрасте 19 и более лет и диапазон публикаций с 1985 по 2016 гг. Поисковые запросы осуществлялись с использованием ключевых терминов, относящихся к методам оценки нутриционного статуса и нутритивной терапии у взрослых пациентов с ХБП.

Первый поиск литературы, касавшийся вопросов оценки нутриционного статуса, выявил 4857 потенциальных исследований. На рисунке 1 представлена схема PRISMA (Предпочтительные публикации для подготовки систематических обзоров и мета-анализов), иллюстрирующая процесс отбора исследований. Второй всесторонний поиск, с целью обнаружения ответов на все вопросы, относящиеся

к нутритивной терапии, в свою очередь выявил 11017 потенциальных исследований. На рисунке 2 представлена схема PRISMA, иллюстрирующая процесс отбора исследований по вопросам нутритивной терапии.

После завершения поиска был проведен систематический скрининг исследований на основе дополнительных априорных критериев включения/исключения. По вопросам нутритивной терапии рассматривались только РКИ с не менее 6 пациентами в каждой сравниваемой группе. Включенные исследования изучали представляющее интерес вмешательство (например, ограничение потребления белка, потребление фосфора, а также потребление натрия) по сравнению с отсутствием или минимальным вмешательством. По вопросам оценки нутриционного статуса использовались только исследования, в которых проверяли достоверность, надежность метода оценки по сравнению с референсным методом или его ценность как предиктора смертности.

Список названий и тезисы были независимо проверены и помечены для включения или исключения (вместе с обоснованием), а все разногласия устранялись при обсуждении с третьим проверяющим. После этого был осуществлен заказ на получение полного текста статей, соответствующих критериям включения, с последующей проверкой для включения: 225 исследований соответствовали критериям включения по вопросам нутритивной терапии, а 125 – по вопросам оценки нутриционного статуса. Кроме того, для обеспечения прозрачности был подготовлен перечень исключенных статей с обоснованием их исключения (доступен на интернет-сайте Центра анализа доказательных данных Академии).

Извлечение данных и оценка качества исследований

Из включенных статей с помощью стандартизированного онлайн-инструмента извлечения данных были извлечены соответствующие данные. Ключевая информация, извлеченная из каждого исследования, включала в себя информацию об авторе, год публикации, тип дизайна исследования, подробную информацию о лечении (тип терапии, продолжительность терапии, кто проводил терапию, условия и количество центров), подробную информацию об участниках (размер выборки, средний возраст, возрастной диапазон, пол, критерии включения и исключения в исследование, сопутствующие заболевания), информацию о вмешательстве (подробная информация о терапии, данные о группах сравнения и использовании лекарственных препаратов), информацию о результатах/исходах (указанные первичные и вторичные исходы и время регистрации исходов), а также другие детали, например, источник финансирования.

Все включенные исследования были подвергнуты критической оценке на предмет выявления риска

Таблица 1. Ключевые вопросы для сбора и анализа доказательств

Темы	Вопросы
Оценка: нутриционный статус	Какие комплексные нутриционные индексы следует использовать для оценки нутриционного статуса и/или белково-энергетической недостаточности у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие технические устройства и антропометрические показатели следует использовать для оценки состава тела у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие лабораторные показатели следует использовать для оценки нутриционного статуса у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Существуют ли доказательства в пользу применения силы сжатия кисти для оценки нутриционного статуса у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Оценка: макронутриенты	Какие методы следует использовать для оценки потребления энергии и белка с пищей у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие методы следует использовать для оценки потребностей в калориях и белке у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Оценка: микронутриенты	Какие методы следует использовать для оценки потребления микронутриентов у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие методы следует использовать для оценки потребностей в микронутриентах у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие методы следует использовать для оценки статуса микронутриентов у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Оценка: электролиты	Какие методы следует использовать для оценки потребления электролитов с пищей у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие методы следует использовать для оценки потребностей в электролитах у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Какие методы следует использовать для оценки электролитного статуса у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Нутритивная терапия	Каково влияние нутритивной терапии, назначаемой дипломированным диетологом или специалистом такой же квалификации на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Макронутриенты: ограничение потребления белка и тип белка	Каково влияние ограничения потребления пищевого белка (в сочетании с применением кетоаналогов аминокислот или без них) на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
	Каково влияние потребляемого типа белков (животные или растительные) на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Макронутриенты: модели питания	Каково влияние специфических моделей питания на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Макронутриенты: применение омега-3 жирных кислот	Как влияет прием омега-3 жирных кислот на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Макронутриенты: пероральная нутритивная поддержка	Как влияет применение пероральных питательных смесей на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Макронутриенты: нутритивная поддержка через диализат	Как влияет применение нутритивной поддержки в составе диализного раствора на исходы у взрослых?
Макронутриенты: интрадиализное парентеральное питание (ИДПП)	Как влияет нутритивная поддержка через интрадиализное парентеральное питание (ИДПП) на исходы у взрослых пациентов?
Микронутриенты: вопросы нутритивной терапии	Как влияет потребление микронутриентов (витамины группы В; витамины С, D, Е и К; селен и цинк) на исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?
Электролиты: вопросы нутритивной терапии	Как влияет потребление с пищей (кислотно-щелочных продуктов, кальция, фосфора, калия, магния и натрия) на биомаркеры (электролитов) и другие клинические исходы у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д, пациентов, не получающих диализ, и пациентов после трансплантации?

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек; ИДПП – интрадиализное парентеральное питание; БЭН – белково-энергетическая недостаточность.

Таблица 2. Критерии включения/исключения в обзор и анализ доказательств

Критерии включения		Критерии исключения
Поисковые вопросы по оценке нутриционного статуса		
Возраст	Взрослые (возраст ≥ 18 лет)	Молодые люди в возрасте ≤ 18 лет, младенцы, дети и подростки
Условия	Стационарное или амбулаторное лечение	Другие условия, кроме стационарного или амбулаторного лечения
Состояние здоровья	ХБП любой стадии, нефротический синдром, поддерживающий ГД, постоянный ПД и трансплантация почки на различных стадиях ХБП, с дислипидемией и диабетом или без них; реципиенты трансплантата почки	рак или любое другое заболевание или тяжелое состояние в терминальной стадии
Проблемы/заболевания, связанные с питанием	ХБП	Нет
Предпочтения по дизайну исследований	- Диагностические, достоверные, надежные, прогностические исследования и/или корреляционные исследования - В исследование должен быть включен инструмент/метод для проведения сравнения	- Обзорная статья; мета-анализ (поиск подходящих обзорных статей будет производиться вручную) - Не научное/не поисковое исследование: стендовый доклад, комментарий, письмо к издателю, литература, не индексируемая в медицинских базах данных: технические отчеты государственных учреждений или научно-исследовательских групп, рабочие документы исследовательских групп или комитетов, официальные документы/экспертные доклады, научные доклады, тезисы, отчеты конференций или предварительные публикации.
Результаты/Исходы	- Оценивает достоверность, согласованность/сходимость и надежность инструмента скрининга. - Указывает ≥ 1 из следующих исходов: - Достоверность (например, построение [сходящегося, расходящегося] критерия [одновременно или прогностически]) - Надежность (например, межэкспертная и интраэкспертная) - Чувствительность/специфичность - Положительная и/или отрицательная прогностическая ценность - Сходимость/согласованность (K)	- Оценка достоверности, согласованности/сходимости и надежности инструмента скрининга отсутствует - Отсутствует информация даже как минимум по 1 из интересующих результатов - Инструменты, оцениваемые как предикторы таких исходов как заболеваемость и смертность
Доля выбывших из исследования	20% для исследований < 1 года и 30% для исследований продолжительностью > 1 года	$> 20\%$ для исследований продолжительностью < 1 года и $> 30\%$ для исследований продолжительностью > 1 года
Временной диапазон	1985 – декабрь 2016 г.	Исследования, опубликованные до 1985 г.
Авторство	- Если автор включен более чем в одну основную исследовательскую/научную статью, аналогичную по содержанию, будет принят самый последний обзор или статья, а более ранние версии будут отклонены. - Если автор включен более чем в 1 обзорную статью или основную исследовательскую/научную статью, а их содержание различается, могут быть приняты оба обзора.	Исследования одного и того же автора, аналогичные по содержанию
Язык	Ограничен статьями на английском языке	Любые другие языки, кроме английского.
Участники	Клинические исследования (у человека)	Исследования на животных
Публикации	Публикации в рецензируемых научных журналах	Публикации в рецензируемых научных журналах отсутствуют
Поисковые вопросы по нутритивной терапии		
Возраст	Взрослые (возраст ≥ 18 лет)	Молодые люди в возрасте ≤ 18 лет, младенцы, дети и подростки
Условия	Стационарное или амбулаторное лечение	Любые другие условия, кроме стационарного или амбулаторного лечения
Состояние здоровья	ХБП любой стадии, нефротический синдром, поддерживающий ГД, длительный ПД и трансплантация почки на различных стадиях ХБП, с дислипидемией и диабетом или без них; получатели трансплантата почки	Рак или любое другое заболевание или серьезное состояние в терминальной стадии

Таблица 2 (продолжение). Критерии включения/исключения в обзор и анализ доказательств

	Критерии включения	Критерии исключения
Проблемы/заболевания, связанные с питанием	ХБП	Нет
Предпочтения по дизайну исследований	РКИ (рандомизированные контролируемые исследования) или клинические контролируемые исследования	- Наблюдательные исследования - Обзорная статья; мета-анализ (поиск подходящих обзорных статей будет производиться вручную) - На научное/не поисковое исследование: стендовый доклад, комментарий, письмо к издателю, литература, не индексируемая в медицинских базах данных: технические отчеты государственных учреждений или научно-исследовательских групп, рабочие документы исследовательских групп или комитетов, официальные документы/экспертные доклады, научные доклады, тезисы, отчеты конференций или предварительные публикации.
Результаты/Исходы	Смертность; заместительная почечная терапия; качество жизни; исходы, связанные с нутритивным статусом; исходы, связанные с диетой; исходы, связанные с воспалением; антропометрические параметры, биомаркеры микронутриентов; биомаркеры электролитов, прогрессирование ХБП; исходы, связанные с сопутствующими заболеваниями (липидный профиль, артериальное давление)	Отсутствует информация даже как минимум по 1 из интересующих результатов
Размер исследуемых групп	Для контролируемых исследований – не менее 6 участников в каждой группе	<6 участников в каждой группе
Доля выбывших из исследования	20% для исследований продолжительностью <1 года и 30% для исследований продолжительностью >1 года	>20% для исследований продолжительностью <1 года и >30% для исследований продолжительностью >1 года
Временной диапазон	1985 – декабрь 2016 г.	Исследования, опубликованные до 1985 г.
Авторство	- Если автор включен более чем в одну основную исследовательскую/научную статью, аналогичную по содержанию, будет принят самый последний обзор или статья, а более ранние версии отклонены. - Если автор включен более чем в 1 обзорную статью или основную исследовательскую/научную статью, а их содержание различается, могут быть приняты оба обзора.	Исследования одного и того же автора, аналогичные по содержанию
Язык	Ограничен статьями на английском языке	Любые другие языки, кроме английского.
Участники	Клинические исследования (у человека)	Исследования на животных
Публикации	Публикации в рецензируемых научных журналах	Публикации в рецензируемых научных журналах отсутствуют

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек; ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

систематической ошибки. Два независимых проверяющих проводили оценку качества исследований с помощью онлайн-инструмента Академии для оценки риска систематической ошибки – Контрольного списка критериев качества. Вопросы Контрольного списка критериев качества основаны на таких доменах как структура качества и риск систематической ошибки, определенных Кокрейновским Сотрудничеством (Cochrane Collaboration) и Агентством медицинских исследований и качества. Вопросы позволяют проанализировать систематическую ошибку выборки, систематическую ошибку проведения, систематическую ошибку обнаружения, систематическую ошибку, связанную с выбыванием участников, и систематическую ошибку при

указании результатов. Любые расхождения во мнении между двумя проверяющими разрешались посредством достижения консенсуса или обсуждения с третьим проверяющим.

Синтез данных и оценка доказательств

Описательный синтез доказательств проводился для всех выявленных исходов, по которым имелись исследования, включенные в анализ. По возможности проводили мета-анализ с использованием модели случайных эффектов. Для непрерывных данных результаты представляли как среднюю разницу между группами лечения (вмешательство по сравнению с контролем/плацебо) с указанием 95% дове-



Рис. 1. Схема отбора исследований по вопросам, касающимся оценки нутриционного статуса.

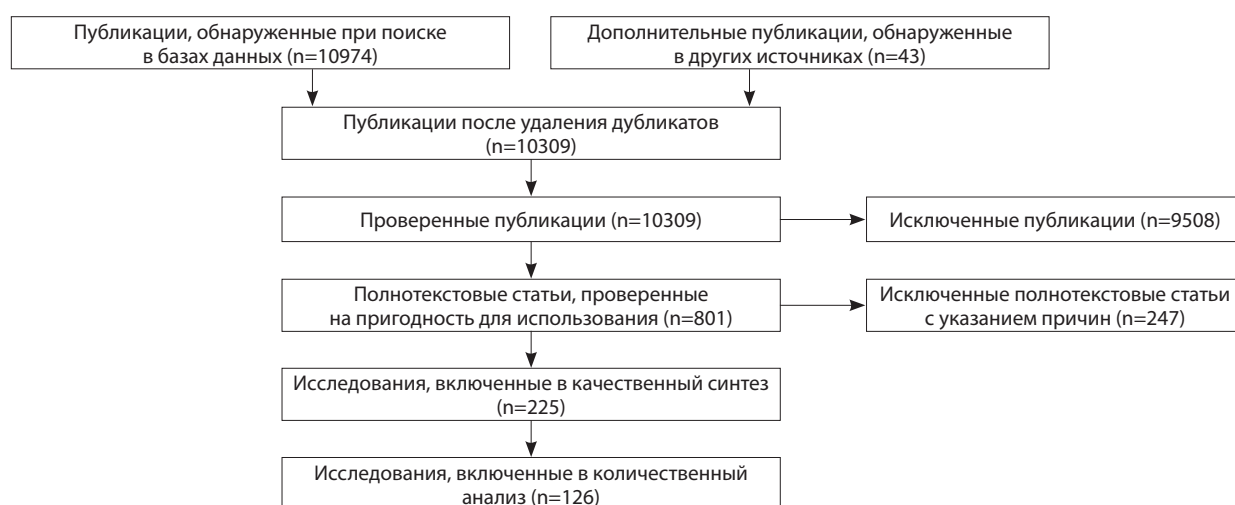


Рис. 2. Схема отбора исследований по вопросам нутритивной терапии.

рительного интервала (ДИ) или стандартизированной разности средних (SMD). Дихотомические исходы представляли как отношение шансов (OR) или отношение рисков (RR) с указанием 95% доверительного интервала. Для определения степени гетерогенности рассчитанной величины эффекта использовали критерий I^2 , при этом 25%, 50% и 75%, соответственно, рассматривались как низкая, умеренная и высокая степень гетерогенности. По мере необходимости для управления клинической гетерогенностью проводили анализ подгрупп.

После завершения экстракции данных и синтеза данных группа по сбору и анализу доказательств (ERT) представила результаты систематического обзора в 3 форматах для рабочей группы для проверки, редактирования и утверждения:

1. Обзор доказательств: для каждого изучаемого вопроса в систематическом обзоре было подготовлено краткое описание всех включенных исследований для каждого выявленного исхода. Для каждого предложенного вопроса/исхода было

подготовлено заключение. Заключение – это четкий и простой ответ по существу на предложенный вопрос.

2. Характеристики исследования содержали информацию о характере исследования, размерах выборки, популяции, подробную информацию о вмешательстве, а также качестве каждого включенного исследования (см. Таблица S1-S28).
3. Качество доказательств (сила доказательств): Каждому заключению была присвоена степень по GRADE [2], отражающая качество исследований, несогласованность результатов, неточность, косвенность доказательств и предвзятость публикации. С использованием данного метода доказательствам для каждого представляющего интерес исхода была присвоена степень А (высокая), В (умеренная), С (низкая) или D (очень низкая). Была сформирована таблица с указанием степеней/оценок GRADE, отражающая получение оценки/степени для каждого представляющего интерес исхода.

Разработка Рекомендаций

Члены рабочей группы разработали комплексные рекомендации по нутритивной терапии для взрослых пациентов с ХБП. Во время этой фазы роль членов рабочей группы заключалась в том, чтобы преобразовать имеющиеся доказательства в формулировки или положения, которые должны были быть четкими, краткими и легко применимыми практикующими врачами. При разработке рекомендаций рабочая группа и группа по сбору и анализу доказательств (ERT) использовали метод GRADE. Метод GRADE включает в себя 2 основных компонента: оценка качества доказательств (описывалась выше) и оценка силы/убедительности рекомендаций. Степень/оценка доказательства приводится в конце формулировки рекомендаций (например, А, В, С или D) и отражает достоверность оцениваемых эффектов (Таблица 3) [3]. Второй компонент – это оценка силы утверждения рекомендаций. Эта оценка отражает степень, в которой можно быть уверенным в том, что желательный эффект вмешательства перевешивает нежелательные эффекты. Оценке силы/убедительности рекомендаций можно присвоить Уровень 1 или Уровень 2. В Таблице 4 показано применение каждого из уровней для практикующих врачей, врачей клиницистов и руководящих лиц. В рекомендациях 1 уровня используется терминология «Мы рекомендуем», что означает, что данный курс действий может применяться у большинства людей, и что практикующие врачи могут быть уверены в том, что применение данной рекомендации принесет больше пользы, чем вреда. Рекомендации 2 уровня используют терминологию «Мы предлагаем».

Таблица 3. Качество уровней доказательств

Уровень	Описание
Высокий (А)	Мы глубоко уверены в том, что реальный эффект почти полностью совпадет с оценкой эффекта
Умеренный (В)	Мы умеренно уверены в оценке эффекта: реальный эффект скорее всего будет близок к оценке эффекта, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него
Низкий (С)	Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: реальный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта
Крайне низкий (D)	Мы не уверены в оценке эффекта: реальный эффект, вероятно, может существенно отличаться от оценки эффекта

Таблица ©2013 GRADE Working Group; из руководства GRADE [3]; приводится с разрешения правообладателя.

При присвоении уровня убедительности рекомендациям учитывается ряд факторов, кроме качества доказательства, включая ценности и предпочтения пациента, качество доказательства, пользу и вред, затраты/ресурсы, необходимые для применения рекомендации, применимость, осуществимость и обеспечение равенства в вопросах здравоохранения. Кроме рекомендаций, основанных на доказательствах, в определенных сценариях были разработаны положения, основанные на «мнении». Данные формулировки были разработаны, когда доказательств было недостаточно или когда доказательства были слишком низкого качества для составления классифицированной рекомендации, но рабочая группа посчитала, что будет важно предложить некоторые рекомендации для пациентов и практикующих

Таблица 4. Значение "Сильных" и "Слабых" рекомендаций для различных пользователей Рекомендаций

	Сильные рекомендации (уровень 1 = «Мы рекомендуем»)	Слабые рекомендации (уровень 2 = «Мы предлагаем»)
Для пациентов	Подавляющее большинство пациентов, оказавшись в подобной ситуации предпочтут следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть отвергнет этот путь	Большинство пациентов, оказавшись в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь
Для лечащих врачей	Подавляющему большинству пациентов следует назначить рекомендуемый курс действий. Соблюдение данной рекомендации руководства может использоваться как критерий качества или показатель эффективности. Вспомогательные средства для принятия решений вряд ли понадобятся, чтобы помочь пациентам принять решения, соответствующие их ценностям и предпочтениям.	Следует понимать, что для разных пациентов будут подходить разные варианты, и что вы должны помочь каждому пациенту прийти к решению о лечении, соответствующему его или ее ценностям и предпочтениям. Можно использовать вспомогательные средства для принятия решений, так как они помогают пациентам принимать решения, соответствующие их ценностям и предпочтениям. Врачи должны понимать, что им может потребоваться больше времени при работе с пациентами в ходе принятия решения.
Для руководства	Рекомендация может быть адаптирована в качестве стандарта лечения в большинстве клинических ситуаций, включая использование для показателей эффективности	Рекомендации потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве стандарта лечения. Кроме того, в различных регионах стандарты лечения будут с большей долей вероятности отличаться. Показатели эффективности должны быть сосредоточены на том факте, что было проведено надлежащее обсуждение вариантов лечения.

Источник: Воспроизведено с разрешения из справочника GRADE [3].

врачей. Данные рекомендации не были распределены по уровням и обычно ссылаются на общую или рутинную практику.

Когда был готов полный проект Рекомендаций, он был многократно проверен и отредактирован всеми членами рабочей группы и ERT. Рабочая группа принимала участие в финальном слепом голосовании по формулировкам рекомендаций, и для утверждения и включения каждой формулировки в окончательный текст рекомендаций требовалось, чтобы рекомендация была утверждена и одобрена большинством голосов.

Проект отчета с обоснованием

После того, как формулировки и положения рекомендаций были разработаны, члены рабочей группы подготовили проект текста Рекомендаций, который содержал вспомогательные материалы по каждой теме, включая аргументацию, доказательную базу (краткий обзор доказательств), специальные обсуждения, рекомендации по применению и внедрению, риски и вред, затраты и необходимость будущих исследований. В данных разделах члены рабочей группы также ссылались на дополнительные литературные источники, имеющие важное значение для соответствующей темы, включая обсуждение исследований, опубликованных после завершения периода, за который осуществлялся поиск данных, а также другие систематические обзоры по данной теме.

Экспертная оценка

После разработки данных Рекомендаций была проведена их систематическая экспертная оценка. Первая фаза оценки заключалась в проведении внутренней проверки руководством KDOQI, а также Экспертным Советом NKF. Замечания, сделанные в ходе данной внутренней оценки, были проверены и при необходимости включены в руководство. Вторая фаза оценки представляла собой внешнюю проверку, проводимую 12 экспертами в данной области. Для оценки качества формулировок руководства использовали инструмент AGREE II (Анализ рекомендаций для исследований и оценок). Третья фаза представляла собой открытую фазу общественной оценки. Комментарии рецензентов на всех фазах были собраны сотрудниками и отправлены членам рабочей группы для обсуждения и возможного редактирования. Председатели рабочей группы координировали окончательную редакцию документа с рекомендациями на основе комментариев, полученных в ходе экспертной оценки.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПОЛОЖЕНИЙ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рекомендация №1: Оценка нутриционного статуса

1.0 Положения, касающиеся стандартных методов ведения пациента

Рутинный скрининг нутриционного статуса

1.0.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно проведения рутинного скрининга нутриционного статуса не реже двух раз в году с целью выявления лиц, относящихся к группе риска белково-энергетической недостаточности (БЭН) (МНЕНИЕ).

Методы скрининга нутриционного статуса

1.0.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации недостаточно оснований для предпочтения одного метода перед другими для выявления лиц с риском развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) (2D).

Рутинная оценка нутриционного статуса

1.0.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации проводил всестороннюю оценку нутриционного статуса (включающую, но не ограничивающуюся сведениями об аппетите, анамнезе пищевого рациона, весе тела и индексе массы тела, биохимических данных, антропометрических показателях и данных физикального осмотра, связанных с питанием) по крайней мере в течение первых 90 дней после начала диализа, ежегодно или по показаниям на основании результатов нутриционного скрининга или направления от врача (МНЕНИЕ).

1.1 Положения, касающиеся технических устройств и антропометрических показателей, используемых для оценки состава тела

Биоэлектрический импеданс у пациентов на поддерживающем гемодиализе (ПГД)

1.1.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПГД мы предлагаем использовать для оценки состава тела биоимпеданс и, предпочтительно по возможности – мультичастотный биоэлектрический импеданс (МЧ-БИИ). В идеале оценку биоимпеданса следует проводить не ранее чем через 30 минут или более после окончания сеанса гемодиализа, чтобы дожидаться перераспределения жидкостей в организме (2C).

Биоэлектрический импеданс у пациентов с ХБП, не получающих диализ, либо на перитонеальном диализе (ПД)

1.1.2 У взрослых с ХБП стадии 1-5 или ХБП 5Д на ПД недостаточно доказательств в пользу предложения использовать биоэлектрический импеданс для оценки состава тела (2D).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) для оценки состава тела

1.1.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации по возможности целесообразно будет использовать ДРА, поскольку данная процедура остается золотым стандартом для оценки состава тела несмотря на то, что на нее влияет степень гидратации (МНЕНИЕ).

Состав тела и масса тела/ИМТ

1.1.4 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации целесообразно оценивать состав тела в комбинации с массой тела/ИМТ во время первого визита и периодически контролировать нутритивный статус в дальнейшем (МНЕНИЕ)

Частота проведения оценки массы тела/ИМТ и состава тела

1.1.5 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации, клинически стабильных, целесообразно измерять массу тела и ИМТ и контролировать изменение массы тела/ИМТ и состава тела по мере необходимости (МНЕНИЕ):

- не реже один раз в месяц у пациентов на ПГД и ПД
- не реже одного раза в 3 месяца у пациентов с ХБП 4-5 стадии или после трансплантации
- не реже одного раза в 6 месяцев у пациентов с ХБП 1-3 стадии

Оценка массы тела

1.1.6 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5 Д или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации или лечащий врач использовал клиническую оценку при выборе подходящего метода измерения массы тела (например, фактическая масса тела; динамика изменений массы тела; серийные измерения массы тела; коррекция на предполагаемое влияние отеков, асцита или поликистозных органов) из-за отсутствия стандартных референсных норм (МНЕНИЕ).

ИМТ как предиктор смертности

- 1.1.7 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПД мы предлагаем, что недостаточная масса тела (согласно ИМТ) может использоваться как предиктор повышенной смертности (2С).
- 1.1.8 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ХГД мы предлагаем, что избыточная масса тела или ожирение (согласно ИМТ) может использоваться как предиктор более низкой смертности, в то время как пониженная масса тела или морбидное ожирение (согласно ИМТ) может использоваться как предиктор повышенной смертности (2В).
- 1.1.9 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5 целесообразно рассматривать недостаточную массу тела (согласно ИМТ), в качестве предиктора повышенной смертности, при этом риск смерти, связанный с избыточной массой или состоянием ожирения (согласно ИМТ), неясен (МНЕНИЕ).
- 1.1.10 У взрослых пациентов с ХБП после трансплантации целесообразно рассматривать недостаточную массу тела и избыточную массу тела или состояние ожирения (согласно ИМТ) в качестве предиктора повышенной смертности (МНЕНИЕ).

ИМТ и БЭН (белково-энергетическая недостаточность)

- 1.1.11 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации одного ИМТ недостаточно для диагностирования БЭН, за исключением случаев крайне низких значений ИМТ ($<18 \text{ кг/м}^2$) (МНЕНИЕ).

Толщина кожных складок

- 1.1.12 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д (1В) или после трансплантации (МНЕНИЕ) в отсутствии отеков мы предлагаем использовать измерение толщины кожных складок для оценки жировой массы.

Окружность талии

- 1.1.13 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д мы предлагаем использовать окружность талии для оценки степени абдоминального ожирения, но надежность данного метода при оценке изменений в динамике низкая (2С).

Индекс конуса (отношение окружности талии к окружности бедер)

- 1.1.14 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ХГД мы предлагаем использовать индекс конуса для оценки нутриционного статуса (МНЕНИЕ), а также в качестве предиктора смертности (2С).

Кинетика креатинина

- 1.1.15 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д мы предлагаем использовать кинетику креатинина для оценки мышечной массы, хотя очень высокий и очень низкий уровень употребления мяса и/или креатина могут влиять на точность данного показателя (2С).

1.2 Положения, касающиеся оценки лабораторных показателей

Измерение уровней отдельных биомаркеров

- 1.2.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации можно рассматривать такие биомаркеры как нормализованная скорость катаболизма белка (nPCR, нСКБ), сывороточный альбумин и/или сывороточный преальбумин (при доступности) в качестве дополнительных методов оценки нутриционного статуса. Однако их не следует интерпретировать изолированно для оценки нутриционного статуса, так как они подвержены влиянию факторов, не связанных с питанием (МНЕНИЕ).

Уровни сывороточного альбумина

- 1.2.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ХГД сывороточный альбумин можно использовать в качестве предиктора госпитализации и смертности, при этом более низкие уровни связаны с более высоким риском (1А).

1.3 Положения, касающиеся силы сжатия кисти

- 1.3.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д мы предлагаем использовать силу сжатия кисти в качестве индикатора белково-энергетической недостаточности и функционального статуса при наличии исходных данных (предшествующие измерения) для сравнения (2В).

1.4 Положения, касающиеся методов оценки потребностей в энергии

Оценка энергозатрат в состоянии покоя

- 1.4.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации по возможности и при наличии показаний целесообразно использовать метод непрямой калориметрии для оценки энергозатрат в состоянии покоя, поскольку данный метод остаётся золотым стандартом для определения энергозатрат в состоянии покоя (МНЕНИЕ).

Формулы для расчета энергозатрат в состоянии покоя

- 1.4.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д, метаболически стабильных, в отсутствие возможности применения метода непрямой калориметрии мы предлагаем использовать специфические уравнения, прогнозирующие энергозатраты при определенных заболеваниях и в состоянии покоя, поскольку они учитывают факторы, которые могут влиять на скорость метаболизма в данной популяции (2С).

1.5 Положения, касающиеся комплексных нутриционных индексов

7-балльная Субъективная глобальная оценка (SGO/SGA)

1.5.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д мы рекомендуем использовать 7-балльную Субъективную Глобальную Оценку (СГО) в качестве надежного и достоверного метода для оценки нутриционного статуса (1В).

Шкала недостаточности питания-воспаления (MIS)

1.5.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПГД или после трансплантации для оценки нутритивного статуса можно использовать Шкалу недостаточности питания-воспаления MIS (Malnutrition Inflammation Score) (2С).

1.6 Положения, касающиеся инструментов/методов, используемых для оценки потребления белка и калорий

Аспекты, учитываемые при оценке пищевого рациона

1.6.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно оценивать факторы помимо пищевого рациона (например, прием лекарственных препаратов, уровень образования, вероисповедание, менталитет, стереотипы поведения, доступность продуктов, наличие депрессии, когнитивные функции) для эффективного планирования нутритивной терапии (МНЕНИЕ)

3х-дневный пищевой дневник для оценки пищевого рациона

1.6.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д мы предлагаем использовать 3-дневный пищевой дневник, заполняемый как в дни проведения диализа, так и в дни, в которые диализ не проводится (если применимо) в качестве предпочтительного метода оценки пищевого рациона (2С).

Альтернативные методы оценки пищевого рациона

1.6.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5 (МНЕНИЕ) или ХБП стадии 5Д (2D), в качестве альтернативных методов оценки потребления белка и калорий можно использовать 24-часовой пищевой дневник, опросник частоты потребления различных пищевых продуктов, а также nPCR (нСКБ) (2D).

Рекомендация №2: Нутритивная терапия/Лечебное питание

2.0 Положения, касающиеся проведения нутритивной терапии (НТ)

НТ, направленная на улучшение исходов заболевания

2.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д мы рекомендуем проведение нутритивной терапии дипломированным диетологом или нутрициологом либо другим специалистом такой же квалификации, в тесном сотрудничестве с лечащим врачом или другим медицинским работником (медсестрой или фельдшером). Целью данной терапии является оптимизация нутриционного статуса, а также минимизация рисков, связанных с сопутствующими заболеваниями, изменением метаболизма на фоне прогрессирования заболевания почек (1С) и нежелательных клинических исходов (МНЕНИЕ).

Содержание нутритивной терапии

2.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации целесообразно назначение нутритивной терапии, подобранной с учетом индивидуальных потребностей, нутриционного статуса и сопутствующих заболеваний (МНЕНИЕ).

Мониторинг и оценка нутритивной терапии

2.1.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации дипломированным диетологом или другим специалистом такой же квалификации целесообразно оценивать и мониторировать аппетит, пищевой рацион, изменения веса, биохимические и антропометрические показатели, а также физикальные данные, связанные с питанием, с целью оценки эффективности нутритивной терапии (МНЕНИЕ).

Рекомендация №3: Потребление белка и энергии

3.0 Положения, касающиеся количества потребления белка

Ограничение белка у пациентов с ХБП, не получающих диализ и без диабета

3.0.1 Взрослым пациентам с ХБП 3-5 стадии, метаболически стабильным, мы рекомендуем под тщательным клиническим наблюдением ограничить потребление белка, с применением кетоаналогов аминокислот или без, с целью снижения риска развития терминальной стадии болезни почек (ТХБП)/летального исхода (1А) и улучшения качества жизни (КЖ/QoL) (2С):

- малобелковая диета, обеспечивающая 0,55-0,60 г белка/кг массы тела в день или
- строгая малобелковая диета, обеспечивающая 0,28-0,43 г белка/кг массы тела в день в сочетании с применением кетоаналогов аминокислот с целью обеспечения потребности в белке (0,55-0,60 г/кг массы тела в день).

Ограничение белка у пациентов с ХБП, не получающих диализ, с диабетом

3.0.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5, с диабетом, целесообразно назначить под тщательным клиническим наблюдением потребление белка в количестве 0,6-0,8 г/кг массы тела в день для поддержания стабильного нутриционного статуса и оптимизации контроля гликемии (*МНЕНИЕ*).

Потребление белка у пациентов без диабета на ХГД и ПД

3.0.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ХГД (1С) или ПД (МНЕНИЕ), метаболически стабильным, мы рекомендуем назначить потребление белка в количестве 1,0-1,2 г/кг массы тела в день для поддержания стабильного нутриционного статуса.

Потребление белка у пациентов с диабетом на поддерживающем гемодиализе и перитонеальном диализе

3.0.4 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д и сахарным диабетом целесообразно назначить потребление белка в количестве 1,0-1,2 г/кг массы тела в день для поддержания стабильного нутриционного статуса. Для пациентов с риском гипер- и/или гипогликемии можно рассмотреть более высокие уровни потребления белка для поддержания контроля гликемии (*МНЕНИЕ*).

3.1 Положения, касающиеся потребления энергии

3.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д (1С) или после трансплантации (МНЕНИЕ), метаболически стабильным, мы рекомендуем назначить потребление энергии из расчета 25-35 ккал/кг массы тела в день с учетом возраста, пола, уровня физической активности, состава тела, целевой массы тела, стадии ХБП, сопутствующих заболеваний или наличия воспаления с целью поддержания нормального нутриционного статуса.

3.2 Положения, касающиеся типа белка

3.2.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д (1В) или после трансплантации (МНЕНИЕ), недостаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать конкретный тип белка (растительный или животный) с точки зрения его влияния на нутриционный статус, уровни кальция или фосфора или липидный профиль крови.

3.3 Положения, касающиеся модели питания

Средиземноморская диета

3.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5, не получающих диализ, или после трансплантации, с дислипидемией или без, мы предлагаем назначение Средиземноморской диеты, которая может улучшить липидный профиль (2С).

Фрукты и овощи

3.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-4 мы предлагаем назначение повышенного потребления фруктов и овощей, которое может снизить вес, артериальное давление и суммарную кислотную нагрузку (NEAP) (2С).

Рекомендация №4: Нутритивная поддержка

4.1 Положения, касающиеся пероральной, энтеральной и интрадиализной парентеральной нутритивной поддержки

Пероральное энтеральное питание (белково-энергетические питательные смеси)

4.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д (2Д) или после трансплантации (МНЕНИЕ) с риском развития или с уже развившейся белково-энергетической недостаточностью, мы предлагаем как минимум 3-месячный пробный курс пероральных питательных смесей для улучшения нутриционного статуса, если только диетические консультации не позволяют достичь достаточного потребления белка и энергии в соответствии с нутритивными потребностями.

Энтеральное зондовое питание

4.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д с хроническим недостаточным потреблением белка и энергии, и чьи потребности в белке и энергии не могут быть восполнены по результатам консультирования с диетологом и назначением пероральных питательных смесей, целесообразно рассмотреть пробное назначение энтерального зондового питания (*МНЕНИЕ*).

Полное парентеральное питание (ППП) и интрадиализное парентеральное питание (ИДПП)

4.1.3 Взрослым пациентам с ХБП и белково-энергетической недостаточностью мы предлагаем пробное назначение полного парентерального питания (ППП) для пациентов с ХБП стадии 1-5 (2С) и интрадиализного парентерального питания (ИДПП) для пациентов с ХБП стадии 5Д на ПГД (2С) для улучшения и поддержания нутриционного статуса, если потребность в питательных веществах не может быть восполнена посредством перорального и зондового энтерального их введения.

4.2 Положения, касающиеся нутритивной поддержки через диализат

Белково-энергетическая поддержка через диализат

4.2.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПД с белково-энергетической недостаточностью мы предлагаем не заменять традиционный декстрозный диализат аминокислотным диализатом в качестве основной стратегии по улучшению нутриционного статуса. Однако, если потребность в питательных элементах не может быть восполнена посредством перорального и энтерального их введения, целесообразно рассмотреть возможность пробного назначения аминокислотного диализата для улучшения и поддержания нутриционного статуса (**МНЕНИЕ**).

4.3 Положения, касающиеся длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ омега-3 ПНЖК)

ДЦ омега-3 ПНЖК для снижения смертности и сердечно-сосудистых заболеваний

4.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПГД или после трансплантации мы предлагаем не назначать рутинно ДЦ омега-3 ПНЖК, включая полученные из рыбьего жира или из льняного или других масел, для снижения риска смертности (2C) или сердечно-сосудистых событий (2B).

4.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПД нецелесообразно рутинно назначать ДЦ омега-3 ПНЖК, включая полученные из рыбьего жира или из льняного или других масел, для снижения риска смертности или сердечно-сосудистых событий (**МНЕНИЕ**).

ДЦ омега-3 ПНЖК для улучшения липидного профиля

4.3.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПГД мы предлагаем назначать ДЦ омега-3 ПНЖК в дозе 1,3-4 г/день для снижения уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП (2C) и повышения уровней ЛПВП (2D).

4.3.4 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПД целесообразно рассмотреть возможность назначения ДЦ омега-3 ПНЖК в дозе 1,3-4 г/день для улучшения липидного профиля (**МНЕНИЕ**).

4.3.5 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5 мы предлагаем назначать ДЦ омега-3 ПНЖК в дозе ~2 г/день для снижения уровней триглицеридов в сыворотке (2C).

ДЦ омега-3 ПНЖК для улучшения проходимости артериовенозного (А-В) сосудистого протеза или фистулы

4.3.6 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПГД мы предлагаем не назначать рутинно рыбий жир для улучшения проходимости А-В сосудистых протезов (2B) или фистул (2A).

ДЦ омега-3 ПНЖК для выживания почечного трансплантата

4.3.7 Взрослым пациентам с ХБП после трансплантации мы предлагаем не назначать рутинно ДЦ омега-3 для снижения числа случаев отторжения или улучшения выживаемости трансплантата (2D).

Рекомендация №5: Микронутриенты

5.0 Положения, касающиеся общих рекомендаций

Микронутриенты в пищевом рационе

5.0.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации предлагал им диету, с содержанием всех необходимых витаминов и минералов, соответствующим рекомендованной норме потребления (РНП) (**МНЕНИЕ**).

Оценка содержания микронутриентов в диете и их восполнение

5.0.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации в тесном сотрудничестве с лечащим врачом или фельдшером периодически проводил оценку потребления витаминов с пищей и рассматривал назначение мультивитаминных препаратов для лиц с неадекватным потреблением витаминов (**МНЕНИЕ**).

Восполнение микронутриентов у диализных больных

5.0.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д с неадекватным рационом в течение длительных периодов времени, целесообразно назначить комплекс мультивитаминов, включая все водорастворимые витамины, а также незаменимые микроэлементы, для профилактики или лечения дефицита микронутриентов (**МНЕНИЕ**).

5.1 Положения, касающиеся фолиевой кислоты

Применение фолиевой кислоты при гипергомоцистеинемии

5.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации, с гипергомоцистеинемией, обусловленной болезнью почек, мы не рекомендуем рутинно назначать фолаты, с комплексом витаминов группы В или без, так как доказательства, демонстрирующие снижение частоты нежелательных сердечно-сосудистых исходов, отсутствуют (1A).

Применение фолиевой кислоты при её дефиците или недостаточности

5.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д (2В) или после трансплантации (МНЕНИЕ), мы предлагаем назначать фолаты, витамин В12 и/или комплекс витаминов группы В для коррекции дефицита/недостаточности фолатов или витамина В12, диагностированных на основании клинических признаков и симптомов (2В).

5.2 Положения, касающиеся витамина С

Применение витамина С

5.2.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации, относящимся к группе риска развития дефицита витамина С, целесообразно восполнить недостаток до рекомендованного потребления не менее 90 мг/день для мужчин и 75 мг/день для женщин (МНЕНИЕ).

5.3 Положения, касающиеся витамина D

Применение витамина D при его дефиците или недостаточности

5.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д (2С) или после трансплантации (МНЕНИЕ), мы предлагаем назначать витамин D в форме холекальциферола или эргокальциферола для коррекции дефицита/недостаточности 25-гидроксивитамина D (25(OH)D).

Назначение витамина D при протеинурии

5.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5 с нефротической протеинурией целесообразно назначить холекальциферол, эргокальциферол или другие безопасные и эффективные прекурсоры 25(OH)D (МНЕНИЕ).

5.4 Положение, касающееся витаминов А и Е

Применение и токсичность витаминов А и Е

5.4.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5 Д на ПГД или ХБП стадии 5Д на ПД нецелесообразно рутинное назначение витаминов А и Е из-за потенциальной токсичности. Однако, если назначение обосновано, следует быть осторожными и избегать чрезмерных доз, а также наблюдать пациентов для своевременного выявления токсичности (МНЕНИЕ).

5.5 Положение, касающееся витамина К

Антикоагулянтная терапия и применение витамина К

5.5.1 Для взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации целесообразно, чтобы пациентам, получающим антикоагулянтные препараты, ингибирующие витамин К (например, варфарин), не назначался витамин К (МНЕНИЕ).

5.6 Положение, касающееся микроэлементов – селен и цинк

Применение селена и цинка

5.6.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5 Д, мы предлагаем не назначать рутинно препараты селена или цинка, так как доказательств того, что они способствуют улучшению нутритивного, воспалительного или микронутриентного статуса, крайне мало (2С).

Рекомендация №6: Электролиты

6.1 Положения, касающиеся кислотной нагрузки

Диетический контроль суммарной эндогенной продукции кислот (NEAP)

6.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-4 мы предлагаем снижать суммарную эндогенную продукцию кислот (NEAP) за счет увеличенного употребления фруктов и овощей (2С), для того чтобы уменьшить скорость снижения остаточной функции почек.

Поддержание уровня бикарбонатов

6.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д мы рекомендуем снижать суммарную эндогенную продукцию кислот (NEAP) за счет увеличенного употребления бикарбоната или раствора лимонной кислоты/цитрата натрия (1С), чтобы уменьшить скорость снижения остаточной функции почек.

6.1.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д целесообразно поддерживать бикарбонат сыворотки на уровне 24-26 ммоль/л (МНЕНИЕ).

6.2 Положения, касающиеся кальция

Суммарное потребление кальция

6.2.1 Для взрослых пациентов с ХБП стадии 3-4, не принимающих активные аналоги витамина D, мы предлагаем, что суммарное потребление элементарного кальция должно составлять 800-1000 мг/день (включая кальций

в составе продуктов питания, препаратов, а также кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов) для поддержания нейтрального баланса кальция (2B).

- 6.2.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д целесообразно скорректировать уровень потребления кальция (включая кальций в составе продуктов питания, препаратов, а также кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов с учетом принимаемых одновременно аналогов витамина D и кальцимитетиков, чтобы избежать гиперкальциемии или перегрузки кальцием (МНЕНИЕ).

6.3 Положения, касающиеся фосфора

Количество фосфора в пищевом рационе

- 6.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д мы рекомендуем скорректировать потребление фосфора с пищей с целью поддержания уровней фосфатов в сыворотке в нормальном диапазоне (1B).

Источники фосфора в пищевом рационе

- 6.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5 Д или после трансплантации при принятии решения об ограничении фосфора целесообразно учитывать биодоступность фосфора в различных источниках (например, в животной, растительной пище, в составе пищевых добавок) (МНЕНИЕ).

Потребление фосфора при гипофосфатемии

- 6.3.3 Взрослым пациентам с ХБП после трансплантации при гипофосфатемии целесообразно назначить повышенное потребление фосфора (в составе диеты или добавок) для восполнения уровня фосфатов в сыворотке (МНЕНИЕ).

6.4 Положения, касающиеся калия

Количество калия в рационе

- 6.4.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно скорректировать потребление калия с пищей с целью поддержания уровней калия в сыворотке в нормальном диапазоне (МНЕНИЕ).

Потребление калия с пищей и биодобавками при гиперкалиемии или гипокалиемии

- 6.4.2 Мы предлагаем, что для взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д (2D) или после трансплантации (МНЕНИЕ) с гипер- или гипокалиемией уровень потребления калия в составе продуктов питания или добавок должен основываться на индивидуальных потребностях пациента и врачебном мнении.

6.5 Положения, касающиеся натрия

Потребление натрия и артериальное давление

- 6.5.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5 (1B), ХБП стадии 5Д (1C) или после трансплантации (1C) мы рекомендуем ограничить потребление натрия до уровня менее 100 ммоль/день (или <2,3 г/день) для снижения артериального давления и улучшения волемического статуса.

Потребление натрия и протеинурия

- 6.5.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5 мы предлагаем ограничить потребление натрия до уровня менее 100 ммоль/день (или <2,3 г/день) для снижения протеинурии синергично с фармакологической терапией (2A).

Потребление натрия и сухой вес

- 6.5.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д мы предлагаем снизить потребление натрия в рационе в качестве вспомогательной стратегии по изменению образа жизни с целью достижения лучшего контроля волемического статуса и желательного веса (2B).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПИТАНИЮ ПРИ ХБП KDOQI

Рекомендация №1:

Оценка нутриционного статуса

1.0 Положения, касающиеся стандартных методов ведения пациента

Рутинный скрининг нутриционного статуса

1.0.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Δ или после трансплантации целесообразно проведение рутинного скрининга нутриционного статуса не реже двух раз в год с целью выявления лиц, относящихся к группе риска белково-энергетической недостаточности (БЭН) (МНЕНИЕ).

Методы скрининга нутриционного статуса

1.0.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Δ или после трансплантации недостаточно оснований для предпочтения одного метода перед другими для выявления лиц с риском развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) (2D)

Рутинная оценка нутриционного статуса

1.0.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Δ или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации проводил всестороннюю оценку нутриционного статуса (включающую, но не ограничивающуюся сведениями об аппетите, анамнезе пищевого рациона, весе тела и индексе массы тела, биохимических данных, антропометрических показателях и данных физикального осмотра, связанных с питанием) по крайней мере в течение первых 90 дней после начала диализа, ежегодно или по показаниям на основании результатов нутриционного скрининга или направления от врача (МНЕНИЕ).

1.1 Положения, касающиеся технических устройств и антропометрических показателей, используемых для оценки состава тела

Биоэлектрический импеданс для пациентов на поддерживающем гемодиализе (ПГД)

1.1.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Δ на ПГД мы предлагаем использовать для оценки состава тела биоимпеданс и, предпочтительно по возможности – мультиметрический биоэлектрический импеданс (МЧ-БИА). В идеале оценку биоимпеданса следует проводить не ранее чем через 30 минут или более после окончания сеанса гемодиализа, чтобы дождаться перераспределения жидкостей в организме (2C).

Биоэлектрический импеданс у пациентов с ХБП, не получающих диализ, либо на перитонеальном диализе (ПД)

1.1.2 У взрослых с ХБП стадии 1-5 или ХБП стадии 5Δ на ПД недостаточно доказательств в пользу предложения использовать биоэлектрический импеданс для оценки состава тела (2D).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) для оценки состава тела

1.1.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Δ или после трансплантации по возможности целесообразно будет использовать ДРА, поскольку данная процедура остается золотым стандартом для измерения состава тела несмотря на то, что на нее влияет степень гидратации (МНЕНИЕ).

Состав тела и масса тела/ИМТ

1.1.4 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Δ или после трансплантации целесообразно оценивать состав тела в комбинации с массой тела/ИМТ во время первого визита и периодически контролировать нутритивный статус в дальнейшем (МНЕНИЕ)

Частота проведения оценки массы тела/ИМТ и состава тела

1.1.5 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Δ или после трансплантации, клинически стабильных, целесообразно измерять массу тела и ИМТ, а также контролировать изменение массы тела/ИМТ и состава тела по мере необходимости (МНЕНИЕ):

- не реже одого раза в месяц у пациентов на ПГД и ПД
- не реже одного раза в 3 месяца у пациентов с ХБП 4-5 стадии или после трансплантации
- не реже одного раза в 6 месяцев у пациентов с ХБП 1-3 стадии

Оценка массы тела

1.1.6 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5 Δ или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации или лечащий врач использовал клиническую оценку при выборе подходящего метода измерения массы тела (например, фактическая масса тела; динамика изменений массы тела; серийные измерения массы тела; коррекция на предполагаемое влияние отеков, асцита или поликистозных органов) из-за отсутствия стандартных референсных норм (МНЕНИЕ).

ИМТ как предиктор смертности

1.1.7 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Δ на ПД мы предлагаем, что недостаточная масса тела

(согласно ИМТ) может использоваться как предиктор повышенной смертности (2С).

1.1.8 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ХГД мы предлагаем, что избыточная масса тела или ожирение (согласно ИМТ) может использоваться как предиктор более низкой смертности, в то время как пониженная масса тела или морбидное ожирение (согласно ИМТ) может использоваться как предиктор повышенной смертности (2В).

1.1.9 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5 целесообразно рассматривать недостаточную массу тела (согласно ИМТ) в качестве предиктора повышенной смертности, при этом риск смерти, связанный с избыточной массой или состоянием ожирения (согласно ИМТ), неясен (МНЕНИЕ).

1.1.10 У взрослых пациентов с ХБП после трансплантации целесообразно рассматривать недостаточную массу тела и избыточную массу тела или состояние ожирения (согласно ИМТ) в качестве предиктора повышенной смертности (МНЕНИЕ).

ИМТ и БЭН (белково-энергетическая недостаточность)

1.1.11 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д или после трансплантации одного ИМТ недостаточно для диагностирования БЭН, за исключением случаев крайне низких значений ИМТ ($<18 \text{ кг/м}^2$) (МНЕНИЕ).

Толщина кожных складок

1.1.12 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5Д (1В) или после трансплантации (МНЕНИЕ) в отсутствие отека мы предлагаем использовать измерение толщины кожных складок для оценки жировой массы.

Окружность талии

1.1.13 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д мы предлагаем использовать окружность талии для оценки степени абдоминального ожирения, но надежность данного метода при оценке изменений в динамике низкая (2С).

Индекс конуса (отношение окружности талии к окружности бедер)

1.1.14 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПГД мы предлагаем использовать индекс конуса для оценки нутриционного статуса (МНЕНИЕ), а также в качестве предиктора смертности (2С).

Кинетика креатинина

1.1.15 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д мы предлагаем использовать кинетику креатинина для оценки мышечной массы, хотя очень высокий и очень низкий уровень употребления мяса и/или креатина могут влиять на точность данного показателя (2С).

Обоснование

Методы оценки состава тела, включая антропометрические показатели, являются компонентами оценки нутриционного статуса при ХБП. Оценка антропометрических показателей является практичным, недорогим и неинвазивным методом, позволяющим описать массу тела, размер, тип телосложения и количество жировой и тощей массы; это самые базовые и непрямые методы оценки состава тела. Они включают в себя рост, вес, толщину кожных складок, окружности (плеча, талии, бедра и пр.) биоэлектрический импедансный анализ (БИА), кинетику креатинина и ближнюю инфракрасную спектроскопию. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) для оценки состава тела это прямой метод, который считается золотым стандартом при оценке состава тела у пациентов с ХБП; тем не менее, этот метод является трудоемким, инвазивным и дорогостоящим и может зависеть от ряда факторов, связанных с ХБП, например, от волемического статуса.

Выбор времени, когда будет проводиться оценка состава тела, имеет важное значение при ХБП, поскольку для точной интерпретации результатов требуется учитывать степень гидратации, а у пациентов с ХБП баланс жидкости/электролитов, по всей видимости, может существенно меняться. По этим причинам у взрослых пациентов, получающих диализ, оценку лучше всего проводить после процедуры, когда пространства распределения жидкости в организме сбалансированы [4, 5].

Независимо от метода, выбранного для проведения оценки состава тела, ни один из них не является идеальным, и нельзя игнорировать связанные с ними ошибки. Ошибки могут иметь клиническое значение, особенно при проведении лечения и наблюдения пациента в динамике [5]. Более того, результаты измерений можно использовать ровно настолько, насколько имеются соответствующие референсные данные для группы лиц, по крайней мере, того же возраста, расы, пола и стадии заболевания.

Доказательная база

Технические устройства, используемые для оценки состава тела

Мультичастотный БИА. В двенадцати исследованиях сообщалось о применении мультичастотного БИА (биоимпеданского анализа) для оценки жировой массы (ЖМ) и безжировой массы (БЖМ) у пациентов на поддерживающем гемодиализе (ПГД), перитонеальном диализе (ПД) и пациентов с ХБП, не получающих диализ. Четыре из них являлись исследованиями надежности/достоверности: 2 у пациентов на ПГД [6, 7], 1 у пациентов на ПД [8], а 1 – у пациентов с ХБП, не получающих диализ [9].

Три исследования являлись прогностическими: 2 у пациентов на ПГД, 1 – у пациентов на ПГД и ПД [10-12].

Восемь являлись корреляционными исследованиями; 5 – у пациентов на ПГД [6, 8, 13-16], 1 – у пациентов на ПД, 1 – у пациентов на ПГД и ПД [17], а еще 1 – у пациентов с ХБП, не получающих диализ [9].

Пациенты на ПГД. Результаты оценки ЖМ и БЖМ, полученные методом мультимастотного БИА, хорошо согласовывались с результатами ДРА в 2 исследованиях [6, 7], имели высокую корреляцию с несколькими маркерами нутриционного статуса в 4 исследованиях [6, 15-17] и являлись предикторами тяжелых исходов в 3 исследованиях [10-12]. Furstenberg и Davenport пришли к выводу, что мультимастотный БИА являлся более надежным методом по сравнению с ДРА при определении состава тела у пациентов на ПГД [7]. Donadio и соавт. обнаружили, что у пациентов на ПГД мультимастотный БИА дает меньшую прогностическую ошибку [6].

Было установлено, что состав тела, определенный методом мультимастотного БИА, может служить предиктором госпитализации [11] и выживаемости [10-12]. В исследовании Rodrigues и соавт. у пациентов на ПГД применение метода БИА недооценило ЖМ и переоценило БЖМ по сравнению с методом плетизмографии с вытеснением воздуха [16]. БЭН, установленная методом мультимастотного БИА, положительно соотносилась с индексом массы тела (ИМТ) и отрицательно – с уровнем сывороточного альбумина [15]. В исследовании Mancini и соавт. результаты биоимпедансного векторного анализа могли быть спрогнозированы по нормализованной скорости катаболизма белка (nPCR, nСКБ) и уровню альбумина у пациентов на ПГД с нормальным нутриционным статусом, но прогностические взаимосвязи не были точными у пациентов пониженного питания [14]. У пациентов на ПГД индекс содержания белка в организме (BPI), рассчитанный на основании массы белка, определенной методом мультимастотного БИА, и роста, в значительной степени коррелировали с уровнями белка в крови у мужчин, получавших ПГД, однако у женщин, получавших ПГД, данной взаимосвязи показано не было [17].

Пациенты на ПД. ЖМ и БЖМ, измеренные с использованием метода мультимастотного БИА, зачастую не совпадали с результатами ДРА, на которые оказывал влияние волемический статус в 1 исследовании [8], и являлись независимым фактором риска для выживаемости в другом исследовании [10]. У пациентов на постоянном амбулаторном ПД (ПАПД) тощая масса тела (ТМТ), измеренная с использованием метода мультимастотного БИА и метода кинетики креатинина, высоко коррелировала, но никаких различий в ТМТ, полученной с использованием метода БИА, у пациентов с перитонеальным диализом и без него отмечено не было [13]. Индекс содержания белка в организме (BPI), рассчитанный на основе массы белка, измеренной методом мультимастотного БИА, и роста, высоко

коррелировала с уровнями белка в крови у мужчин, получавших ПГД, но никакой взаимосвязи у женщин, получавших ПГД, или у пациентов на ПАПД, выявлено не было. Результаты варьировали в зависимости от пола и диализной терапии [17].

Пациенты с ХБП, не получающие диализ. У пациентов с сахарным диабетом процент тощей массы (ГМТ), измеренный методом ДРА, был выше, чем это прогнозировалось методом БИА ($P<0,05$). Анализ Бланда-Альтмана продемонстрировал систематические ошибки БИА, но среднее значение результатов, полученных при комбинировании антропометрии и БИА, не выявил систематической ошибки по сравнению с измерениями методом ДРА [9].

Антропометрические показатели и другие параметры, используемые для измерения состава тела

Измерение толщины кожных складок. В десяти исследованиях сообщалось о применении метода измерения толщины кожных складок для оценки состава тела, включая 4 исследования соответствия/надежности/достоверности [18-21], 1 прогностическое исследование [22] и 6 корреляционных исследований [19, 23-27].

Пациенты на ПГД. Bross и соавт. использовали метод ДРА в качестве референсного и показали, что толщина кожной складки над трицепсом (ТКСТ), БИА (Kushner) [28], а также ближняя инфракрасная спектроскопия являлись наиболее точными диагностическими тестами при оценке процента общей жировой массы (ЖМ), хотя БИА (Segal) [29] и уравнения БИА (Lukaski) [30], переоценили процент общей жировой массы [19]. Цвет кожи никак не влиял на данные результаты. В исследовании Bross и соавт. отмечалась достоверная корреляция (все значения $P<0,001$) между измерениями методом ДРА и измерением толщины кожной складки над трицепсом для определения жировой массы тела (ЖМ) у обследованных на ПГД [19]. Kamimura и соавт. сравнивали толщину кожной складки (ТКС) с использованием методов ДРА и БИА и обнаружили, что оценки ЖМ, полученные с использованием методов оценки толщины кожной складки и БИА, существенно не отличались от оценок, полученных методом ДРА во всей группе [20]. Были отмечены существенные внутригрупповые корреляции при сравнении ДРА с ТКС ($r=0,94$) и БИА ($r=0,91$). Результаты ДРА относительно хорошо согласовывались как с результатами измерения ТКС (среднее расхождение $\pm$ стандартное отклонение [SD], $0,47\pm 2,8$ [95% пределы согласия, от $-5,0$ до $6,0$] кг) и БИА (среднее расхождение $\pm$ SD, $0,39\pm 3,3$ [95% пределы согласия, от $-6,9$ до $6,1$] кг) в группе в целом, но БИА показывал большую среднюю прогностическую ошибку как у мужчин, так и у женщин. Данное исследование показало, что метод измерения ТКС предпочтительнее БИА, который демонстрировал вариабельность при оценке ЖМ в зависимости от пола. Прогностическое ис-

следование, проведенное Araujo и соавт, показало, что ТКСТ <90% не была связана с повышенными шансами смертности [22]. У пациентов на ПГД Ое и соавт. обнаружили достоверную корреляцию ТМТ ($r=0,69$; $P<0,025$) между 4-точечной антропометрией по толщине кожных складок (FSA) и БИА. ЖМ, рассчитанная методом FSA, положительно коррелировала с ЖМ, рассчитанной методом БИА ($r=0,65$; $P<0,005$) [26]. Оба метода являются сравнимыми при оценке ТМТ и ЖМ; тем не менее, на FSA в меньшей степени влияет изменение водного баланса. У пациентов на ПГД в исследовании Kalantar-Zadeh и соавт. оценка мальнутриции достоверно коррелировала с толщиной кожной складки над бицепсом ($r=-0,32$) [24]. Aatif и соавт. показали, что диагностический метод оценки жировой ткани и метод измерения ТКСТ характеризовались достоверной положительной корреляцией ($r=0,61$; $P<0,001$) [23]. Kamimura et al обнаружили сильную корреляцию между БИА и ТКС ($r=0,87$), а также ближней инфракрасной спектрометрией и ТКС ($r=0,78$) [20]. Данное исследование подтвердило, что наиболее простой, давно зарекомендовавший себя и недорогой метод определения толщины кожной складки является весьма полезным инструментом для оценки ЖМ у пациентов на долгосрочной терапии методом ПГД.

Пациенты на ПД. Stall и соавт. изучили 5 различных методов для оценки процента ЖМ. Результаты измерения процента ЖМ отличались при использовании всех методов ($P<0,001$), хотя различия были обусловлены полом [27]. У мужчин все методы достоверно отличались друг от друга ($P<0,05$), за исключением БИА и ДРА, а также метода Стейнкампа [31] (толщина кожной складки) и суммарного содержания калия в организме. У женщин все методы достоверно отличались друг от друга ($P<0,05$), за исключением ДРА и 2 методов оценки толщины кожной складки (Durnin and Womersley [32] и Steinkamp [31]). Несмотря на различия между методами, было обнаружено, что все они в достаточной степени коррелируют друг с другом ($P<0,01$ или лучше для мужчин, и $P<0,001$ или лучше для женщин).

Пациенты на гемодиализе и ПД. Woodrow et al проводили сравнение измерения толщины кожной складки при помощи ДРА и БИА [21]. Анализ Бланда-Альмана продемонстрировал отсутствие наблюдаемых различий в 95% для процента ЖМ тела и БЖМ на основании ТКС – БИА или антропометрии по толщине кожных складок по сравнению с ДРА (процент ЖМ тела БИА-ДРА, от -13,7% до +8,3%; процент ЖМ тела, антропометрия по толщине кожной складки-ДРА, от -13,0% до +9,4%; БЖМ, БИА-ДРА, от -5,1 до +9,6 кг; БЖМ, антропометрия по толщине кожной складки-ДРА, от -5,6 до +9,1 кг). Были обнаружены существенные различия в степени согласованности между измерениями.

Пациенты с ХБП, не получающие диализ. Avesani et al использовали анализ Бланда-Альмана для определения процента ЖМ и показали, что наибольшая согласованность отмечалась между методами измерения толщины кожной складки и ДРА по сравнению с другими методами [18]. Кроме того, метод измерения толщины кожной складки характеризовался достоверной внутригрупповой корреляцией с процентом ЖМ и достоверно коррелировал с БЖМ, определяемой методом ДРА ($r=0,74$; $r=0,85$), что указывает на умеренную и хорошую воспроизводимость, соответственно. Данное исследование показало, что толщина кожной складки может являться надежным методом определения процента ЖМ у пациентов с ХБП, не получающих диализ, от умеренной до поздней стадии.

Сывороточный креатинин/кинетика креатинина. В семи исследованиях изучали взаимосвязь между уровнем креатинина в сыворотке или кинетикой креатинина и сравнительными показателями мышечной массы у пациентов на ПГД, ПД и пациентов с ХБП, не получающих диализ.

Пациенты на ПГД. Одно исследование у пациентов на ПГД показало, что кинетика креатинина коррелирует с уровнями креатинина и другими традиционными показателями мышечной массы (например, компьютерная томография и антропометрические показатели) [33]. Еще три исследования у пациентов на ПГД показали, что преддиализные показатели, междиализные изменения и недельный клиренс креатинина являлись предикторами смертности [33-35].

Пациенты на ПД. У пациентов на ПД кинетика креатинина коррелировала с другими показателями состава тела в 1 исследовании [36]. Тем не менее, в другом исследовании были обнаружены существенные различия между уровнями креатинина и антропометрическими показателями при оценке ТМТ/БЖМ [37]. В единственном исследовании с пациентами на ПД изучали клиренс креатинина и относительный риск смерти [38]. Доказательства у пациентов с ХБП, не получающих диализ, были ограничены 1 исследованием [18]. Уровень креатинкиназы достоверно коррелировал с процентом ЖМ и БЖМ, определенных методом ДРА ($r=0,47$ и $r=0,57$, соответственно, что указывает на умеренную воспроизводимость, хотя имели место достоверные различия между средними скорректированными величинами процента ЖМ и БЖМ, полученными методами оценки с помощью креатинкиназы и ДРА ($P<0,05$) [18].

Окружность талии. В двух исследованиях сообщалось об использовании окружности талии для оценки нутриционного статуса у пациентов на диализе [39, 40].

Пациенты на ПГД. Cordeiro и соавт. [40] изучали риск развития белково-энергетической недостаточности (БЭН), воспаления и смертности в зависимости от тертилей окружности талии у пациентов

на ПГД. По мере увеличения окружности талии, указывающего на увеличение абдоминального жира, у пациентов увеличивались шансы развития БЭН согласно шкале Субъективной глобальной оценки [SGA]) и воспаления (согласно уровню интерлейкина 6 [ИЛ-6]). В полностью скорректированной модели повышения риска смерти в зависимости от терцилей окружности талии не отмечено [40].

Пациенты на ПД. Bazanelli и соавт. обнаружили сильную корреляцию между окружностью талии и жировой массой тела ($r=0,81$; $P<0,001$) и у мужчин, и у женщин, а также достоверную взаимосвязь с ИМТ ($r=0,86$; $P<0,001$) [39]. Соответствие между окружностью талии и жировой массой тела было умеренным ($k=0,59$), а площадь под кривой составляла 0,90. В проспективной оценке того же исследования изменения в окружности талии также коррелировали с изменениями жировой массы тела ($r=0,49$; $P<0,001$), а значение $k=0,48$ указывало на умеренное соответствие между данными показателями. Авторы пришли к выводу, что окружность талии является надежным маркером абдоминального ожирения у пациентов на ПД.

Индекс массы тела. В двадцати четырех исследованиях сообщалось об использовании ИМТ для оценки нутритивного статуса, включая 17 прогностических исследований [22, 34, 41-55] и 9 корреляционных [17, 19, 23, 48, 56-60] исследований. Исследования, в которых бы изучалась надежность или достоверность использования ИМТ в данной популяции пациентов для классификации нутритивного статуса, не проводились.

Пациенты на ПГД. В восьми исследованиях изучали только пациентов на ПГД. В семи исследованиях изучали риск смерти в зависимости от категории ИМТ. В 3 исследованиях [42, 54, 55] авторы изучали риск смерти в зависимости от традиционных категорий массы тела (недостаточная, нормальная, избыточная масса тела и ожирение), хотя в исследовании, проводившемся среди пациентов из Тайваня [55], данные категории определялись иначе. В 5 дополнительных исследованиях авторы изучали риск в соответствии с 5-11 категориями ИМТ [41, 45, 47, 61, 62].

В одном исследовании, в котором сравнивали только 2 группы (ИМТ <25 или >25 кг/м²), авторы не обнаружили никакой взаимосвязи между ИМТ и смертностью в течение 10 лет [22]. Тем не менее, в остальных исследованиях, в которых изучение ИМТ проводили в соответствии с традиционными категориями массы тела или в соответствии с 5-11 категориями, существенно более высокий риск смерти отмечался у участников с недостаточной массой тела, а сниженный риск — у участников с избыточной массой тела или ожирением [41, 42, 45, 47, 54, 55].

Продолжительность наблюдения в данных исследованиях варьировала от 1,34 до 10 лет. Когда ИМТ рассматривали как непрерывную переменную в 3 исследованиях, была отмечена обратная взаимосвязь

со смертностью [47, 53, 54], однако статистический анализ соответствия Харрела в исследовании de Roij van Zijdewijn et al показал отсутствие значимости [34].

Результаты корреляционных исследований показали наличие положительной взаимосвязи между ИМТ и уровнем альбумина, ЖМ и БЖМ, измеряемым с использованием различных методов у пациентов на гемодиализе (ГД). Beberashvili и соавт. показали, что уровень сывороточного альбумина достоверно и положительно коррелировал с ИМТ и ЖМ у пациентов на ПГД [56]. В группе с большим ИМТ отмечалась большая БЖМ ($P=0,001$) и ЖМ ($P=0,0001$), а также более высокий фазовый угол и соотношение внеклеточной массы к клеточной массе организма ($P<0,05$). У пациентов на ПГД с повышенным ИМТ был продемонстрирован лучший нутритивный статус по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ или пациентами с избыточной массой тела. У пациентов на ПГД тяжесть воспаления не была связана с ИМТ.

Bross и соавт. указывали, что у пациентов на ПГД ИМТ характеризуется сильной линейной корреляцией с общей жировой массой, измеренной с использованием ближнего инфракрасного излучения и БИА (Segal) ($r>0,85$) [19]. Индекс жировой ткани, измеренный методом БИА, в значительной степени коррелировал с ИМТ в исследовании Aatif et al [23]. В другом исследовании Kadiri и соавт. показали, что ИМТ положительно коррелировал с ЖМ ($r=0,493$; $P=0,002$), уровнем сывороточного альбумина ($r=0,340$; $P=0,04$), а также анемией у пациентов на ПГД [57]. ИМТ отрицательно коррелировал с уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,065$; $P=0,702$), однако корреляция с ТМТ отсутствовала ($r=0,278$; $P=0,085$). Kahraman и соавт. изучали взаимосвязь между уровнем СРБ и ИМТ и обнаружили, что уровни СРБ были достоверно выше у пациентов с ожирением и у пациентов с недостаточной массой тела на ПГД по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела ($P<0,05$) [58].

Steiber и соавт. [59] обнаружили, что у пациентов на ПГД средний ИМТ достоверно различался в 5 категориях SGA ($P<0,05$). Visser и соавт. [60] продемонстрировали сильную корреляцию между 7-балльной шкалой SGA и ИМТ у пациентов на ПГД ($r=0,79$; $P<0,001$), а также процентом жировой массы ($r=0,77$; $P<0,001$).

Пациенты на ПГД и ПД. В трех исследованиях сообщалось о взаимосвязи между ИМТ и смертностью при объединении пациентов на ПГД и ПД (в исследовании Badve et al [41] результаты по пациентам на ПГД и ПД указывались по отдельности). В исследовании Mathew et al [51] у выживших участников отмечался более высокий исходный ИМТ по сравнению с группой, которая не выжила, однако категория ИМТ не являлась значимым прогностическим фактором. Hoogeveen и соавт. [44] продемонстрировали, что недостаточная масса тела и ожирение

являются факторами риска в объединенной группе пациентов на ПГД/ПД в возрасте моложе 65 лет, но у пациентов, которым было как минимум 65 лет, никакой взаимосвязи между ИМТ и смертностью обнаружено не было. Lievense et al [49] продемонстрировали, что пациенты на ПД относились к группе более низкого риска смерти по сравнению с пациентами на ПГД. Leinig и соавт. [48] показали наличие положительной корреляции между ИМТ и ЖМ у преддиализных пациентов ($r=0,67$; $P=0,0002$), пациентов на ПГД ($r=0,67$; $P=0,0002$), а также на ПД ($r=0,79$; $P<0,0001$). Nakao и соавт. [17] указали, что у пациентов на ПГД и ПД ИМТ достоверно коррелировал с индексом содержания белка в организме (BPI) (значения r варьировали от 0,778 до 0,886; $P<0,0001$). Hoogveen et al [44] наблюдали диализных пациентов моложе 65 лет или от 65 лет и старше в течение 7 лет. Согласно скорректированной многофакторной модели, пациенты в группе моложе 65 лет с «нормальным» весом имели меньший риск смерти, чем с недостатком веса (отношение рисков [HR], 2,00 [95%ДИ, 1,30-3,07]) или ожирением (HR, 1,57 [95%ДИ, 1,08-2,28]), в то время как в группе пациентов возраста 65 лет и старше достоверной связи между весом и смертностью не было [44].

Пациенты на ПД. В четырех исследованиях сообщалось о взаимосвязи между ИМТ со смертностью у пациентов на ПД. Badve и соавт. [41] обнаружили, что недостаточная масса тела повышает риск смертности в течение 2,3 лет, но результаты, касающиеся более высоких категорий ИМТ, были неоднозначными. Leinig и соавт. [48] не обнаружили никаких различий в риске смерти у пациентов на ПД с ИМТ <23 или >23 кг/м² на протяжении 2 лет наблюдения. McDonald и соавт. [52] обнаружили, что в скорректированном анализе у пациентов на ПД с ожирением отмечался более высокий риск смерти (в период до 10 лет) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. В исследовании Kim и соавт. [48] в группе с наиболее низким квартилем ИМТ отмечался наиболее высокий риск смерти в течение 2 лет наблюдения, но других значимых взаимосвязей не было.

В систематическом обзоре, проводившемся Ahmadi et al, [63] авторы подтвердили повышенный риск смерти у лиц с ХБП и исходной недостаточной массой тела в течение первого года диализа, однако данная взаимосвязь не сохранялась при анализе 2-, 3- и 5-летней смертности. Ahmadi и соавт. [63], напротив, обнаружили, что избыточная масса тела и ожирение снижали риск смертности в течение первого года диализа, но не через 2, 3 или 5 лет.

Пациенты с ХБП, не получающие диализ. Наконец, в 2 исследованиях изучали взаимосвязь между ИМТ и смертностью у пациентов с ХБП, не получающих диализ. Madero и соавт. [50] изучали риск в соответствии с квартилями ИМТ и не обнаружили

никакой взаимосвязи [64]. Hanks и соавт. [43] использовали другой подход и изучали риск не только в соответствии с традиционными категориями ИМТ, но также в соответствии с тем, являлись ли участники сохранными с метаболической точки зрения. Среди лиц с сохранным метаболизмом сниженный риск отмечался у пациентов с избыточной массой тела/ожирением по сравнению с пациентами с нормальной ИМТ. Тем не менее, у лиц с нарушением метаболизма, никаких различий при сравнении риска смерти в зависимости от массы тела обнаружено не было. Эти результаты соответствовали систематическому обзору, проводившемуся Ahmadi и соавт. [64].

Пациенты после трансплантации. В систематическом обзоре, проводившемся Ahmadi и соавт. [65], изучалась взаимосвязь между ИМТ и смертностью у более чем 150000 взрослых пациентов с ХБП и трансплантацией почки. Авторы пришли к выводу, что по сравнению с участниками с исходной нормальной массой тела у пациентов с недостаточной массой (HR, 1,09 [95%ДИ, 1,02-1,20]) или с избыточной массой/ожирением (HR, 1,20 [95%ДИ, 1,14-1,23]) отмечался повышенный риск смерти [65].

Ближняя инфракрасная спектроскопия. Доказательства надежности и достоверности применения ближнего инфракрасного излучения как метода оценки состава тела были слишком ограничены, чтобы давать какие-либо рекомендации.

Обсуждение отдельных аспектов

Рекомендации по применению методов мультимодального БИА, ДРА и измерения толщины кожной складки требуют специального оборудования.

Биоэлектрический импеданс или DXA могут быть доступны не во всех учреждениях и могут быть связаны с финансовыми затратами как для клиента, так и для учреждения.

Для точного измерения толщины кожной складки необходим калипер хорошего качества. Кроме того, для получения точных результатов специалист, проводящий измерения, должен пройти подготовку. Для получения окружности талии требуется только сантиметровая лента. Но для получения точных результатов специалист, проводящий измерения, опять же должен пройти соответствующую подготовку. По мере развития технологий метод мультимодального БИА также становится все более доступным. Тем не менее, для понимания и правильной интерпретации результатов, отображаемых устройством, а также для использования полученных данных в клинической практике и коррекции терапии необходима соответствующая подготовка.

У пациентов, начинающих поддерживающий диализ, следует как можно быстрее (т.е. в течение 2-4 недель) провести комплексную оценку нутритивного статуса, и лучше всего уложиться в первые 90 дней после начала диализа.

Рекомендации по применению

Мультиточтовый БИА

- Рекомендации по проведению мультиточтового БИА применяются ко всем взрослым пациентам, получающим ПГД. Для получения точных результатов измерения должны проводиться после диализа на непроводящей поверхности.
- Когда биоимпеданс проводится у пациентов, получающих лечение методом ПД, измерения должны проводиться при пустой брюшной полости (после слива диализирующего раствора) и пустом мочевом пузыре. У лиц, получающих ПГД с остаточной функцией почек, мочевой пузырь также должен быть опорожнен.
- Потенциальные риски или вред, связанные с применением рекомендаций по проведению мультиточтового БИА у взрослых пациентов, получающих ПГД, отсутствуют.
- Организационно проведение БИА через 30 мин после диализа может быть затруднительно. В подобных обстоятельствах БИА может проводиться до диализа при условии мониторинга с соблюдением одинакового времени.

Индекс массы тела

- ИМТ не является идеальным маркером ожирения, так как он не может дифференцировать большую массу тела, связанную с повышенным содержанием жировой ткани, от связанной с мышечной массой, а также не идентифицирует висцеральное ожирение, обладающее негативным влиянием на метаболизм.
- Для того, чтобы гарантировать точность ИМТ, необходимо периодически измерять рост.
- Какие-либо потенциальные риски или вред, связанные с применением рекомендаций по измерению ИМТ, отсутствуют.
- В популяции пациентов с ХБП следует использовать стандартные категории весового статуса, установленные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в соответствии с диапазонами ИМТ для взрослых; они включают значения $<18,5$ кг/м² для недостаточного веса, $18,5$ - $24,9$ кг/м² для нормального веса, $25,0$ - $29,9$ кг/м² для избыточного веса и >30 кг/м² для ожирения. Пороговые значения ИМТ для определения весового статуса могут быть ниже среди населения азиатских стран.
- Ограниченные данные, свидетельствуют, что ожирение (ИМТ >30 кг/м²) может являться фактором риска более высокой смертности у лиц моложе 65 лет, получающих диализ. Соответственно, врачам необходимо учитывать возраст пациентов при определении риска смерти в зависимости от ИМТ.
- У пациентов, получающих диализ, вес для расчета ИМТ следует измерять после процедуры диализа для повышения точности.

- У некоторых пациентов, например, у пациентов с поликистозом почек, скрининг нутритивного статуса с использованием стандартных измерений ИМТ (и окружности талии) не подходит.

Измерение толщины кожных складок

- Рекомендации по измерению толщины кожных складок применяются ко всем взрослым пациентам с ХБП, включая пациентов после трансплантации. Тем не менее, чтобы данные измерения были полезны для практикующего врача, необходимо проводить продольную оценку (несколько измерений в динамике) для получения значимой информации об изменении процента ЖМ у данного пациента.
- Какие-либо потенциальные риски или вред, связанные с применением рекомендаций по проведению измерения толщины кожной складки у всех взрослых пациентов с ХБП, отсутствуют.
- Результаты измерения толщины кожной складки могут быть не точными у пациентов с ожирением, так как у калиперов могут иметься верхние пределы, не приспособленные к высокой степени ожирения.

Кинетика креатинина

- Рекомендации по использованию кинетики креатинина для измерения мышечной массы применяются ко всем взрослым пациентам с ХБП. Тем не менее, для проведения данной процедуры пациент должен собирать анализ мочи в течение 24-часового периода и желательно хранить собранную мочу в холодильнике, из-за чего данная процедура может быть неудобной для некоторых пациентов. Более того, употребление мяса и белковых добавок, содержащих креатин, может влиять на выделение креатинина с мочой, и это необходимо учитывать при расчете кинетики креатинина. У пациентов на ПГД кинетика креатинина, основанная на определении креатинина в сыворотке до и после ГД, является более надежной для пациентов с анурией.
- Какие-либо потенциальные риски или вред, связанные с применением рекомендаций по определению кинетики креатинина у взрослых пациентов с ХБП, отсутствуют.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

- ДРА является надежным и достоверным методом определения состава тела у взрослых пациентов с ХБП, включая пациентов после трансплантации. У пациентов на ПГД и ПД на измерения может влиять гипергидратация.
- Метод ДРА связан с очень небольшими количествами радиации, и это следует учитывать при оценке пользы и рисков данного метода у конкретного пациента. По количеству радиации, воз-

действующей на организм, десять скринингов методом ДРА приравнивается к 1 рентгенографии грудной клетки

Измерение массы тела

Измерение массы тела при ХБП может быть затруднительным и требует тщательной клинической интерпретации. Независимо от стадии ХБП массу тела следует измерять несколько раз, и любые внезапные изменения в массе тела (например, непреднамеренная потеря или прибавка массы) может указывать на серьезные изменения в состоянии здоровья. Изменения массы тела и сравнение с собственной массой тела с течением времени может помочь при определении риска БЭН, а также при определении оптимальных целей для здоровья. При использовании опубликованных норм массы тела при проведении антропометрической оценки у взрослых пациентов с ХБП следует проявлять осторожность, так как каждая норма имеет существенные недостатки – Таблица 5 [66-71].

- Идеальная масса тела (ИдМТ) – это масса тела, связанная с минимальной смертностью для заданного роста, возраста, пола и типа телосложения, основанная на таблицах роста и веса Metropolitan Life Insurance Height and Weight Tables. (Предупреждение: данные таблицы не были модифицированы для применения в популяции пациентов с ХБП, а методы сбора данных не стандартизированы).
- Для оценки идеальной массы тела можно использовать метод Хамви. (Предупреждение: быстрый и простой метод определения оптимальной массы тела, но не имеющий научного обоснования, поддерживающего его использование).
- Стандартная масса тела, используемая в оригинальных рекомендациях по питанию KDOQI, представляет собой среднюю массу тела среднего американца в период с 1976 по 1980 гг. для опре-

деленного роста, возраста, пола и типа телосложения в соответствии с результатами Второго Национального обследования здоровья и питания (NHANES II). (Предупреждение: несмотря на то, что данные проверены и стандартизированы и используют большую базу данных по этнически разнородным группам, они отображают только то, сколько люди весят, а не то, сколько они должны весить, чтобы снизить заболеваемость и смертность).

- ИМТ часто показывает генерализованное ожирение среди населения в целом. Исследования, проводившиеся при участии пациентов на поддерживающем диализе, показали, что пациенты с большим ИМТ относятся к группе с более низким риском смерти. (Предупреждение: возможно, исследователи не провели статистическую коррекцию на все факторы, связанные с сопутствующими заболеваниями, возникающими у пациентов с ХБП на поддерживающем диализе – диабет, злокачественные новообразования и т.д. – и неясно, имеет ли это отношение к пациентам с ХБП, не получающим диализ).
- Скорректированная масса тела основана на теории о том, что 25% избыточной массы тела (жировая ткань) у пациентов с ожирением является метаболически активной тканью. (Предупреждение: этот подход не валидирован для использования при ХБП и может недооценивать или переоценивать потребность в энергии и белке).

Мониторинг и оценка

- У пациентов с ХБП антропометрические измерения для оценки состава тела должны проводиться на регулярной основе; они включают в себя измерение толщины кожной складки, обхвата талии и кинетики креатинина.

Таблица 5. Измерение массы тела

Идеальная МТ [66] (Метод Хамви) ^a	• Женщины: 100 фунтов (45,36 кг) для первых 5'0" (127 см) и добавлять по 5 фунтов (2,27 кг) на каждые дополнительные 10 дюймов (25,4 см) >5'0" роста • Мужчины: 106 фунтов (48,08 кг) для первых 5'0" (127 см) и добавлять по 6 фунтов (2,72 кг) на каждые дополнительные 10 дюймов (25,4 см) >5'0" роста
Стандартная МТ [67]	• Средняя масса из 50-го перцентиля для мужчин и женщин для конкретного возраста, роста и типа телосложения в США (на основании данных NHANES II). Таблицы опубликованы в Рекомендациях по питанию KDOQI 2000 г. [67]
Желательная МТ [68]	• На основании индекса массы тела
Скорректированная МТ [69]	• Скорректированная масса тела = идеальная масса тела + [(фактическая масса тела – идеальная масса тела) x 0,25] • Если масса пациента составляет <95% или >115% от идеальной/стандартной массы тела, для расчета рекомендаций по питанию рекомендуется скорректировать массу тела: Скорректированная масса тела = масса тела без отеков+ [(стандартная масса тела – масса тела без отеков) x 0,25]
МТ без отеков [70]	• Аналог расчетного сухого веса у пациента, получающего заместительную почечную терапию
Процент от обычной МТ [71]	• Процент от обычной массы тела = (Обычная масса тела – текущая масса тела)/обычную массу тела) x 100

Сокращения: МТ – масса тела; KDOQI – Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек; NHANES II – Второе Национальное исследование здоровья и питания; США – Соединенные Штаты Америки.

^a Можно вычесть 10% для мелкого телосложения и добавить 10% – для крупного.

- Следует регулярно использовать ИМТ для оценки массы тела у пациентов с ХБП, так как данный показатель может быть полезен при прогнозировании смертности. Тем не менее, отдельно только лишь ИМТ недостаточно для постановки диагноза БЭН, за исключением случаев крайне низких значений ИМТ ($<18 \text{ кг/м}^2$).
- Тем не менее, из-за того, что некоторые из данных методов могут быть связаны с существенными затратами (например, мультичастотный БИА и ДРА), у рабочей группы недостаточно данных, чтобы предлагать использовать данные методы на регулярной основе в клинической практике.
- Несмотря на то, что абсолютная масса тела и ИМТ являются полезными индикаторами нутритивного статуса, процентное изменение обычной массы тела (сухой вес у пациентов на поддерживающем диализе) может являться более надежным показателем при определении риска БЭН.

Дальнейшие исследования

Мультичастотный БИА

- Определить частоту, с которой следует проводить мультичастотный БИА у пациентов с ХБП, в особенности у пациентов, не получающих диализ, пациентов, получающих лечение методом ПД, или пациентов после трансплантации.
- Определить надежность и достоверность данных измерений по сравнению с ДРА и антропометрическими маркерами нутритивного статуса у пациентов на ПД, пациентов после трансплантации и пациентов с ХБП, не получающих диализ.
- Определить, как можно использовать данные по составу тела в ежедневной клинической практике и при внесении изменений в терапию.
- Определить, как данные, полученные при оценке состава тела, а также их изменения с течением времени, могут помочь спрогнозировать клинические исходы.

Индекс массы тела

- Изучить прогностическую ценность ИМТ для смертности и других маркеров нутритивного статуса у пациентов различной расовой и этнической принадлежности на поддерживающем диализе. Определить, являются ли категории ИМТ для диализных пациентов такими же как в общей популяции.

Кинетика креатинина

- Определить частоту, с которой следует проводить измерение и мониторинг кинетики креатинина.

Измерение толщины кожных складок

- Определить частоту, с которой следует проводить измерение и мониторинг толщины кожных складок у пациентов с ХБП.

- Получить контрольные сравнительные данные для пациентов на поддерживающем диализе того же возраста, расовой принадлежности и пола.

Окружность талии

- Определить частоту, с которой следует проводить измерение и мониторинг окружности талии у пациентов с ХБП.
- Получить контрольные сравнительные данные для пациентов на поддерживающем диализе того же возраста, расовой принадлежности и пола.
- Определить критерии или пороговые значения для окружности талии у пациентов с ХБП для определения ожирения/избыточной массы тела и могут ли критерии для общей популяции быть также применимы для пациентов с ХБП, диализных и трансплантированных пациентов

1.2 Положения, касающиеся оценки лабораторных показателей

Измерение уровней отдельных биомаркеров

1.2.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5А или после трансплантации можно рассматривать такие биомаркеры как нормализованная скорость катаболизма белка (nPCR, нСКБ), сывороточный альбумин и/или сывороточный преальбумин (при доступности) в качестве дополнительных методов оценки нутритивного статуса. Однако их не следует интерпретировать изолированно для оценки нутритивного статуса, так как они подвержены влиянию факторов, не связанных с питанием (МНЕНИЕ).

Уровни сывороточного альбумина

1.2.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5А на ПГА сывороточный альбумин можно использовать в качестве предиктора госпитализации и смертности, при этом более низкие уровни связаны с более высоким риском (1А).

Обоснование

При оценке нутритивного статуса у пациентов с ХБП в качестве диагностических инструментов традиционно используются биохимические или другие расчетные показатели, такие как сывороточный альбумин, преальбумин, а также nPCR (нСКБ). Альбумин является основным циркулирующим белком, выполняющим ряд биологических функций, например, поддержание осмотического давления и транспорт различных молекул. Сывороточный преальбумин, также известный как транситин, это еще один циркулирующий белок, вырабатываемый печенью, с более коротким периодом полувыведения по сравнению с альбумином; соответственно, он более чувствителен к быстрым изменениям нутритивного статуса. Нормализованная скорость катаболизма белка (nPCR, нСКБ) – это общепринятый метод, используемый для оценки потребления белка

и рассчитываемый на основании интрадиализного повышения азота мочевины в сыворотке у пациентов на ПГД и на основании мочевины суточной мочи у пациентов с ХБП, не получающих диализ. Преимущества таких маркеров включают в себя тот факт, что они легко поддаются количественной оценке и могут быть измерены у всех пациентов. Тем не менее, известно, что на данные маркеры могут сильно влиять воспаление, различные заболевания, печеночная недостаточность, гиперволемиа, а также потери белка с мочой или диализатом (или, в случае nPCR, белковый баланс и прочие факторы). Уровень сывороточного альбумина – это один из лучших прогностических факторов заболеваемости или смертности у пациентов с терминальной стадией болезни почек. В свете этого, в последние годы была проведена повторная оценка их значения в анализе нутриционного статуса. Существующие данные указывают на то, что такие маркеры не являются достаточно надежными и достоверными для того, чтобы использовать их изолированно для оценки нутриционного статуса. Вместо этого их следует использовать как часть более комплексной оценки, которая применяется с целью скрининга.

Доказательная база

Сывороточный альбумин

В данный обзор было включено 16 наблюдательных исследований, в которых сравнивали концентрации сывороточного альбумина с другими методами, используемыми для оценки нутриционного статуса, включая 12 исследований у пациентов на ПГД, 2 исследования – у пациентов на ПД и еще 2 исследования – у пациентов на ПГД и ПД.

Пациенты на ПГД. Среди исследований у пациентов на ПГД 1 являлось проспективным когортным исследованием [34], 2 – ретроспективными когортными исследованиями [22, 72], а 7 – перекрестными исследованиями [23, 56, 57, 73-76]. Два исследования представляли собой исследования диагностической надежности или достоверности [14, 77].

Gurteebun и соавт. установили, что концентрация сывороточного альбумина является чувствительным методом для выявления пациентов, относящихся к группе риска развития БЭН на основании 7-балльной шкалы SGA [77]. В исследовании Mancini и соавт. [14] уровень альбумина являлся независимым предиктором биоимпедансного векторного анализа у пациентов с нормальными значениями других нутриционных показателей, но взаимосвязь не была значимой у пациентов с худшими нутриционными показателями [14]. Araujo и соавт. [22] продемонстрировали, что концентрация альбумина $<3,5$ г/дл была связана с более высокими шансами смертности в течение 10-летнего периода (OR, 2,34 [95%ДИ, 1,33-4,10]; $P=0,002$). Campbell и MacLaughlin [72] обнаружили, что низкие концентрации альбумина (<38 г/л) были в значительной степени связаны

с повышенной смертностью и заболеваемостью (продолжительностью пребывания в стационаре), однако, поправок на сопутствующие заболевания не делалось [22]. de Roij van Zuijdewijn и соавт. [34] определили, что концентрация альбумина являлась предиктором общей смертности от всех причин и превосходила в этом отношении 8 других показателей нутриционного статуса.

В исследовании Yelken и соавт. [76] концентрация сывороточного альбумина достоверно коррелировала с уровнем высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), толщиной кожной складки над трицепсом, окружностью средней части плеча, а также окружностью мышц средней части плеча (МАМС). Концентрации альбумина в сыворотке были связаны с nPCR и маркерами воспаления [73, 75], ИМТ [57], 7-балльной шкалой SGA [74], значениями индекса тощей ткани, но не индекса жировой ткани, полученными при проведении биоимпедансной спектроскопии [23], ИМТ и ЖМ [56].

Пациенты на ПД. Из 2 исследований у пациентов на ПД одно представляло собой проспективное когортное исследование [38], а другое – ретроспективное когортное исследование [78]. Leinig и соавт. [78] продемонстрировали, что гипоальбуминемия являлась значимым независимым предиктором смертности (HR, 2,3 [95%ДИ, 1,1-5,0]) по прошествии 24 месяцев наблюдения. Churchill и соавт. [38] указали, что увеличение уровня сывороточного альбумина на каждый 1 г/л связано с 2-летним относительным риском смертности, равным 0,94 (95%ДИ, 0,90-0,97).

Пациенты на ПГД и ПД. Пациенты на ПГД и ПД изучались в 2 проспективных когортных исследованиях [51, 79]. Mathew и соавт. [51] обнаружили, что концентрация сывороточного альбумина не является предиктором смертности и не коррелирует с индексом тощей ткани. de Mutsert и соавт. [79] продемонстрировали, что снижение уровня сывороточного альбумина на 1 г/дл было связано с повышением рисков смерти на 47% у пациентов на ПГД и 38% у пациентов на ПД. После поправки на системное воспаление или оценку по шкале SGA и nPCR данные относительных рисков смерти уже не являлись статистически значимыми, что указывает на потенциальный сопутствующий эффект системного воспаления.

В заключение следует отметить, что 1 исследование показало, что концентрация сывороточного альбумина является чувствительным показателем нутриционного статуса по 7-балльной шкале SGA у пациентов на ПГД. Семь исследований показали, что уровень сывороточного альбумина был связан с другими традиционными маркерами нутриционного статуса у пациентов на ПГД. Преобладающие данные свидетельствуют о том, что более низкая концентрация сывороточного альбумина является предиктором смертности как у пациентов на ПГД, так и у пациентов на ПД.

Маркеры воспаления

Исследования, в которых бы изучалась надежность и/или достоверность использования маркеров воспаления для оценки нутриционного статуса, не проводились. В тринадцати исследованиях изучали корреляцию между уровнями маркеров воспаления и другими показателями нутриционного статуса, включая 7 исследований у пациентов на ПГД, 1 исследование у пациентов на ПД, 2 исследования у пациентов на ПГД и ПД, 1 исследование у пациентов с трансплантацией почки и 2 исследования у пациентов с ХБП, не получающих диализ.

Пациенты на ПГД. Все 7 исследований, проводившихся у пациентов на ПГД, были перекрестными [56-58, 73, 75, 78, 80]. Уровни вЧСРБ были положительно связаны с ЖМ [80] и отрицательно – с ТМ [80], уровнем сывороточного альбумина [73, 75, 76, 81] и уровнем сывороточного преальбумина [75]. Уровень вЧСРБ не был связан с оценкой по шкале SGA, nPCR, антропометрическими показателями и результатами БИА [80]. Несмотря на то, что уровень СРБ не был связан с ИМТ в исследовании Vannini и соавт. [80], в исследовании Kadirli и соавт. была показана отрицательная корреляция [57]. Kahraman и соавт. [57] обнаружили, что уровни СРБ были максимальными у участников с ожирением и недостаточной массой тела по сравнению с остальными участниками. Beberashvili и соавт. [56] не обнаружили никакой взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов и ИМТ.

Пациенты на ПД. de Araujo Antunes и соавт. [82] проводили перекрестное исследование при участии пациентов на ПД. По сравнению с пациентами, уровни СРБ у которых составляли <1 мг/дл, у пациентов с уровнями СРБ ≥ 1 мг/дл отмечался более высокий ИМТ ($29,4 \pm 6,1$ по сравнению с $24,4 \pm 4,5$ кг/м²; $P=0,009$), процент от стандартной массы тела ($124,5\% \pm 25,4\%$ по сравнению с $106,8\% \pm 17,9\%$; $P=0,012$), а также процент ЖМ, измеренный при помощи кожной складки-БИА ($38,9\% \pm 6,3\%$ по сравнению с $26,2\% \pm 12,6\%$; $P<0,001$) [82].

Пациенты на ПГД и ПД. Isoyama и соавт. [83] продемонстрировали, что низкая сила сжатия кисти (HGS), а не низкая мышечная масса, измеренная методом ДРА, была связана с маркерами воспаления, включая вЧСРБ, ИЛ-6, а также фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Кроме того, уровни СРБ были отрицательно связаны с фазовым углом БИА [10].

Пациенты после трансплантации. Было обнаружено только 1 перекрестное исследование, проводившееся при участии получателей трансплантата почки. В этом исследовании оценка по шкале недостаточности питания-воспаления (MIS), положительно коррелировала с ИЛ-6 ($r=0,231$; $P<0,001$), ФНО- α ($r=0,102$; $P<0,001$) и СРБ ($r=0,094$; $P=0,003$) [84].

Пациенты с ХБП, не получающие диализ. Оба исследования, проводившиеся при участии пациентов,

не получавших диализ, были перекрестными [85, 86]. В исследовании Wing и соавт. [86] уровни вЧСРБ были выше в максимальном квартиле ИМТ, однако результаты с другими цитокинами были смешанными. У мужчин с ХБП стадии 2-4 уровни СРБ были отрицательно связаны с распределением тестостерона [86].

В заключение следует отметить, что во многих исследованиях была обнаружена корреляция между повышенными уровнями маркеров воспаления и субоптимальным нутритивным статусом; полученные результаты варьировали в зависимости от эталона сравнения. Взаимосвязь между ИМТ и уровнями маркеров воспаления была неясной, в данном случае может существовать U-образная зависимость. Уровень по шкале MIS ассоциировался с воспалением у пациентов с трансплантированной почкой.

Нормализованная скорость катаболизма белка

В данный обзор включено 7 исследований, в которых изучалась взаимосвязь между нормализованной скоростью катаболизма белка (nPCR) и сравнительными показателями у пациентов с ХБП.

Пациенты на ПГД. Из 3 исследований, проводившихся при участии пациентов на ПГД, 1 являлось проспективным когортным исследованием [34], а остальные 2 – перекрестными [73, 75]. В исследовании de Roij van Zijdewijn и соавт. [34] нормализованная скорость образования азота белков (nPNA [nPCR]) являлась достоверным предиктором смертности от любых причин (С-статистика Харрела=0,56; $P<0,01$), однако авторы указали, что показатель MIS и уровень сывороточного альбумина обладали наилучшей прогностической ценностью [34]. Jones и соавт. [3] и Molino и соавт. [75] обнаружили, что показатель nPCR являлся достоверным предиктором уровней сывороточного альбумина и преальбумина.

Пациенты на ПД. У пациентов на ПД проводились и проспективное, и перекрестное исследования. Первое показало, что nPCR отрицательно коррелировала с антропометрическими показателями состава тела и положительно коррелирована со шкалой комплексной нутриционной оценки ($r=0,32$; $P<0,001$), однако никакой взаимосвязи между nPCR и уровнем сывороточного альбумина выявлено не было [87]. Последнее исследование показало, что скорость катаболизма белка (PCR) не коррелировала с ТМТ, определенной на основании метода оценки кинетики креатинина или мультисекторного БИА [13].

Пациенты на ПГД и ПД. При проведении перекрестного исследования было показано, что в группе пациентов на ПГД и ПД оценка SGA взаимосвязана с nPCR ($r=-0,29$; $P=0,027$) [88].

Пациенты с ХБП, не получающие диализ. Перекрестное исследование, проводившееся Cigarran и соавт., показало, что уровни nPNA (nPCR) прогрессивно снижались по мере уменьшения тертилей распределения тестостерона ($P<0,05$) у мужчин с ХБП стадии 2-4 [85].

В заключение следует отметить, что показатель nPCR являлся предиктором концентрации альбумина и смертности у пациентов на ПГД. У пациентов на ПД взаимосвязь между nPCR и показателями состава тела была неясной, а взаимосвязь с другими показателями нутритивного статуса варьировала.

Сывороточный преальбумин

В данный обзор включено 4 исследования, в которых изучалась взаимосвязь между концентрацией преальбумина и сравнительными показателями у пациентов с ХБП.

Пациенты на ПГД. Из 3 исследований, проводившихся при участии пациентов на ПГД, 1 являлось проспективным когортным исследованием [9], а остальные 2 – перекрестными [23, 75]. В исследовании Molino и соавт. концентрации преальбумина были связаны с nPCR и уровнями ИЛ-6 [75]. Уровень преальбумина увеличивался на 20,8 мг/дл на каждые 1 г/кг увеличения nPCR ($P<0,001$), при этом на каждые 1 мг/мл увеличения концентрации ИЛ-6 уровень преальбумина снижался на 0,94 мг/дл. В множественной регрессионной модели концентрация преальбумина увеличивалась на 1,8 мг/дл на каждый 1 кг увеличения массы висцеральной жировой ткани ($P=0,015$). Fiedler и соавт. установили, что концентрация преальбумина являлась предиктором 3-летней смертности и госпитализаций [11]. Уровень СРБ также коррелировал с концентрацией преальбумина ($r=-0,45$; $P<0,001$). Кроме того, Aatif и соавт. продемонстрировали, что индексы тощей и жировой массы, полученные методом биоимпедансной спектроскопии, достоверно коррелировали с концентрацией преальбумина [23].

Пациенты на ПД. Перекрестное исследование, проводившееся Cigarran и соавт., показало, что концентрации преальбумина прогрессивно снижались по мере уменьшения тертилей распределения тестостерона ($P<0,05$) у мужчин с ХБП стадии 2-4 [85].

В заключение следует отметить, что концентрации преальбумина в сыворотке были взаимосвязаны с nPCR, уровнями маркеров воспаления, индексами тощей и жировой ткани, смертностью и госпитализациями у пациентов на ПГД. Тем не менее, исследования, в которых бы изучалась надежность и/или достоверность использования данного показателя по сравнению с золотым стандартом, не проводились.

Обсуждение отдельных аспектов

У пациентов на поддерживающем диализе определение уровней биохимических маркеров следует проводить до диализа.

Рекомендации по применению

- Для проведения достоверного скрининга и оценки нутритивного статуса необходимо учитывать ряд аспектов, касающихся уникальной ситуации у пациентов с ХБП. Некоторые

из них включают водный баланс, который может влиять на состав тела и биохимические маркеры; наличие системного воспаления, которое может влиять на сывороточные концентрации белков острой фазы; наличие и степень протеинурии, основного фактора, определяющего концентрацию сывороточного альбумина; а также уровень остаточной функции почек, который может влиять на сывороточные концентрации некоторых биохимических маркеров, например, преальбумина, выводимых почками.

- Рекомендации по определению концентрации сывороточного альбумина применяются ко всем взрослым пациентам с ХБП, включая пациентов, получающих поддерживающий диализ. Какие-либо потенциальные риски или вред, связанные с применением рекомендаций по определению/мониторингу уровней сывороточного альбумина у взрослых пациентов с ХБП, получающих поддерживающий диализ, отсутствуют.
- Методом определения сывороточного альбумина, считающимся золотым стандартом, является нефелометрия, которая обычно не используется на практике из-за стоимости и временных затрат. У пациентов с ХБП стадии 3-5 для оценки уровня альбумина следует использовать метод на основе бромкрезолового зеленого, тогда как у пациентов без ХБП или ХБП 1-2 более точным является метод на основе бромкрезолового пурпурного.

Дальнейшие исследования

Общие рекомендации

- Определить дополнительную ценность использования одного или нескольких нутриционных маркеров для более точной оценки нутриционного статуса и прогнозирования рисков.
- Разработать модели прогнозирования рисков, используя совокупность маркеров нутриционного статуса.
- Определить влияние применяющихся или перспективных вариантов нутритивной терапии на маркеры нутриционного статуса, а также то, коррелируют ли изменения уровней маркеров нутриционного статуса с исходами в качестве маркера эффективности.

Маркеры воспаления

- Определить, можно ли использовать маркеры системного воспаления при оценке нутриционного статуса у взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5, включая пациентов, получающих поддерживающий диализ, а также пациентов с трансплантированной почкой.

Нормализованная скорость катаболизма белка (PCR)

- Определить частоту, с которой следует проводить измерение/расчет nPCR.

Концентрация сывороточного преальбумина

- Определить частоту, с которой следует проводить измерение концентрации сывороточного преальбумина.

1.3 Положения, касающиеся силы сжатия кисти

1.3.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5А мы предлагаем использовать силу сжатия кисти в качестве индикатора белково-энергетической недостаточности и функционального статуса при наличии исходных данных (предшествующие измерения) для сравнения (2В).

Обоснование

Сила сжатия кисти (HGS) – это простой и надежный метод оценки мышечной функции у пациентов с ХБП. Кроме того, его можно использовать в качестве непрямого метода оценки нутриционного статуса у пациентов на поддерживающем диализе, а также пациентов с ХБП, не получающих диализ.

Доказательная база

В пяти исследованиях изучали взаимосвязь между HGS и сравнительными показателями у пациентов с ХБП, включая 1 исследование, проводившееся при участии пациентов с ХБП, не получающих диализ [89], 1 исследование у пациентов вновь поступивших на диализ [83], 2 исследования у пациентов на ПГД [90, 91], а также 1 исследование у пациентов на ПД [8]. В целом, HGS являлась надежным и достоверным показателем нутриционного статуса по сравнению с MIS у пациентов на ПГД (чувствительность 70%-87%; специфичность 43%-66%) [91] и негативно коррелировала с MIS у пациентов с ХБП, не получающих диализ ($r=0,42$; $P<0,001$) [89], но результаты могут варьировать в зависимости от влияния осложняющих переменных. HGS коррелировала с ТМТ, оценку которой проводили с использованием других методов, однако корреляции с другими маркерами состава тела или нутриционного статуса у пациентов на ПД выявлено не было [8]. У пациентов, вновь поступивших на диализ, HGS коррелировала в большей степени с нутриционным статусом и уровнями маркеров воспаления, а также обладала большей прогностической значимостью при оценке смертности, чем мышечная масса, определяемая методом ДРА [83].

Обсуждение отдельных аспектов

Покупка оборудования для оценки HGS связана с материальными затратами.

Рекомендации по применению

- Рекомендации по определению HGS применяются ко всем взрослым пациентам на ПГД, пациентам на ПД, а также пациентам с ХБП, не получающим диализ.

- Потенциальные риски или вред, связанные с применением рекомендаций по определению HGS у пациентов на ПГД, касаются выбора стороны тела. Измерения должны проводиться на противоположной стороне от сосудистого доступа. У всех остальных пациентов (например, на ПД или у преддиализных пациентов) потенциальные риски или вред отсутствуют. Персонал должен пройти соответствующее обучение по проведению измерений и интерпретации результатов.
- Многие пациенты с ХБП также страдают сахарным диабетом 2 типа, последствия которого могут включать периферическую нейропатию. Врач должен учитывать потенциальную потерю силы сжатия кисти из-за периферической нейропатии у пациентов с диабетом 2 типа при сравнении результатов измерений в динамике.

Мониторинг и оценка

Измерение HGS – это простой метод; тем не менее, он не используется рутинно в клинической практике.

Дальнейшие исследования

Рабочая группа рекомендует проведение дальнейших исследований HGS с целью определения:

- оптимального времени проведения измерений (например, до или после сессии ГД или в междиализные дни),
- пороговых значений, которые коррелируют с другими показателями мышечной функции, используемыми в качестве суррогатных показателей нутриционного статуса,
- наилучшего способа стандартизации методики (например, положение руки, период проведения оценки, выбор стороны),
- надежности и достоверности измерений по сравнению с золотым стандартом, используемым в качестве предпочтительного инструмента для измерения мышечной функции,
- взаимосвязи между HGS и другими маркерами физической функции.

1.4 Положения, касающиеся методов оценки потребностей в энергии

Оценка энергозатрат в состоянии покоя

1.4.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5А или после трансплантации по возможности и при наличии показаний целесообразно использовать метод не прямой калориметрии для оценки энергозатрат в состоянии покоя, поскольку данный метод остаётся золотым стандартом для определения энергозатрат в состоянии покоя (МНЕНИЕ).

Формулы для расчета энергозатрат в состоянии покоя

1.4.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д, метаболически стабильных, в отсутствие возможности применения метода непрямой калориметрии мы предлагаем использовать специфичные для ХБП уравнения, прогнозирующие энергозатраты при определенных заболеваниях и в состоянии покоя, поскольку они учитывают факторы, которые могут влиять на скорость метаболизма в данной популяции (2С).

Обоснование

Достижение энергетического баланса является критической задачей у лиц с диагностированной ХБП поскольку белково-энергетическое недоедание и БЭН могут быть предотвращены или излечены у восприимчивых лиц. Таким образом, получение надежных и достоверных данных, касающихся потребления энергии с пищей, а также наличие достоверных показателей расхода энергии имеет первостепенное значение.

Метод непрямой калориметрии продолжает оставаться наилучшим методом определения энергозатрат в состоянии покоя у взрослых пациентов с диагностированной ХБП стадии 1-5, включая пациентов на заместительной почечной терапии (пациенты на ПГД или ПД или реципиенты трансплантата). Для того чтобы продемонстрировать, могут ли портативные устройства непрямой калориметрии стать подходящей альтернативой для данной популяции пациентов, необходимы дополнительные исследования.

В отсутствие возможности для проведения непрямой калориметрии существует более 200 прогностических уравнений, которые могут использоваться для оценки энергозатрат в покое у пациентов с диагностированной ХБП. Было показано, что некоторые из них переоценивают или недооценивают энергозатраты в состоянии покоя на ранних стадиях ХБП, так же, как и у пациентов, получающих лечение методом поддерживающего диализа. Было проведено несколько перекрестных исследований, в которых было сделано предположение, что потребности в энергии у пациентов на ранних стадиях ХБП, могут существенно не отличаться от здоровых взрослых, хотя данные, указывающие на это, крайне ограничены. Недавнее исследование показало, что прогностические уравнения, специально разработанные для пациентов с ХБП, получающих лечение методом поддерживающего диализа, характеризуются меньшей погрешностью и большей прогностической ценностью.

Даже лучшие прогностические модели, разработанные для ХБП, не учитывают влияние физической активности или структурированных упражнений. Опора на текущие оценки физической активности

может не дать точного определения общей потребности в энергии в данной популяции.

Доказательная база

Было проведено 6 исследований, в которых изучали уравнения для расчета энергозатрат в состоянии покоя (REE) у пациентов с ХБП и сравнивали их со стандартным методом непрямой калориметрии [93-98]. В двух из 6 исследований использовались данные непрямой калориметрии для выведения специфичного для заболевания уравнения [93, 98]. Уравнение Харриса-Бенедикта переоценило REE в 4 исследованиях у пациентов с различными стадиями ХБП; например, Dias Rodrigues и соавт. [94] (ПГД), Kamimura и соавт. [95] (пациенты не на диализе, пациенты на ПГД и ПД), Lee и соавт. [96] (ПАПД) и Neyra и соавт. [97] (хроническая почечная недостаточность, ПГД и ПД), но в исследовании Vilar и соавт. уравнение Харриса-Бенедикта недооценило REE у участников на ПГД [98]. Точно так же уравнение Шофилда переоценивает REE в исследовании Dias Rodrigues и соавт. [94] (ПГД) и Kamimura и соавт. [95] (пациенты не на диализе, пациенты на ПГД и ПД), но недооценивает их в исследовании Vilar и соавт. [98] (ПГД). Byham-Gray и соавт. [93] продемонстрировали, что уравнение поддерживающего гемодиализа (MHDE) позволяет более точно спрогнозировать REE по сравнению с уравнением Миффлина-Сан Жеора. Vilar и соавт. [98] также обнаружили, что созданное ими уравнение для расчета REE являлось наилучшим предиктором REE по сравнению с традиционными прогностическими уравнениями для расчета энергозатрат. В общем, соответствие между уравнениями и методами было низким или умеренным.

Обсуждение отдельных аспектов

У пациентов с ХБП стадии 5, получающих ПГД или ПД, существует несколько факторов, которые могут влиять на энергозатраты, кроме традиционных детерминант (возраст, пол, БЖМ), таких как гиперпаратиреоз, гипергликемия и хроническое воспаление, которые необходимо учитывать при расчете энергии. Потребности в энергии будут варьировать в зависимости от состояния здоровья пациента (например, наличие острого или хронического заболевания) и целей, связанных с состоянием (поддержание массы, прибавка или снижение массы). Потребности в энергии могут различаться в зависимости от стадии ХБП и соответствующего лечения (диализ по сравнению с трансплантацией). В контексте данных рекомендаций «метаболически стабильный» указывает на отсутствие активных воспалительных или инфекционных заболеваний, отсутствие госпитализаций в течение последних 2 недель, отсутствие плохо контролируемого сахарного диабета и изнурительных заболеваний, например,

онкологических, отсутствие терапии антибиотиками или иммуносупрессантами, а также отсутствие существенной потери массы тела за короткий период.

Рекомендации по применению

- Дипломированный диетолог-нутрициолог должен учитывать ряд факторов при определении потребностей в энергии у взрослых пациентов с диагностированной ХБП, включая состояние здоровья пациентов в целом, диагноз ХБП и соответствующее лечение, уровень физической активности, пол, возраст, массу тела, специфические факторы, связанные с заболеванием, метаболические стрессогенные факторы, а также цели терапии.
- При оценке потребностей в энергии в различных популяциях пациентов, например, у пациентов, получающих лечение методом ГД или ПД следует использовать специальные уравнения (например, уравнение MHE).
- Тепловой эффект пищи может быть снижен у лиц, которые не получают диализ, по сравнению с пациентами на диализе из-за более низкого потребления белка.

Мониторинг и оценка

Для оценки достаточного обеспечения потребностей в энергии требуется регулярный мониторинг. Необходимо вовремя отслеживать изменения нутритивного статуса и корректировать назначаемую калорийность.

Дальнейшие исследования

- Определить потребности в энергии при различных заболеваниях почек и оценить вклад физических упражнений и физической активности; то есть провести индексацию общих энергозатрат при ХБП.
- Определить ключевые детерминанты энергозатрат при ХБП, которые позволили бы врачам учитывать их при предписывании калорийности.
- Разработать и проверить прогностические уравнения при ХБП, которые могут более точно определить уникальные потребности в энергии у конкретного пациента.

1.5 Положения, касающиеся комплексных нутриционных индексов

7-балльная Субъективная глобальная оценка (SGO/SGA)

1.5.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д мы рекомендуем использовать 7-балльную Субъективную Глобальную Оценку (СГО) в качестве надежного и достоверного метода для оценки нутриционного статуса (1B).

Шкала недостаточности питания-воспаления (MIS)
1.5.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПГД или после трансплантации для оценки нутриционного статуса можно использовать Шкалу недостаточности питания-воспаления (MIS) (2C).

Обоснование

Оценка нутритивного статуса у взрослых пациентов с диагностированной ХБП стадии 1-5Д должна осуществляться на регулярной основе для предотвращения и/или лечения недостаточности питания и истощения. Процесс нутритивного наблюдения (Nutrition Care Process) начинается со скрининга питания, а ключевые показатели нутриционного статуса могут стать основанием для назначения дополнительных оценок и вмешательств. В клинической практике применяется несколько методик скрининга нутриционного статуса, но только некоторые из них являются специфичными для ХБП, при этом данные по их надежности и достоверности ограничены. Большинство существующих методов используются для выявления рисков нарушения питания; только 1 в настоящее время используется для скрининга белково-энергетической недостаточности (БЭН). Независимо от используемых механизмов, оценка нутриционного статуса, проводимая после скрининга, должна быть всесторонней и включать регулярный мониторинг исходов нутритивной терапии. Основные компоненты комплексной оценки нутриционного статуса включают в себя антропометрические показатели, биомаркеры, клинические симптомы, выявляемые в ходе физикального обследования, оценку пищевого рациона, а также медицинский/психосоциальный анамнез. Доступность комплексных нутриционных индексов (например, SGA и MIS), которые объединяют эти данные, может помочь врачам при принятии решений по поводу нутриционного статуса пациента и возможного плана лечения. Следовательно, эти нутриционные индексы специфичны и учитывают уникальные нутритивные потребности данной популяции пациентов.

Доказательная база

Комплексные нутриционные индексы: Инструменты для скрининга

Гериатрический индекс нутриционных рисков.

В трех исследованиях сообщалось о применении Гериатрического индекса нутриционных рисков (GNRI), для оценки нутриционного статуса, включая 2 исследования надежности/достоверности [99, 100] и 1 прогностическое исследование у пациентов на ПГД [34]. В 1 исследовании GNRI характеризовался наибольшей площадью под кривой (с использованием MIS в качестве контроля) из всех скрининговых методов оценки нутриционного статуса [100] GNRI продемонстрировал достоверную не-

гательную корреляцию с MIS ($r=-0,67$; $P<0,0001$), а наиболее точное пороговое значение GNRI для идентификации пациентов с недостаточным питанием в соответствии с MIS составляло 91,2. Чувствительность, специфичность и точность GNRI для 91,2 баллов, при прогнозировании недостаточного питания в соответствии с MIS составляли 73%, 82% и 79%, соответственно. Еще в одном исследовании сообщалось, что GNRI имеет высокий показатель согласованности результатов разных исследователей ($\kappa=0,98$) и высокую воспроизводимость результатов разными исследователями ($\kappa=0,82$) [99]. В другом исследовании GNRI являлся достоверным предиктором смертности в интервале наблюдения 2,97 лет ($P<0,001$), но обладал низкой прогностической ценностью при анализе смертности от любых причин по сравнению с MIS и уровнями альбумина [34].

Универсальный скрининговый метод недостаточности питания/Метод скрининга недостаточности питания. В двух исследованиях надежности/достоверности сообщалось о применении Универсального метода скрининга недостаточности питания (MUST) и Метода скрининга недостаточности питания (MST) для оценки нутриционного статуса у пациентов на ПГД [100, 101]. В исследовании Lawson и соавт. [101] сообщалось о надежности и достоверности как MUST, так и MST у пациентов на ПГД. Чувствительность и MUST, и MST была низкой (53,8% для MUST; 48,7% для MST), указывая, что эти методы не обладают особой чувствительностью для выявления лиц с недостаточным питанием в данной группе по сравнению с SGA. Оба метода имеют высокую специфичность (MUST, 78,3%; MST, 85,5%), то есть они хороши для исключения пациентов, получающих полноценное питание. Достоверность, оцениваемая по коэффициенту κ , составляла 0,58 для MUST (95%ДИ, 0,20-0,80) и 0,33 для MST (95%ДИ, 20,03-0,54). Оба метода имели отрицательную прогностическую значимость (NPV), в 60%, а положительная прогностическая значимость (PPV) для MUST составляла 73,7%, а для MST – 78,7%. Несмотря на то, что данные методы не являлись достаточно чувствительными для выявления всех пациентов с недостаточностью питания среди госпитализированных пациентов с заболеваниями почек, они остаются достаточно надежными и соотносятся с другими маркерами нутриционного статуса. В исследовании Yamada и соавт. [100] авторы сравнивали результаты, полученные при помощи различных методов оценки недостаточности питания, с референсным стандартом MIS. Показатели MUST и MST достоверно соотносились с MIS ($P<0,0001$ для каждого). Кривые рабочих характеристик MUST и MST по сравнению с MIS были наименьшими из анализируемых методов, а чувствительность, специфичность и точность для обнаружения гипоальбуминемии были одними из самых низких из всех проанализированных методов, что

указывает на них, как на не самые лучшие методы для выявления нутритивного риска у пациентов на ПГД.

Мини-шкала оценки питания. В четырех исследованиях сообщалось об использовании Мини-шкалы оценки питания (Mini Nutrition Assessment, MNA) для оценки нутриционного статуса у пациентов на ПГД: 3 исследования являлись исследованиями надежности/достоверности [100, 102, 103], а 1 представляло собой корреляционное исследование [104]. Afsar и соавт. [102] сообщали о надежности инструмента MNA по сравнению с трехбалльной шкалой SGA. Коэффициент надежности (альфа) для MNA составлял 0,93 (хорошая степень воспроизводимости). Шкала MNA может недооценивать нутриционный статус у пациентов на ПГД, у которых отсутствует воспаление. Следовательно, шкала MNA может быть не столь надежной как SGA в выявлении белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов на ПГД. Erdogan и соавт. [104] сравнивали MNA с БИА и отметили достоверную корреляцию между оценкой MNA и одночастотной БИА ($r=0,2$; $P=0,045$), мышечной массой ($r=0,382$; $P<0,001$), а также процентом висцерального жира ($r=0,270$; $P=0,007$). Авторы пришли к выводу, что БИА не является настолько же чувствительным, как MNA, чтобы обнаружить ранние эффекты вторичных причин недостаточности питания. Santin и соавт. [103] (2016) сравнивали SGA (7-балльную), MIS и MNA – краткую форму (MNA-SF) с силой сжатия кисти (HGS), уровнем альбумина, уровнем СРБ и толщиной кожной складки. SGA и MNA-SF в достаточной степени согласовывались друг с другом ($\kappa=0,24$; $P<0,001$). Наименьшее соответствие было обнаружено между MIS и MNA-SF ($\kappa=0,14$, от отсутствия до незначительного; $P<0,004$). И опять же и SGA, и MIS обладали хорошей конкурентной и прогностической значимостью для пациентов с ХБП, в то время как результаты оценки достоверности MNA-SF были больше сопоставимы с лицами пожилого возраста без ХБП. Yamada и соавт. [100] сравнивали MNA с другими методами, используемыми для оценки нутриционного статуса и отметили, что MNA характеризовался меньшей площадью под кривой (0,73), чем GNRI и Шкала оценки нутриционных рисков (Nutritional Risk Score), но большей по сравнению с MUST и MST.

Шкала Nutrition Impact Symptoms (оценки симптомов, на которые влияет питание). В одном исследовании валидности говорилось об использовании шкалы Nutrition Impact Symptoms (NIS) для выявления лиц, относящихся к группе риска недостаточности питания среди пациентов, получающих ГД, и пришли к выводу, что шкала NIS является полезным инструментом скрининга питания для выявления лиц, относящихся к группе риска недостаточности питания [105]. Балл по шкале NIS >2 обладал максимальной прогностической ценностью для смертности и для отрицательных исходов, связанных с недо-

статочным питанием, следуя в рейтинге нарушений после шкалы SGA. Совокупная достоверность указывала на одинаковое соответствие результатов разных методов для оценки риска недостаточности питания между собой (генерируемая пациентом SGA, краткая генерируемая пациентом SGA и NIS). Уровень сывороточного альбумина отрицательно коррелировал с NIS (по Спирману, $r = -0,161$; $P = 0,018$).

Метод скрининга питания. В одном исследовании валидности сообщалось об использовании Метода скрининга питания (Nutrition Screening Tool, NST) для оценки нутритивного статуса у пациентов на ПД. В данном исследовании NST обладал чувствительностью, равной 0,84 (диапазон от 0,74 до 0,94; $P < 0,05$), и специфичностью, равной 0,9 (диапазон от 0,82 до 0,99; $P < 0,05$), что является допустимым с клинической точки зрения [106].

Шкала NST при заболеваниях почек. В другом исследовании Xia и соавт. [107] у пациентов на ПД NST при заболеваниях почек (R-NST) сравнивали с 7-балльной шкалой SGA. Авторы пришли к выводу, что R-NST при сравнении с 7-балльной шкалой SGA является надежным инструментом для определения риска недостаточности питания (чувствительность, 97,3% [95%ДИ, 90,7%-99,7%]; специфичность, 74,4% [95%ДИ, 57,9-87,0]; PPV, 88,0% [95%ДИ, 79,0%-94,1%] и NPV, 93,6% [95%ДИ, 78,6%-99,2%]). Эти результаты указывают на то, что R-NST является хорошим методом для выявления госпитализированных пациентов с заболеваниями почек, относящихся к группе риска недостаточности питания.

Шкала оценки белково-энергетической недостаточности (БЭН). В двух прогностических исследованиях сообщалось об использовании Шкалы БЭН для оценки нутритивного статуса. Leinig и соавт. [78] установили, что SGA и уровень альбумина являлись значимыми предикторами смертности, но ИМТ, МАМС и шкала БЭН не могли спрогнозировать смертность в течение 24 месяцев у пациентов на ПД.

Тем не менее, Moreau-Gaudry и соавт. [108], в исследовании, проводившемся у пациентов на ПГД, отметили, что Шкала БЭН прогнозирует выживаемость. Снижение на каждую единицу по данной шкале соответствовало 5%-7% снижению выживаемости ($P < 0,01$). Эта шкала может помочь при выявлении подгрупп пациентов с высоким уровнем смертности и которым рекомендуется нутритивная поддержка.

Комплексные нутритивные индексы: Инструменты оценки

Субъективная глобальная оценка. В одиннадцати исследованиях изучалась взаимосвязь между 7-балльной шкалой SGA/СГО и сравнительными показателями, включая 3 исследования надежности/достоверности [59, 60, 103] и 6 дополнительных прогностических и/или корреляционных исследований [34, 74, 80, 109-111].

В трех исследованиях изучали надежность и/или достоверность 7-балльной шкалы SGA у пациентов на ПГД. В исследовании Visser и соавт. [60] была продемонстрирована достаточная надежность 7-балльной шкалы SGA при сравнении результатов, полученных различными исследователями (межгрупповая корреляция, 0,72), а также одним и тем же исследователем (внутригрупповая корреляция, 0,88), у пациентов на ПГД. В исследовании Santin и соавт. [103] 7-балльная шкала SGA хорошо согласовывалась с MIS ($\kappa = 0,43$; $P < 0,001$) и MNA-SF ($\kappa = 0,24$; $P < 0,001$). В исследовании Steiber и соавт. [59] оценка по шкале SGA характеризовалась достаточной межэкспертной надежностью ($\kappa = 0,5$; коэффициент корреляции Спирмена, $r = 0,7$) и существенной внутриэкспертной надежностью ($\kappa = 0,7$; коэффициент корреляции Спирмена, $r = 0,8$; $P < 0,001$).

В трех когортных исследованиях изучали, можно ли использовать 7-балльную шкалу SGA в качестве предиктора тяжелых исходов у пациентов, получающих ПГД. В исследовании Perez Vogt и соавт. [110] после поправки на значимые искажающие факторы, шкала SGA являлась достоверным предиктором смертности через 2 года. В исследовании de Roij van Zijldewijn и соавт. [34] шкала SGA являлась достоверным предиктором ($P < 0,001$) смертности к 2,97 лет, но ее прогностическая ценность была ниже при оценке смертности от всех причин по сравнению с MIS и уровнями альбумина. de Mutsert и соавт. [79] отмечали, что риск смерти среди пациентов, получающих диализ, возрастал по шкале SGA в зависимости от дозы. По сравнению с нормальным нутритивным статусом, у лиц с оценкой по шкале SGA, равной 4 или 5, отмечалось повышенное отношение рисков (HR) при оценке 7-летней смертности, равное 1,6 (95%ДИ, 1,3-1,9), а с оценкой SGA, равной от 1 до 3, значение HR при оценке 7-летней смертности составляло 2,1 (95%ДИ, 1,5-2,8). Во временных моделях сила данной взаимосвязи возрастала. Наконец, в исследовании у пациентов на ПД, увеличение на каждую единицу по шкале SGA, адаптированной для пациентов с терминальной стадией болезни почек/ПАПД, соответствовало снижению 2-летнего риска смертности на 25% ($P < 0,05$) [38].

В шести исследованиях изучали корреляцию между 7-балльной шкалой SGA и другими показателями нутритивного статуса. В исследовании Visser и соавт. [60] у пациентов на ПГД была отмечена сильная корреляция между показателем 7-балльной шкалы SGA и ИМТ ($r = 0,79$), процентом жировой массы ($r = 0,77$) и окружностью средней части плеча ($r = 0,71$; все значения $P < 0,001$). В исследовании Steiber и соавт. [59] у пациентов на ПГД были отмечены статистически значимые отличия между средними значениями ИМТ и уровнями альбумина, согласно оценке SGA ($P < 0,05$). Tapiawala и соавт. [111] проводили оценку 7-балльной шкалы SGA у пациентов с ХБП или терминальной стадией бо-

лезни почек, включая пациентов, получающих все типы диализа. Оценка SGA не коррелировала с потреблением белка и энергии с пищей или уровнями сывороточного альбумина, но антропометрические показатели коррелировали с оценкой SGA (толщина кожных складок, $r=0,2$; окружностью средней части плеча, $r=0,5$; а также MAMC (окружность мышц средней части плеча, $r=0,5$). Авторы пришли к выводу, что 7-балльная шкала SGA является достоверным методом оценки нутриционного статуса. Malgorzewicz и соавт. [74] сравнивали измерения ближней инфракрасной спектрометрией и уровни альбумина с оценкой по 7-балльной шкале SGA у пациентов на ПГД. TMT, измеренная методом ближнего инфракрасного излучения была достоверно снижена у пациентов с недостаточностью питания ($P<0,05$), и была показана корреляция между оценкой SGA и TMT ($r=0,5$; $P<0,05$), а также оценкой SGA и концентрацией альбумина ($r=0,7$; $P<0,05$). В исследовании Vannini и соавт. [80] баллы по шкале SGA были взаимосвязаны с традиционными маркерами нутриционного статуса, что подтверждает возможность ее применения среди пациентов на ПГД. Баллы по шкале SGA не были связаны с уровнем СРБ. Jones и соавт. [109] изучали взаимосвязь между 3-балльной шкалой SGA и комплексной шкалой оценки нутриционного статуса, включавшей в себя SGA (3- и 7-балльную), ИМТ, процент от стандартной массы, толщину кожных складок и MAMC, а также уровни альбумина у пациентов, получавших ПГД. По сравнению с комплексной оценкой, балл по шкале SGA неправильно классифицировал «большое число пациентов», и оценка не была взаимосвязана со многими параметрами нутриционного статуса, такими как рацион, ИМТ и уровни альбумина.

В одном исследовании [112] авторы использовали версию SGA, которая была адаптирована для пациентов на ПГД, а в 2 исследованиях [78, 113] версия используемого инструмента SGA была неизвестна. Garagarza и соавт. [112] сравнивали измерения, проводившиеся методом биоимпедансной спектроскопии, с результатами версии SGA, модифицированной для пациентов на ПГД, включавшей в себя 5-балльную оценку, состоявшую из оценки изменений массы тела, пищевых привычек, симптомов со стороны ЖКТ, функциональной активности и сопутствующих заболеваний. БЭН, определяемая на основании измерения соотношения внеклеточной массы к массе тела методом биоимпедансной спектроскопии, характеризовалась положительной взаимосвязью с уровнем СРБ ($P=0,009$) и оценкой по шкале SGA ($P=0,03$). Leinig и соавт. [78] изучали взаимосвязь между оценкой по шкале SGA и риском смерти по прошествии 24 месяцев у пациентов на ПД, но версия SGA была неизвестна. Оценка по шкале SGA являлась достоверным предиктором смертности пациентов на ПД. Passadakis и соавт. [113] сравнивали результаты БИА с оценкой

SGA у пациентов на ПАПА, однако версия используемой SGA неизвестна. Оценка SGA в значительной степени коррелировала с импедансным индексом ($r=0,48$; $P=0,0038$) и фазовым углом ($r=0,43$; $P=0,0048$).

Шкала недостаточности питания-воспаления (MIS). В девяти исследованиях сообщалось об использовании шкалы MIS для оценки нутриционного статуса, включая 2 исследования надежности/достоверности [99, 103], 4 прогностических исследования [11, 34, 110] и 3 корреляционных исследования [84, 89, 114].

В одном исследовании Beberashvili и соавт. [99] сообщалось, что шкала MIS обладает умеренной согласованностью результатов, полученных различными исследователями ($\kappa=0,62$), и воспроизводимостью результатов, полученных разными исследователями ($\kappa=0,77$), а также является надежным инструментом оценки нутритивного статуса при длительном наблюдении у пациентов, получающих ПГД.

Еще в одном исследовании Santin и соавт. [103] указывали, что шкала MIS хорошо согласовывается с SGA ($\kappa=0,43$; $P<0,001$) и в меньшей степени согласовывалась с MNA-SF ($\kappa=0,14$; $P<0,004$). Шкала MIS также характеризовалась хорошей совокупной и прогностической достоверностью у пациентов на ПГД.

В четырех исследованиях сообщалось о применении шкалы в качестве предиктора смертности [11, 34, 103, 110]. В трех исследованиях сообщалось, что у пациентов на ПГД шкала MIS являлась значимым предиктором смертности [11, 34, 110]. В 1 исследовании шкала MIS являлась значимым предиктором смертности по прошествии 2,97 лет ($P<0,001$), а также наилучшим прогностическим инструментом для оценки смертности от любых причин и вторичных конечных точек, таких как сердечно-сосудистые события у пациентов, получающих ПГД [34]. Еще в одном исследовании Fiedler и соавт. [11] также отмечалось, что шкала MIS является предиктором смертности и госпитализаций у пациентов, получающих лечение методом ПГД, при этом анализ выживаемости показал, что шкала MIS являлась одним из лучших предикторов смертности (HR, 6,25 [95%ДИ, 2,82-13,87]; $P<0,001$). Perez Vogt и соавт. [110] также отмечали, что шкала MIS являлась важным предиктором 2-годовой смертности у пациентов на ПГД. Наконец, в исследовании Santin и соавт. [103] несмотря на то, что низкие баллы по шкале MIS не являлись предиктором смертности, высокие баллы MIS были достоверным предиктором смертности в скорректированном анализе (HR, 5,13 [95%ДИ, 1,19-13,7]).

В трех исследованиях сообщалось об использовании шкалы MIS и корреляции её значений с другими методами оценки. Amparo и соавт. [89] отмечали достоверную отрицательную корреляцию

между HGS и MIS ($r=-0,42$; $P<0,001$) у пациентов с ХБП, не получающих диализ. Ноу и соавт. [114] отмечали, что шкала MIS демонстрирует сильную корреляцию с модифицированной количественной шкалой SGA ($r=0,924$) и обратную корреляцию с результатами БИА ($r=-0,213$) у пациентов на ПГД. Molnar и соавт. [84] отмечали, что шкала MIS достоверно отрицательно коррелирует с окружностью живота ($r=-0,144$; $P<0,001$) и уровнем преальбумина ($r=-0,165$; $P<0,001$), в то же время достоверная положительная корреляция была отмечена с ИА-6 ($r=0,231$; $P<0,001$), ФНО- α ($r=0,102$; $P<0,001$) и уровнями СРБ ($r=0,094$; $P=0,003$) у реципиентов трансплантата почки. Все исследования показали, что шкала MIS – это полезный инструмент для оценки нутриционного статуса у пациентов с ХБП.

Другие комплексные нутриционные индексы

Шкала оценки нутриционного риска (Nutrition Risk Score). В прогностическом исследовании отмечалось, что Nutrition Risk Score являлась хорошим предиктором смертности (HR, 4,24 [95%ДИ, 1,92-9,38]; $P<0,001$) у пациентов на ПГД и превосходила использование лабораторных маркеров и БИА при прогнозировании смертности [11].

Индекс белкового питания (Protein Nutrition Index).

В исследовании изучали достоверность Protein Nutrition Index (PNI) в качестве предиктора выживаемости у пациентов на ПД. По сравнению референсным стандартом (nPNA [nPCR] $<0,91$ соответствует недостаточному питанию), чувствительность, специфичность, PPV и NPV для PNI составляли 0,4, 0,978, 0,901 и 0,783, соответственно [115]. Это исследование показало, что PNI является хорошим предиктором смертности (даже после поправки на возраст и сопутствующие заболевания). Увеличение балла по шкале PNI на 1 приводило к снижению риска смертности на 16%.

Комплексная Шкала оценки нутритивного статуса на основании потребления белка и калорийности с пищей. de Roij van Zuijdewijп и соавт. [34] изучали 8 методик для оценки нутриционного статуса с целью прогнозирования смертности от любых причин. Комплексная шкала оценки нутритивного статуса на основании потребления белка и калорийности с пищей (Composite Score of Protein Energy Nutrition Status, cPENS) характеризовалась С-индексом Харелла, равным 0,63 (95%ДИ, 0,61-0,66), в отношении прогнозирования смертности. Однако данное исследование показало, что эта шкала имела неадекватную дискриминацию и калибровку или более низкое прогностическое значение для смертности.

Прочие показатели. Blumberg Benyamini и соавт. [116] сравнили интеграционную оценку с 7-балльной шкалой SGA у пациентов на ПГД. Интеграционная клиническая оценка нутриционного статуса у пациентов на диализе основана на биохимических

показателях, таких как уровни альбумина, креатинина, мочевины, холестерина, СРБ, а также адекватности диализа и изменении веса. Увеличение балла по интеграционной шкале на каждую единицу соответствует достоверному снижению шансов смерти (HR, 0,929; 95%ДИ, 0,885-0,974; $P<0,002$). Шкала SGA и интеграционная шкала достоверно коррелировали друг с другом ($n=69$; $r=0,853$; $P<0,01$), и, согласно автору, она является полезным прогностическим инструментом для раннего выявления ухудшения нутриционного статуса.

В прогностическом исследовании изучали, какая комплексная балльная система оценки нутритивного статуса будет лучше всего прогнозировать смертность от любых причин у пациентов на ПГД [110]. Данное исследование показало, что шкалы SGA и MIS лучше всего прогнозируют смертность от любых причин через 15,5 месяцев, а критерии ISRNM не были способны спрогнозировать смертность в данной выборке.

В одном корреляционном исследовании изучалась взаимосвязь между индексом ожирения тела, БИА, антропометрическими показателями и ДРА [117]. Коэффициент корреляции был выше при сравнении ДРА с антропометрическими измерениями ($r=0,76$) и индексом ожирения ($r=0,61$) чем с БИА ($r=0,57$) в скорректированном анализе ($P<0,0001$). Полученные данные свидетельствуют, что точность оценки ЖМ у пациентов с ХБП, не получающих диализ, методом БИА ограничена по сравнению с ДРА

Обсуждение отдельных аспектов

Был проведен анализ большого объема литературы по оценке нутриционного статуса и комплексным нутриционным индексам при ХБП стадии 5Д. Хотя некоторые из данных методов являются надежными и могут быть применимы на более ранних стадиях ХБП (1-4), врач должен провести всестороннюю комплексную оценку нутриционного статуса, включающую основные разделы Процесса нутритивного наблюдения (Nutrition Care Process).

БЭН, термин, поддерживаемый ISRNM, описывает сложность нутриционных и метаболических изменений, существующих при ХБП. Хотя определение БЭН полезно для выявления пациентов с явными нарушениями питания, его чувствительность низкая, учитывая его строгие критерии. Несмотря на валидацию комплексных индексов оценки нутритивного статуса для выявления плохого нутритивного статуса (например, недостаточности питания), неясно, насколько хорошо некоторые из этих инструментов могут быть применены для раннего выявления БЭН.

Рекомендации по применению

- Скрининг нутриционного статуса взрослых пациентов с диагностированной ХБП стадии 1-5Д должен проводиться на регулярной основе для

выявления, проведения дальнейшей оценки и коррекции соответствующих нутритивных проблем.

- Всесторонняя оценка нутриционного статуса с использованием комплексного индекса оценки нутриционного статуса должна проводиться на первом визите и далее всякий раз, когда есть подозрения в отношении каких-либо изменений в состоянии здоровья или в соответствии с политикой учреждения или регулирующих органов.

Мониторинг и оценка

Комплексная оценка нутритивного статуса будет являться основанием для назначения нутритивной терапии. Врач должен контролировать ключевые результаты нутритивной терапии, например потребление питательных веществ, состав тела и уровни биомаркеров в сыворотке на основе назначенного плана лечения, а также проводить повторную оценку и корректировать план лечения с целью достижения намеченных целей.

Дальнейшие исследования

- Для того, чтобы стандартизировать методы скрининга нутриционного статуса с целью раннего выявления и назначения терапии необходимы дальнейшие исследования.
- Дополнительные исследования должны фокусироваться на том, какие комплексные нутриционные индексы, если такие существуют, можно надежно и достоверно использовать на ранних стадиях ХБП.
- Чтобы изучить, какие комплексные нутриционные индексы подходят для скрининга или оценки нутриционного статуса у пациентов с ХБП, не получающих диализ, необходимы дополнительные исследования.
- Для изучения надежности и достоверности инструментов GNRI и SGA у пожилых пациентов с ХБП необходимы дополнительные исследования.
- Для выявления БЭН необходим дальнейший анализ методов скрининга и оценки, особенно в том, что касается ответа на нутритивную терапию.

1.6 Положения, касающиеся инструментов/методов, используемых для оценки потребления белка и калорий

Аспекты, учитываемые при оценке пищевого рациона

- 1.6.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Δ или после трансплантации целесообразно оценивать факторы помимо пищевого рациона (например, прием лекарственных препаратов, уровень образования, вероисповедание, менталитет, стереотипы поведения, доступность продуктов, наличие депрессии, когнитивные

функции) для эффективного планирования нутритивной терапии (*МНЕНИЕ*)

3х-дневный пищевой дневник для оценки пищевого рациона

- 1.6.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Δ мы предлагаем использовать 3-дневный пищевой дневник, заполняемый как в дни проведения диализа, так и в дни, в которые диализ не проводится (если применимо) в качестве предпочтительного метода оценки пищевого рациона (2C).

Альтернативные методы оценки пищевого рациона

- 1.6.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5 (МНЕНИЕ) или ХБП стадии 5Δ (2D), в качестве альтернативных методов оценки потребления белка и калорий можно использовать 24-часовой пищевой дневник, опросник частоты потребления различных пищевых продуктов, а также nPCR (нСКБ) (2D)

Обоснование

Плохое питание и ожирение распространены среди пациентов с диагнозом ХБП, поэтому важно контролировать рацион, поскольку он дает информацию об общей энергии, макро- и микронутриентах, а также о суммарных порциях пищи/жидкости и режиме питания. В данном контексте важно определить надежные методы, которые позволят оценить пищевой рацион при различных схемах лечения. В этой популяции пациенты часто недооценивают или переоценивают свой рацион.

Доказательная база

Всего в 6 исследованиях сообщалось о применении различных методов для оценки потребления белка и энергии у пациентов с ХБП [118-124].

Пищевые дневники/Журнал питания

На основании результатов 4 исследований пищевые дневники/журналы питания для оценки потребления белка и энергии являлись надежными и достоверными инструментами и коррелировали с результатами применения стандартных методов. Дневник питания может предоставить точную информацию, если провести инструктаж и обучение пациента и проводить регистрацию потребления пищи в течение как минимум 7 дней [120-122]. В двух исследованиях использовали пищевой дневник/3-дневный журнал питания для выявления недооценки потребляемой энергии у пациентов, не получающих диализ, и у пациентов на ПД [118, 119]. Было отмечено, что 72,5% пациентов с ХБП, не получающих диализ, и 52,5% пациентов на ПД недооценивают свой рацион. В обоих исследованиях было показано, что пациенты с избыточной массой тела намного чаще недооценивают свой рацион. Shapiro и соавт. сравнивали потребление энергии на основа-

нии 3-дневного пищевого дневника (составленного с помощью опроса диетологом) и REE, измеренные методом непрямой калориметрии. Потребление энергии, записанное в дневнике в процессе опроса, было ниже, чем измеренное REE [124].

Опросники частоты потребления различных пищевых продуктов (Food Frequency Questionnaires)

Delgado и соавт. провели валидационное исследование по сравнению Опросника частоты потребления различных пищевых продуктов Block Brief 2000 и 3-дневного пищевого дневника и обнаружили, что Опросник частоты потребления различных пищевых продуктов Block Brief 2000 недооценивает потребление энергии и макронутриентов у пациентов на ГД. Тем не менее, для того чтобы получить потребление, аналогичное 3-дневному пищевому дневнику, можно использовать простые калибровочные формулы.

Скорость катаболизма белка

В трех исследованиях изучали использование PCR (скорости катаболизма белка) для того, чтобы оценить потребление белка у пациентов с ХБП [123, 126, 127], и обнаружили достоверную корреляцию со стандартными методами оценки пищевого рациона (например, с пищевыми дневниками).

Тем не менее, использование PCR переоценивает потребление белка, если суточное потребление составляет <1 г/кг, а при суточном потреблении белка >1 г/кг использование недооценивает данный показатель. У пациентов на ПД скорость появления азота белков (PNA) (PCR), нормализованная по оптимальной массе тела, лучше коррелировала с уровнем азота мочевины крови ($r=0,702$) и Kt/V ($r=0,348$) [127].

Обсуждение отдельных аспектов

Несмотря на то, что пищевые дневники/журналы питания являются наиболее надежным и достоверным методом оценки пищевого рациона у пациентов с диагностированной ХБП, данный метод зависит от точного описания, включая размер порций. Заполнение пищевого дневника в течение нескольких дней может показаться затруднительным и может осуществляться только пациентами, умеющими читать и способными достоверно зафиксировать свой пищевой рацион. С появлением приложений для смартфонов наблюдается повышенный интерес к регистрации пищевого рациона с использованием технологий, однако успешность применения среди определенных подгрупп пациентов может быть ограничена (например, среди пожилых людей). У пациентов с ХБП, не получающих диализ, суточный анализ мочи для определения уровня азота мочевины в моче, натрия и калия является более надежным для получения оценки потребления с пищей белка, натрия и калия.

Возможно, может потребоваться упростить, модифицировать или объединить методы оценки пищевого рациона с несколькими стратегиями для получения достоверных данных по пищевому рациону с учетом их адаптации к культурологическим особенностям.

Рекомендации по применению

- Оценка пищевого рациона у взрослых пациентов с диагностированной ХБП стадии 1-5Д должна проводиться на регулярной основе для выявления и коррекции соответствующих проблем, связанных с потреблением нутриентов.
- Оценка пищевого рациона с использованием различных дополняющих друг друга методов, например опросника потребления различных пищевых продуктов и 24-х часового сбора мочи для оценки азота мочевины мочи, натрия и калия, может быть полезной для подтверждения точности оценки пищевого рациона в дневнике.
- Оценка пищевого рациона должна проводиться во время начального визита и далее всякий раз, когда есть подозрения в отношении каких-либо изменений в состоянии здоровья или в соответствии с политикой учреждения или регулирующих органов.

Мониторинг и оценка

Тщательная оценка пищевого рациона будет определять назначаемую нутритивную терапию. Врач должен контролировать ключевые результаты нутритивного наблюдения на основании плана лечения, а также проводить повторную оценку и корректировать план лечения с целью достижения намеченных целей.

Дальнейшие исследования

- Определить наилучшие методы оценки пищевого рациона среди взрослых пациентов с диагностированной ХБП стадии 1-5Д, а также у пациентов с трансплантатом почки.
- Исследования должны фокусироваться на том, как лучше определить случаи недооценивания и переоценивания пищевого рациона в данной популяции
- Дальнейшая разработка и проверка методов оценки пищевого рациона, которые будут интегрировать технологии в методы лечения, помогать пациентам с недостатком грамотности и ограничениями зрения и соответствовать культурологическим особенностям.

Рекомендация №2: Нутритивная терапия/ Лечебное питание

2.1 Положения, касающиеся проведения нутритивной терапии (НТ)

НТ, направленная на улучшение исходов заболевания

2.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5А мы рекомендуем проведение нутритивной терапии дипломированным диетологом или нутрициологом либо другим специалистом такой же квалификации, в тесном сотрудничестве с лечащим врачом или другим медицинским работником (медсестрой или фельдшером). Целью данной терапии является оптимизация нутриционного статуса, а также минимизация рисков, связанных с сопутствующими заболеваниями, изменением метаболизма на фоне прогрессирования заболевания почек (1С) и нежелательных клинических исходов (МНЕНИЕ).

Содержание НТ

2.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5А или после трансплантации целесообразно назначение нутритивной терапии, подобранной с учетом индивидуальных потребностей, нутриционного статуса и сопутствующих заболеваний (МНЕНИЕ).

Мониторинг и оценка НТ

2.1.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5А или после трансплантации дипломированным диетологом или другим специалистом такой же квалификации, целесообразно оценивать и мониторировать аппетит, рацион, изменения веса, биохимические и антропометрические показатели, а также физикальные данные, связанные с питанием, с целью оценки эффективности нутритивной терапии (МНЕНИЕ).

Обоснование

Индивидуальная коррекция потребления нутриентов является чрезвычайно важным аспектом в терапии пациентов с диагнозом ХБП на любой стадии, включая пациентов, получающих поддерживающий диализ, а также реципиентов трансплантата почки. У этих пациентов особенно часто отмечаются нарушения питания, которые связаны с повышенным риском заболеваемости, смертности и продолжительности госпитализации. Потребности в питательных веществах меняются на протяжении всего течения заболевания – начиная с ранних стадий ХБП до периода после трансплантации. Нарушения метаболизма и сопутствующие заболевания, которые часто сопровождают ХБП, еще больше усиливают потребность в специализированной нутритивной терапии. Соответственно, крайне важно, чтобы таким пациентам была назначена индивидуальная оценка нутриционного статуса и лечение в форме НТ. НТ – это стратегия сотрудничества, которая обычно требует меди-

цинской экспертизы и назначения НТ врачом или другим медицинским работником (медсестрой или фельдшером) и реализуется под контролем диетолога или другого специалиста. Эти роли не исключают друг друга и требуют постоянного анализа и обсуждения пациентов командой специалистов между собой. Принимающие участие в НТ медицинские работники и диетологи должны иметь специальное образование и подготовку в области нутрициологии и ХБП в соответствии с требованиями, установленными местными нормативными документами.

Нутритивная терапия

В 2002 году Американская Диетологическая Ассоциация опубликовала модель нутритивного наблюдения, которая обеспечивала основанную на научных данных высококачественную стандартизированную помощь пациентам с ХБП, не получающим диализ и пациентам после трансплантации [128]. Позднее в 2010 году документ был пересмотрен, и в нем говорилось о том, что нутритивная терапия, проводимая дипломированным диетологом до двух раз в месяц в течение 1 года, может сыграть важную роль в лечении пациентов с ХБП за счет:

- проведения оценки нутриционного статуса и назначения интервенций, способных отсрочить прогрессирование заболевания почек, при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, подагра и нефролитиаз;
- использования поведенческих методов для индивидуализации подхода и минимизации препятствий для достижения индивидуальных целей;
- предоставления индивидуальных планов питания и контроля за соблюдением и успешным их выполнением. Вмешательства включают в себя (но не ограничиваются этим) контроль массы тела и поддержание/восстановление нутриционного статуса пациента;
- лечения воспаления, достижения эуволемического состояния, коррекции нарушений баланса электролитов, помощи в лечении анемии и лечении минерально-костных нарушений посредством оценки питания и диетических интервенций, включающие индивидуальные планы питания;
- помощи в выявлении ошибок при приеме лекарств и необходимой корректировке в сотрудничестве со специалистом-нефрологом (врачом, медсестрой или фельдшером);
- обеспечения и коррекции нутритивной терапии по мере появления новых знаний.

Доказательная база

Нутритивная терапия требует проведения скрининга и оценки нутриционного статуса для подготовки индивидуального плана лечения конкретных стадий заболеваний. Нутриционный статус

у пациентов с ХБП постоянно меняется в зависимости от стадии заболевания, и на каждой стадии ХБП требуется особая НТ. Метаболические нарушения, кислотно-щелочной баланс, водно-электролитный баланс часто меняются по мере прогрессирования ХБП. Например, у пациента может быть гипокалиемия на 2-й стадии ХБП, требующая назначения пищевых добавок на основе калия, а также диеты с высоким содержанием калия. Через несколько месяцев или лет у того же самого пациента во время 4-й стадии ХБП может отмечаться гиперкалиемия, требующая назначения лекарственной терапии и диеты с ограниченным содержанием калия, а не восполнением. В случае трансплантации почки у данного пациента баланс калия может стабилизироваться, и потребности в восполнении или ограничении калия может не быть. Этому типу пациентов с ХБП требуется особое нутриционное ведение, постоянно контролируемое диетологом, специализирующимся в нефрологии.

В ходе проведения систематического обзора было обнаружено шестнадцать рандомизированных клинических исследований, в которых изучалось влияние НТ на исходы, связанные с питанием (Таблица S7). Однако данные исследования были гетерогенными в плане популяций (5 исследований включали в себя пациентов, не получающих диализ, 9 – пациентов на ПГД, 1 – пациентов на ПАПД, а еще 1 – пациентов после трансплантации), интервенций (например, RND использовали различные методы диетического консультирования в разных исследованиях), а также исходов (например, потребление белка, уровень фосфата в сыворотке, уровень сывороточного альбумина, ИМТ и дислипидемия). Продолжительность лечения варьировала от 4 недель до 2 лет.

Прогрессирование ХБП

В 4 исследованиях продолжительностью от 4 недель до 4 месяцев авторы не обнаружили влияния НТ на прогрессию ХБП у пациентов с ХБП, не получающих диализ, в сравнении с участниками, прошедшими стандартное обучение питанию при ХБП, которое могло проводиться как диетологом, так и другим медработником. Подходы варьировали от 1 личного контакта + контакты по телефону с диетологом в течение 12 недель (4 стадия ХБП) [129] до междисциплинарного подхода, включившего 4 недели еженедельного консультирования с диетологом (3-4 стадии ХБП) [130] или от двух 2-часовых кулинарных классов и походов за покупками (2-4 стадии ХБП) [131] до диетического консультирования и обучения по вопросам питания в течение 4 месяцев (3-5 стадии ХБП) [132].

Оценка по шкале SGO/SGA

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших 2 популяции пациентов,

сообщалось о влиянии НТ на оценку по шкале SGA. Campbell и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с недостаточностью питания и 4 стадией ХБП, оценка по шкале SGA в группе терапии существенно улучшилась по сравнению с контрольной группой, у которой оценка недостаточности питания по шкале SGA возросла [129]. Терапия включала в себя консультирование по вопросам питания, проводимое диетологом на протяжении 12 недель, с акцентом на методы самоконтроля, очное консультирование в начале терапии, а также консультирование по телефону через каждые 2 недели в течение первого месяца, а затем ежемесячно на протяжении последующих 2 месяцев. В исследовании Leon и соавт. [133] участники на ПГД проходили ежемесячные консультации с диетологом на протяжении 12 месяцев. Диетологи, назначенные в качестве консультантов, прошли подготовку для выявления потенциальных барьеров к достижению нормальных уровней альбумина для каждого пациента, преодоления данных барьеров и контроля улучшений. Никаких различий в проценте участников, у которых улучшились или снизились баллы по шкале SGA, между группами выявлено не было.

Индекс массы тела

В 4 рандомизированных контролируемых исследованиях изучалось влияние нутритивной терапии на ИМТ, включая 2 исследования у пациентов с ХБП, не получающих диализ (3-5 стадия) [130, 132], 1 исследование у пациентов на ПГД [133], а еще 1 – у пациентов после трансплантации [134]. Howden и соавт. [130] изучали эффект 12-месячного междисциплинарного подхода к изменению образа жизни, направленного на изменение ИМТ у пациентов с ХБП 3-4 стадии. Пациенты в лечебной группе на протяжении 4 недель посещали групповые занятия по модификации поведения и образа жизни, проводимые диетологом и психологом. Средний ИМТ существенно снизился в группе НТ по сравнению с группой, получавшей стандартное лечение ($P<0,01$). Paes-Barreto и соавт. [132] изучали влияние НТ на ИМТ у участников с ХБП 3-5 стадии, ежемесячно получавших индивидуальные консультации по питанию на протяжении 4 месяцев. Кроме регулярного консультирования исследуемая группа проходила интенсивное обучение, включая образовательные материалы по питанию с акцентом на малобелковую диету и низким содержанием натрия. В группе НТ было отмечено существенно большее снижение ИМТ по сравнению с группой, получавшей стандартное лечение ($P<0,01$). В исследовании Leon и соавт. [133] участники на ПГД на протяжении 12 месяцев проходили ежемесячные консультации с RND с целью выявления и устранения барьеров, препятствующих достижению нормальных уровней сывороточного альбумина. Никакого влияния на ИМТ выявлено не было, хотя это и не являлось

целью данного вмешательства. Наконец, в исследовании Orazio и соавт. [134] участники консультировались диетологом по применению средиземноморской диеты, включавшей в себя продукты с низким гликемическим индексом и умеренным дефицитом калорий. Диетотерапевтическое консультирование было основано на Модели Этапов Изменения (Stages of Change Model) [134]. Никаких отличий в изменении ИМТ между группами по прошествии 2 лет выявлено не было. В мета-анализе 2 исследований у участников, получавших НТ, было отмечено большее снижение среднего ИМТ по сравнению с контрольными группами ($-0,89$ [95%ДИ, от $-1,52$ до $-0,25$] кг/м²) [132, 134]. Результаты, касающиеся влияния НТ на окружность плеча и талии, а также состава тела, были ограничены и неоднозначны.

Уровни фосфатов

В восьми исследованиях изучали влияние НТ на уровни фосфора/фосфатов у пациентов на ПГД в течение периода от 8 недель до 6 месяцев. В исследовании Ashurst Ide и Dobbie [135], а также Lou и соавт. [136] информирование и обучение пациентов соблюдению низкофосфатной диеты, проводимое однократно и ежемесячно на протяжении 6 месяцев, соответственно, способствовала достоверному улучшению (снижению) средних уровней фосфатов в сыворотке. В исследовании Karavetian и соавт. [137] ежемесячное диетическое консультирование в течение 2 месяцев также способствовало снижению уровней фосфатов ($P<0,01$). Однако Morey и соавт. [138], использовавшие фосфаториентированное диетическое консультирование и обучение, проводившееся диетологом ежемесячно в течение 6 месяцев, не обнаружили разницы в уровнях фосфатов между группами к концу 6-го месяца.

Участники исследования, проходившие междисциплинарную образовательную программу по питанию, не отличались по уровням фосфатов сыворотки в сравнении с участниками, получавшими пероральные питательные смеси (ППС) [139]. В исследовании Reese и соавт. [140] участников, консультированных опытным диетологом по поводу питания и режима приема лекарственных препаратов (≥ 3 раз в неделю) на протяжении 10 недель, сравнивали с пациентами, получавшими финансовую или стандартную медицинскую помощь. Не оказывали влияния на уровень фосфатов диетическое консультирование пациентов на ПАПД [141] или консультирование в сочетании с обучением принципам малобелковой и низкосолевой диеты пациентов с ХБП, не получающих диализ [132], впрочем, объективными конечными точками в этих исследованиях были улучшение соблюдения требований к потреблению белка, калорий и натрия.

Мета-анализ 4 исследований с сопоставимыми данными показал, что средние уровни фосфора/фосфатов снижались ($-0,715$ [95%ДИ, от $-1,395$ до $-0,034$] мг/дл); однако гетерогенность была вы-

сокой ($I^2=67,71\%$; $P=0,015$). Таким образом, было показано, что НТ снижала уровни фосфора/фосфатов у пациентов на ПГД [138, 139, 142], но влияние на уровни фосфора/фосфатов, так же как и уровни кальция и калия, у пациентов с ХБП, не получающих диализ, было неясными [132].

Липидный профиль

В трех РКИ изучали влияние НТ, назначаемой диетологом, на липидный профиль [123, 124, 132]. В исследовании Hernandez Morante и соавт. [139], гемодиализные пациенты из лечебной группы посетили 12 занятий в рамках Нутриционной образовательной программы (Nutrition Education Program) в течение 4 месяцев, включая групповые и индивидуальные тренинги, в то время как участники из контрольной группы получали ППС 3 дня в неделю. Внутрigrupповой анализ показал отсутствие достоверных изменений средних уровней триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) через 4 месяца. В обеих группах в течение 4-месячного периода исследования было отмечено достоверное увеличение среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) и достоверное снижение среднего уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) ($P<0,001$ для каждого показателя). Результаты межгруппового анализа не были представлены.

Как Howden и соавт. [130], так и Flesher и соавт. [131] изучали влияние НТ у участников с ХБП 3-4 стадии. В исследовании Howden и соавт. [130], участники в группе ДТ обучались в рамках междисциплинарного курса по изменению образа жизни в течение 12 месяцев. Данный курс включал в себя 4 недели групповых занятий поведенческой психотерапии и модификации образа жизни, проводимых диетологом и психологом. Никакой достоверной разницы в уровнях ТГ, ОХ, Х-ЛПВП и Х-ЛПНП между 2 группами отмечено не было. В исследовании Flesher и соавт. [131] лечебная группа, в дополнение к стандартной нутриционной терапии при ХБП, обучалась на кулинарных классах в течение 4 недель, по 2 часа каждый, а также правильному выбору продуктов в магазине, под руководством диетолога. Никаких достоверных различий в средних уровнях ОХ между группами выявлено не было. Сводный анализ подтвердил отсутствие влияния НТ на уровни ОХ и ТГ. Тем не менее, в сводном анализе уровни Х-ЛПНП были снижены в группе НТ (среднее, $-6,022$ [95%ДИ, от $-7,754$ до $-4,290$] мг/дл). Явного влияния НТ на артериальное давление (АД) отмечено не было.

Потребление белка

В шести РКИ изучали влияние НТ на потребление белка у пациентов с ХБП. В двух из них достижение пациентами целевого потребления белка было первичной конечной точкой.

Paes-Barreto и соавт. [132] обучали пациентов, не получающих диализ, соблюдению малобелковой диеты (МБА), а Leon и соавт. [133] консультировали участников на ПГД по соблюдению высокобелковой диеты. В обоих исследованиях была показана высокая приверженность рекомендованным нормам потребления белка среди участников в лечебной группе по сравнению с контрольной. В остальных 4 исследованиях не было показано достоверных различий в потреблении белка между исследуемой и контрольной группами, но потребление белка не было первичной конечной точкой.

Использование протоколов НТ потенциально способно сохранить нутриционный статус, модифицировать факторы риска прогрессии заболевания почек, а также помочь жить с ХБП в перспективе, благодаря организации приемлемой диеты и образа жизни, которая достигается индивидуальным обучением пациентов выбору полезных продуктов.

Обсуждение отдельных аспектов

Целесообразность и значимость НТ, организуемой диетологом, в отношении нутриционных исходов, риска заболеваемости, смертности и госпитализаций в полной мере пока не определены. Эффективность привлечения диетолога при различных заболеваниях и значение повторных контактов с диетологом по определенным вопросам питания задокументировано в литературе [143]. Это особенно справедливо для пациентов с ХБП, а также другими заболеваниями и метаболическими фенотипами, например, с ожирением, которые повышают риск возникновения ХБП и усугубляют прогрессию ХБП. Хотя анализ результатов НТ все еще находится в начальной фазе, существующие исследования демонстрируют важную взаимосвязь между параметрами питания и другими исходами. База данных НТ, которая отслеживает эффективность НТ в отношении нутриционных и общих исходов могла бы обеспечить возможность оформить этот анализ. В настоящее время проводятся исследования, которые могут доказать причинно-следственную или достоверную ассоциативную связь между применением НТ и исходами заболевания у пациентов. Кроме того, сила и доказательность изученных исследований не позволяет дать убедительные рекомендации из-за вариабельности исследуемых популяций, протоколов и статистических анализов. Соответственно, в данный раздел включены лишь рекомендации, которые в большинстве своем основаны на мнении.

НТ позволяет предоставить Практические Рекомендации по Питанию за счет системного подхода, основанного на научных данных и мнениях экспертов. Обучение, содержание знаний и практический опыт при оказании индивидуализированной НТ находятся в рамках практики диетолога с опытом работы в области нефрологии.

Рекомендации по применению

- При назначении НТ в основном используются протоколы, основанные на доказательствах, но они также требуют индивидуальной модификации.
- Внедрение нутритивной терапии для пациентов с ХБП требует формирования финансовой структуры, которая будет поддерживать интеграцию НТ в традиционное медицинское ведение пациентов с ХБП. Определенный интерес к интеграции НТ в клиническую практику проявляют во многих клиниках нефрологии и общей медицины; однако отсутствие адекватной компенсации за услуги диетологов может препятствовать возможности внедрения данной терапии.
- По мере роста распространенности ХБП в мире потребность в НТ возрастает. Политика возмещения расходов на профилактику заболеваний должна включать и НТ. Для распространения информации о значении НТ как части комплексного лечения при ХБП необходимы изменения на законодательном уровне.
- НТ может осуществляться посредством средств телемедицины с целью повышения уровня образования пациентов и успешного проведения вмешательств, связанных с питанием, а также соблюдения режима лечения с целью сокращения кадровой нагрузки в здравоохранении.

Мониторинг и оценка

Мониторинг и оценка влияния НТ на нутриционные параметры пациентов является базовым компонентом лечения и включает в себя оценку клинического статуса пациентов (масса тела – самый простой, наименее затратный и доступный тест), лабораторных тестов, нутриционного статуса, причин заболевания почек, образа жизни (стресс, физические упражнения, оценка курения и употребления алкоголя и т.д.) и понимаемых пациентом целей в области питания.

Дальнейшие исследования

- Развитие базы данных НТ является обязательным условием для формализации изучения исходов НТ.
- Необходимо провести оценку влияния НТ на прогрессирование заболевания почек посредством анализа взаимосвязи с факторами риска сопутствующих заболеваний.
- В будущих исследованиях необходимо изучить результаты у пациентов, получающих индивидуальный план питания, разработанный для отдельных пациентов и/или групповых занятий, с целью оценки эффективности и приверженности терапии.
- Провести исследования по оценке доступности НТ, а также методов (фискальные, реферальные и т.д.), обеспечивающих доступность НТ для пациентов с ХБП по всему миру.

Рекомендация №3: Потребление белка и энергии**3.0 Положения, касающиеся количества белка**

Ограничение белка у пациентов с ХБП, не получающих диализ и без диабета

3.0.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5, метаболически стабильным, мы рекомендуем под тщательным клиническим наблюдением ограничить потребление белка, с применением кетоаналогов аминокислот или без, с целью снижения риска развития терминальной стадии болезни почек (ТХБП)/летального исхода (1A) и улучшения качества жизни (КЖ/QoL) (2C):

- малобелковая диета, обеспечивающая 0,55-0,60 г белка/кг массы тела в день или
- строгая малобелковая диета, обеспечивающая 0,28-0,43 г белка/кг массы тела в день в сочетании с применением кетоаналогов аминокислот с целью обеспечения потребности в белке (0,55-0,60 г/кг массы тела в день).

Ограничение белка у пациентов с ХБП, не получающих диализ, с диабетом

3.0.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5, с диабетом, целесообразно назначить под тщательным клиническим наблюдением потребление белка в количестве 0,6-0,8 г/кг массы тела в день для поддержания стабильного нутриционного статуса и оптимизации контроля гликемии (МНЕНИЕ).

Потребление белка у пациентов без диабета на ХГД и ПД

3.0.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ХГД (1C) или ПД (МНЕНИЕ), метаболически стабильным, мы рекомендуем назначить потребление белка в количестве 1,0-1,2 г/кг массы тела в день для поддержания стабильного нутриционного статуса.

Потребление белка у пациентов с диабетом на поддерживающем гемодиализе и перитонеальном диализе

3.0.4 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д и сахарным диабетом целесообразно назначить потребление белка в количестве 1,0-1,2 г/кг массы тела в день для поддержания стабильного нутриционного статуса. Для пациентов с риском гипер- и/или гипогликемии можно рассмотреть более высокие уровни потребления белка для поддержания контроля гликемии (МНЕНИЕ).

3.1 Положения, касающиеся потребления энергии

3.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д (1C) или после трансплантации (МНЕНИЕ), метаболически стабильным, мы рекомендуем назначить потребление энергии из расчета 25-35 ккал/кг массы тела в день с учетом возраста, пола, уровня физической активности, состава тела, целевой массы тела, стадии ХБП, сопутствующих заболеваний или наличия воспаления с целью поддержания нормального нутриционного статуса.

Обоснование

Белковый метаболизм в организме отвечает за адекватный рост у детей и поддержание белковой массы тела, такой как мышечная масса, у взрослых. Ежедневно в организме катаболизируется около 250 г белка, что приводит к образованию продуктов катаболизма белка, таких как мочевина и многие другие известные или неидентифицированные соединения. Большинство этих продуктов распада обычно выводятся почками с мочой. При снижении функции почек эти побочные продукты накапливаются в крови, что постепенно ведет к нарушению функций различных органов [144]. Это было четко установлено для таких соединений, как пара-крезилсульфат, индоксилсульфат, триметиламиноксид и фактор роста фибробластов 23 (ФРФ 23/FGF-23), которые теперь считаются уремическими токсинами. Во-вторых, потребление белка отвечает за большую часть нагрузки на почки, и при проведении многих экспериментальных и клинических исследований было подтверждено влияние белковой нагрузки на почки, а также разрушительная роль ответной гиперфилтрации в почках, связанной с потреблением белка. Следовательно, в ситуации сокращения числа нефронов, как в случае ХБП, уменьшение потребления белка приведет к снижению гиперфилтрации, что можно рассматривать как вспомогательный эффект к действию ангиотензин-ингибирующих препаратов [144]. Как следствие обоих действий, ведущих к снижению уремии и уремических токсинов, с одной стороны, и улучшению почечной гемодинамики, с другой стороны, снижение потребления белка может уменьшить клинические симптомы и отсрочить необходимость начала терапии поддерживающим диализом.

В контексте данных рекомендаций «метаболически стабильный» указывает на отсутствие каких-либо воспалительных или инфекционных заболеваний в активной стадии, отсутствие госпитализаций в течение 2 последних недель, отсутствие плохо контролируемого сахарного диабета и изнуряющих заболеваний, например, онкологических, отсутствие терапии антибиотиками или иммуносупрессантами, а также отсутствие существенной потери массы тела за короткий период. Еще одним аспектом, который

необходимо учитывать, является определение массы тела для назначения диеты. Поскольку желаемая масса тела (идМТ, ИМТ, обычная или текущая МТ или скорректированная МТ) зависит от решения врача и конкретных целей для пациента (Положение Рекомендаций 1.1.6), используемую формулу для расчета массы тела следует персонализировать под конкретного пациента.

Доказательная база

Поступление энергии

У пациентов с ХБП энергетический обмен может быть нарушен. Следовательно, для предотвращения развития БЭН необходимо обеспечить потребление достаточного количества энергии.

Доказательства, полученные в ходе 10 контролируемых исследований преддиализных пациентов и 3 исследований пациентов на ПГД, указывают на то, что потребление энергии в количестве от 30 до 35 ккал/кг в день помогает поддерживать нейтральный азотистый баланс и нутриционный статус [145-157]. Тем не менее, важно помнить, что на расход энергии могут влиять многие другие факторы, помимо традиционных детерминант, таких как возраст, пол и БЖМ. Некоторые из факторов включают гиперпаратиреоз, гипергликемию, а также хроническое воспаление, которые необходимо учитывать при расчете общей потребности в энергии; состояние здоровья (например, наличие заболеваний в острой форме по сравнению с длительным лечением); общеоздоровительные цели; и поддержание, увеличение или снижение массы тела.

Контролируемых исследований метаболизма, а также долгосрочных хорошо спланированных амбулаторных клинических исследований, изучающих потребление энергии в этой популяции, по-прежнему крайне мало. Результаты старого исследования метаболизма, посвященного изучению потребностей в энергии при ХГД (размер выборки = 6), показали, что среднее потребление энергии в количестве 35 ккал/кг в день способствовало поддержанию нейтрального азотистого баланса и состава тела [158]. Еще одно аналогичное исследование, проводившееся при участии 6 пациентов, показало, что среднее потребление энергии 38 ккал было желательным для поддержания нейтрального азотистого баланса [159]. В недавно опубликованных обзорных статьях, не включенных в данный анализ доказательной базы, также предполагается, что потребление энергии в диапазоне 30-35 ккал/кг в день достаточно для поддержания нейтрального баланса азота и нутриционного статуса, хотя эти данные и не основаны на дополнительных исследованиях [144, 160].

Потребление белка

Сниженное потребление белка может привести к ухудшению нутритивного статуса у пациентов,

находящихся в группе риска развития БЭН. Тем не менее, это хорошо известный факт, что взрослые в западных странах употребляют больше минимальной суточной потребности (1,35 г белка/кг в день) по сравнению с оптимальной суточной потребностью, которая составляет 0,8 г белка/кг в день. Более того, изучение метаболического баланса у здоровых взрослых и пациентов с ХБП подтвердило, что при условии достаточного потребления энергии (например, >30 ккал/кг в день), уровень потребляемого белка можно безопасно снизить до 0,55-0,6 г/кг в день. Дальнейшее сокращение потребления белка до 0,3-0,4 г/кг в день может быть достигнуто применением таблеток кетоаналогов аминокислот (КА) для обеспечения достаточного баланса незаменимых аминокислот (НАК), поступающих обычно в составе животных белков, которые, как правило, отсутствуют в низкобелковых веганских диетах. Оптимальный метаболизм при таком более низком диапазоне потребления белка требует достаточной калорийности, обеспечивающей снижение потребности в белке.

Ограничение только потребления белка. У взрослых с ХБП/трансплантацией почки в 13 РКИ сообщалось об эффекте ограничения в потреблении белка (без применения какого-либо восполнения) на представляющие интерес исходы терапии [149, 151, 156, 157, 161-169]. Продолжительность последующего наблюдения в данных исследованиях варьировала от 3 до 48 месяцев (Таблица S8b).

Выживаемость/почечная смерть. В исследованиях сообщается о благоприятном влиянии ограничения белка (0,55-0,6 г/кг в день) на ТХБП/смерть у взрослых с ХБП. У взрослых с ХБП в 5 РКИ сообщалось о влиянии ограничения белка на выживаемость/смертность. В трех исследованиях четко указывался благоприятный эффект умеренного ограничения потребления белка на развитие ТХБП/смертность [153, 164, 168]. Rosman и соавт. [168] указали, что у пациентов, потребляющих 0,6 г/кг белка в день, выживаемость была лучше (55%), чем у пациентов, потребляющих белок без ограничений (40%). Hansen и соавт. [164] отмечали, что смертность и частота ТХБП были достоверно ниже в группе, получавшей малобелковый рацион (0,6 г/кг в день; 10%), по сравнению с группой, получавшей белок в обычном количестве (27%). Locatelli и соавт. [153] также показали, что на фоне малобелковой диеты (МБД) (0,6 г/кг в день) отмечается меньшее число неблагоприятных событий (27/192) по сравнению с обычным употреблением белка (1 г/кг в день; 42/188), достоверность была пороговой ($P < 0,06$), тогда как Cianciaruso и соавт. [161] отмечали, что на кумулятивную частоту летальных исходов и начала диализной терапии не влияет режим питания, а в группе, получавшей белок в меньшем количестве (0,55 г/кг в день), не было отмечено никаких преимуществ в выживаемости, по сравнению с группой, получавшей умеренное

количество белка (0,80 г/кг в день), но, возможно, это объясняется небольшим размером выборки. Объединенные результаты вторичного анализа количества случаев смерти/ТХБП, из 3 исследований, указывают на благоприятный эффект ограничения белка на смертность/ТХБП (OR, 0,621; 95%ДИ, 0,391-0,985) [153, 161, 164].

Качество жизни. В одном исследовании отмечено улучшение качества жизни (КЖ/QoL) на фоне диеты с ограничением белка. У взрослых с ХБП в 1 РКИ изучали влияние ограничения белка на качество жизни [156]. Опросники качества жизни по окончании исследования указывали на то, что в группе, получавшей диету с ограничением белка, отмечаются достоверно более высокие баллы при оценке состояния здоровья в целом (средняя разность, 4,0; 95%ДИ, 3,1-4,86) и физического состояния (средняя разность, 10,0; 95%ДИ, 9,1-10,9) по сравнению с контрольной группой (0,6 г/кг в день по сравнению с 1,0 г/кг в день; $P<0,05$).

Скорость клубочковой фильтрации. У взрослых с ХБП в 5 РКИ сообщалось о влиянии диеты с ограничением белка на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Результаты всех исследований указывали на то, что умеренная малобелковая диета (0,55-0,6 г белка/кг массы тела) не оказывала достоверного влияния на СКФ по сравнению с контрольной группой (0,8 г/кг белка). Hansen и соавт. [164] указывали, что через 6 месяцев наблюдения отмечалось сравнимое и достоверное снижение СКФ в обеих группах. Однако различия между группами не были статистически значимыми ($P=0,87$). Sanchez и соавт. [156] отметили, что СКФ снизилась на 17,2% в контрольной группе по сравнению с 6,9% в группе, получавшей малобелковую диету (различия между группами не были статистически значимыми [н/з]). Cianciaruso и соавт. [161] не выявили влияния разных диет на расчетную СКФ (pСКФ) и протеинурию (0,55 vs 0,80 г/кг в день). Jesudason и соавт. [165] сообщали, что лечебная диета не оказывала никакого влияния на изменение pСКФ. Meloni и соавт. [170] (стадия 3) также указывали на отсутствие эффекта ограничения белка на снижение pСКФ (0,6 г/кг в день). Снижение СКФ обсуждалось в 3 исследованиях, и сводный анализ этих исследований показал отсутствие явного эффекта от ограничения белка без препаратов на pСКФ (SMD, -0,002; 95%ДИ, от -0,192 до 0,188).

Уровни фосфатов. В 2 РКИ сообщались смешанные результаты, касающиеся влияния ограничения белка у взрослых больных ХБП на уровни фосфатов в сыворотке [162, 167]. Rosman и соавт. [167] отмечали, что у пациентов в группе, получавшей диету с ограничением белка, уровни фосфатов в сыворотке были достоверно ниже (использовали меньшее количество фосфат-связывающих препаратов; 0,4-0,6 по сравнению с 0,8 г; $P<0,05$). Cianciaruso и соавт. [162], напротив, отмечали, что уровни фосфатов были

сходными в 2 группах на протяжении всего периода наблюдения (0,55 по сравнению с 0,8 г белка в день).

Пищевой рацион. В семи рандомизированных контролируемых исследованиях и 1 нерандомизированном контролируемом исследовании (не РКИ) [151] сообщалось о пищевом рационе. Рацион использовали как меру приверженности к терапии в большинстве исследований. Данные исследования показали, что потребление белка было ниже в группах, которым была назначена малобелковая диета (0,6 г/кг в день) по сравнению с контрольной или стандартной группами (0,8-1,3 г/кг в день). В 1 исследовании среднее потребление белка в течение всего периода наблюдения было выше, чем ожидалось, в обеих группах (контрольная группа, $1,03\pm0,18$, и группа на малобелковой диете, $0,78\pm0,17$ г белка/кг в день) [163]. Последующее наблюдение на протяжении как минимум 1,5 лет показало, что степень приверженности диете не менялась с течением времени ни в одной из групп. Hansen и соавт. [164] показали, что расчетное потребление белка с пищей через 4 года было достоверно ниже в группе МБД, по сравнению с группой, обычного потребления белка ($P=0,005$). Jesudason и соавт. [165] продемонстрировали, что в группе с умеренным потреблением белка, его потребление повысилось (н/з), а в группе стандартной диеты – снизилось. В исследовании Kloppeburg и соавт. [149] потребление белка во время высокобелковой диеты было выше, чем во время диеты с обычным содержанием белка. Kuhlmann и соавт. [151] отмечали, что потребление белка достоверно не различалось между группами. Однако суммарное потребление энергии достоверно различалось. В исследовании Meloni и соавт. [170] пациенты, которым была назначена малобелковая диета, придерживались пониженного уровня в 0,68 г белка/кг в день, что было достоверно ниже, чем в группе с неограниченным употреблением белка. Потребление фосфатов также было достоверно ниже в группе, получавшей малобелковую диету. Sanchez и соавт. [156] показали, что потребление белка в группе МБД достоверно снизилось на момент окончания исследования по сравнению с исходными показателями ($P<0,05$). Потребление энергии также снижалось на протяжении всего исследования в обеих группах, но изменения не были значимыми. В исследовании Williams и соавт. [157] в сравнении с контролем только в группе с ограничением потребления белка и фосфатов, был отмечен достоверно более низкий уровень потребления белка. Наконец, Cianciaruso et al [161] отмечали, что в 2 группах (МБД vs умеренное снижение белка) поддерживалось достоверно разное потребление белка ($P<0,05$), при этом различие между 2 группами составляло $0,17\pm0,05$ г/день и сохранялось, начиная с 6 месяца и до конца исследования. Пищевой рацион можно использовать как индекс приверженности назначенной диете.

Нутриционный статус. Результаты различных исследований показали, что у взрослых пациентов с ХБП ограничение белка не влияет на уровни альбумина в сыворотке и на антропометрические показатели. У взрослых пациентов с ХБП в 2 РКИ не было отмечено никакого влияния ограничения белка (0,55-0,9 г белка/кг в день) на уровни альбумина в сыворотке по сравнению с контрольной группой (0,8-1,3 г белка/кг в день) [149, 161]. В 1 РКИ у взрослых пациентов с ХБП, не было отмечено влияния ограничения белка (55-70 г/день) на антропометрические показатели по сравнению с контрольной группой (90-120 г/день) [165].

Артериальное давление. Два РКИ продемонстрировали отсутствие влияния ограничения белка (0,6 г/кг массы тела по сравнению с обычным содержанием белка) на АД [164, 165]. Hansen и соавт. [164] отмечали, что изменения АД были сравнимы в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения. АД в равной степени и достоверно снизилось за время проведения исследования по сравнению с исходными показателями в обеих группах. Jesudason и соавт. [165] указывали на отсутствие изменений АД в обеих группах. Тем не менее, была выявлена зависимость эффекта лечения от времени для диастолического АД (ДАД) ($P<0,05$). В группе с умеренным потреблением белка ДАД было ниже на протяжении всего периода наблюдения.

Липидный профиль. Исследования показали улучшение липидного профиля на фоне МБД. Coggins и соавт. [171] установили, что лечебная диета с содержанием белка 0,28 кг/кг/сут обеспечивает достоверное снижение уровней ОХ, Х-ЛПВП и Х-ЛПНП через 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходными показателями ($P<0,05$). Диета, обеспечивающая 0,575 г/кг в день белка, продемонстрировала тенденцию к снижению уровней ОХ и Х-ЛПНП через 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходными показателями ($P<0,10$). Cianciaruso и соавт. [162] отметили достоверное снижение уровней Х-ЛПНП только в группе МБД, но не в группе с умеренным содержанием белка.

Ограничение белка в сочетании с применением КА. При условии наличия КА можно рассмотреть возможность назначения контролируемой строгой малобелковой диеты. У больных ХБП изучались различные композиции КА/НАК, при этом большинство из них содержали 4 КА (из НАК – изолейцин, лейцин, фенилаланин и валин), 1 гидроксиминокислота (из НАК метионин), а также 4 обычные аминокислоты, которые считаются незаменимыми при ХБП (триптофан, треонин, гистидин и тирозин). В общем, эти комплексы называют кетоаналогами аминокислот (КА) [172]. Взрослым пациентам с ХБП без сахарного диабета, не получающим диализ, рСКФ у которых составляет <20 мл/мин/1,73 м², может быть рекомендована строгая малобелковая диета (сМБД), обеспечивающая 0,28-0,43 г белка/кг

в день с дополнительным применением КА для восполнения потребности в белке.

У взрослых пациентов с ХБП, включая реципиентов трансплантата почки, в 14 исследованиях сообщалось об эффекте ограничения потребления белка в сочетании с КА на представляющие интерес исходы. В анализ было включено 1 не РКИ [145] и 13 РКИ [146, 148, 150, 152, 154, 155, 171, 173-178].

Выживаемость/почечная смерть. У взрослых пациентов с ХБП (стадии 3-5) в 4 РКИ сообщалось о смешанном влиянии диеты с ограничением белка в сочетании с КА на почечную выживаемость/ЗПТ [147, 154, 176, 177]. Garneata и соавт. [147] и Mircescu и соавт. [154] показали, что достоверно меньшему числу пациентов в группе сМБД в сочетании с КА, потребовалось начало ЗПТ на протяжении всего периода терапии, тогда как Levey и соавт. [176] и Malvy и соавт. [177] влияния не отметили, но исследование Malvy и соавт. [177] не обладало достаточной достоверностью. Сводный анализ 2 исследований, в котором указывалось начало ЗПТ, показал, что в группе, получавшей диету с ограничением белка в сочетании с КА, коэффициент риска начала ЗПТ был ниже (RR, 0,412; 95%ДИ, 0,219-0,773) [147, 154]. Levey и соавт. [176] указывали, что при контроле потребления белка с пищей и дополнений в анализируемых исследованиях, назначение сМБД не оказывало достоверного влияния на риск развития почечной недостаточности/смерти. Malvy и соавт. [177] также указывали на отсутствие эффекта ограничения белка с КА на почечную выживаемость, в то время как Mircescu и соавт. [154] отмечали, что статистически значимо меньшему проценту пациентов в группе, получавшей сМБД в сочетании с КА, потребовалось назначение ЗПТ во время лечения (4% по сравнению с 27%) [154], Garneata и соавт. [147] также подчеркнули отсрочку в необходимости начала диализа. Оба исследования – Garneata и соавт. [147] и Mircescu и соавт. [154] являются более новыми исследованиями меньшей продолжительности (12-15 мес.) по сравнению с Levey и соавт. [176] и Malvy и соавт. [177] (Levey и соавт., 2,2 года). При объединении данных, показан общий благоприятный эффект от ограничения белка в сочетании с кетоаналогами в отношении начала ЗПТ/почечной выживаемости у пациентов с ХБП 3-5 стадии (RR, 0,65; 95%ДИ, 0,49-0,85; $P<0,001$).

Расчетная СКФ. сМБД в сочетании с КА (0,28-0,4 г белка/кг в день), может помочь сохранению функции почек у пациентов с ХБП 3-5 стадий. У пациентов на ПД было проведено 1 исследование, которое показало сохранение ОФП. У взрослых пациентов с ХБП в 1 неРКИ [145] и 4 РКИ [147, 154, 155, 175, 176] сообщалось о влиянии диеты с ограничением белка в сочетании с КА (0,28-0,4 г/кг массы тела) на рСКФ. Результаты всех 6 исследований показали, что сМБД в сочетании с КА (0,3-0,4 г/кг массы тела) способствовала сохранению рСКФ, в то время

как у участников, распределенных в группу только МБД (0,58-0,68 г/кг белка), отмечалось снижение рСКФ. Все исследования проводились в группах пациентов 3-5 стадий ХБП. Проведение сводного анализа всех 5 исследований не было возможным.

Bellizzi и соавт. [145] сообщали, что СКФ достоверно снижалась в контрольной группе. Garneata и соавт. [147] отметили, что снижение рСКФ было меньшим в группе, получавшей КА, по сравнению группой, получавшей только МБД. Klahr и соавт. [175] указали, что по сравнению с группой, с обычным потреблением белка, в группе МБД, отмечалось более быстрое снижение СКФ в течение первых 4 месяцев ($P=0,004$), но затем более медленное снижение после первых 4 месяцев и до окончания исследования ($P=0,009$). Среди пациентов с СКФ в диапазоне от 13 до 24 мл/мин/1,73 м² (Modification of Diet in Renal Disease, Модификация диеты при заболеваниях почек [MDRD], Исследование №2), была отмечена тенденция к более медленному снижению СКФ в группе сМБД, по сравнению с группой МБД ($P=0,07$). Levey и соавт. [176] (вторичный анализ исследования MDRD) показали, что при фиксированном уровне потребления только пищевого белка, назначение сМБД ассоциировалось со снижением (тенденция) угла наклона графика средней СКФ на 1,19 мл/мин в год ($P=0,063$). Аналогичным образом, после контроля потребления белка пищи, назначение МБД не способствовало уменьшению скорости снижения СКФ ($P=0,71$). Mircescu и соавт. [154] показали, что рСКФ не менялась достоверно у пациентов на сМБД в сочетании с КА, но достоверно снижалась в группе, получавшей просто МБД ($P<0,05$), что указывает на защитный эффект применения КА с сМБД. Prakash и соавт. [155] также отмечали, что рСКФ не менялась в группе, получавшей КА, тем не менее, она значительно снизилась в группе плацебо ($P=0,015$). Соблюдение диеты в сочетании с применением КА в течение 9-месячного периода помогало сохранению рСКФ.

Уровни электролитов. сМБД в сочетании с КА (0,28-0,4 г белка/кг в день) может потенциально снижать уровни фосфатов в сыворотке и способствовать улучшению некоторых маркеров метаболизма костной ткани (кальций и паратиреоидный гормон [ПТГ]). В четырех РКИ (ХБП 4-5) [146, 154, 167, 177] отмечалось снижение уровней фосфатов в сыворотке по окончании терапии среди пациентов в группах, получавших МБД в сочетании с КА. В одном исследовании, проводившемся при участии пациентов на ПГД, также было продемонстрировано снижение уровней фосфатов в сыворотке в группе, получавшей МБД в сочетании с КА [152].

Feiten и соавт. [146] указывали, что уровни фосфатов в сыворотке не менялись в группе, получавшей МБД, но снижались в группе, получавшей сМБД в сочетании с КА (внутри сМБД, $P=0,07$). В группе, получавшей сМБД в сочетании с КА, концентрация

ПТГ в сыворотке не изменилась достоверно; однако, в группе, получавшей МБД без КА, она достоверно увеличилась ($P=0,01$). Li и соавт. [152] отмечали, что у пациентов на ХГД в группе, получавшей МБД в сочетании с КА, не было значимых изменений уровней кальция в сыворотке; однако средние уровни фосфатов в сыворотке достоверно снизились к окончанию исследования ($P<0,001$) по сравнению с группой, с обычным потреблением белка. У пациентов со стадиями 4 и 5 ХБП Mircescu и соавт. [154] отмечали, что в группе, получавшей сМБД в сочетании с КА, после терапии наблюдалось достоверное увеличение уровней кальция в сыворотке ($P<0,05$), а уровни фосфатов в сыворотке снизились ($P<0,05$), в то время как в группе, получавшей МБД, никаких статистически значимых изменений не наблюдалось. В исследовании Rosman и соавт. [167] у пациентов в группе, получавшей МБД, уровни фосфора в сыворотке были достоверно ниже, а количество используемых фосфатсвязывающих препаратов – меньше ($P<0,05$). В недавно проведенном мета-анализе 2 РКИ из Китая было отмечено, что уровни фосфатов в сыворотке были ниже у пациентов, получавших сМБД с КА [179].

Пищевой рацион. Результаты исследований показали, что уровни белка, соответствующие сМБД в сочетании с КА (0,28-0,40 г белка/кг в день), вполне достижимы. Потребление белка с пищей можно использовать как индекс приверженности назначенной диете. В пяти РКИ и 1 неРКИ (4 исследования пациентов с ХБП стадии 3-5, и 1 исследование пациентов на ПД) сообщалось о пищевом рационе. Данные исследования показали, что потребление белка было ниже в группах, которым была назначена МБД или сМБД, по сравнению с контрольными или стандартными группами. Пищевой рацион использовали как меру приверженности терапии в большинстве исследований.

В исследовании Bellizzi и соавт. [145] (стадии 4 и 5) через 6 месяцев потребление белка и соли было существенно ниже в группе, которой была назначена сМБД, чем в группе, получавшей МБД ($P<0,0001$). Feiten и соавт. [146] (стадия 4) отмечали сокращение потребления белка в группе, получавшей сМБД в сочетании с КА; при этом потребление энергии в течение всего исследования не изменилось ни в одной из групп и продолжало оставаться низким (~23 ккал/кг в день). Потребление фосфора существенно снизилось только в группе, получавшей сМБД в сочетании с КА. Потребление кальция было низким и не изменилось за период проведения терапии в обеих группах. В исследовании Herselma и соавт. [148] потребление белка во время терапии достоверно снизилось в обеих группах по сравнению с исходными показателями. В исследовании Jiang и соавт. [173] у пациентов на ПД потребление белка с пищей в группах, получавших диету с низким и высоким содержанием белка, различалось

через 6 и 10 месяцев исследования ($P < 0,05$). Korple и соавт. [150] анализировали и потребление белка и потребление энергии (ХБП, стадии 3 и 4); по сравнению с диетой с обычным содержанием белка в группе, получавшей МБД, потребление белка достоверно снизилось в исследовании А ($P < 0,001$). По сравнению с МБД, в группе, получавшей сМБД, было отмечено достоверное снижение потребления белка в исследовании В ($P < 0,001$). Потребление энергии с пищей в группе, получавшей МБД, было достоверно ниже в исследовании А ($P < 0,001$) по сравнению с диетой с обычным содержанием белка; тем не менее, не было достоверных различий между группами МБД и сМБД в исследовании В отмечено не было ($P > 0,05$). Результаты исследования Mircescu и соавт. [154] (ХБП, стадии 4 и 5) показали, что степень приверженности терапии была достаточно хорошей в обеих группах.

Нутриционный статус. В исследованиях сообщалось, что назначение сМБД в сочетании с КА (0,28-0,4 г белка/кг в день) не оказывало достоверного влияния на уровни альбумина в сыворотке и нутриционный статус, оцененный по шкале SGA, а воздействие на антропометрические показатели было неоднозначным. У взрослых пациентов с ХБП в 6 РКИ [146, 147, 150, 154, 155, 173] и 1 неРКИ [145] отмечалось отсутствие влияния терапии сМБД в комбинации с КА на уровни альбумина в сыворотке. Исследования Jiang и соавт. [173] и Garneata и соавт. [147] были единственными, в которых изучали влияние ограничения белка в сочетании с назначением КА, на оценку по шкале SGA, и никакого статистически значимого эффекта отмечено не было. В обоих исследованиях было показано, что нутриционный статус сохранялся.

В исследовании Korple и соавт. [150] (MDRD, Исследование В, ХБП, стадии 3 и 4), никаких достоверных различий при сравнении антропометрических показателей между группами не наблюдалось ($P > 0,05$). Malvy и соавт. [177] отмечали, что у пациентов в группе сМБД, по окончании исследования наблюдалось достоверное снижение массы тела ($P < 0,01$), и тощая масса, и ЖМ были снижены в данной группе к концу исследования. В группе, получавшей диету с умеренным содержанием белка, достоверной вариабельности массы тела не наблюдалось. Garneata и соавт. [147] в крупном, более новом исследовании, отмечали отсутствие различий на протяжении всего периода исследования в обеих группах таких показателей как ИМТ, ОМП и ТКСТ.

Артериальное давление. Влияние сМБД в комбинации с КА (0,28-0,40 г белка/кг в день) на АД неоднозначно. У взрослых пациентов с ХБП в 1 неРКИ [145] и 2 РКИ [148, 154] сообщалось о смешанном эффекте диеты с ограничением белка (0,3-0,4 г/кг массы тела) в комбинации с КА на АД. Лишь в 1 исследовании было показано достоверное снижение систолического АД (САД) и ДАД [145]. В данном

исследовании сМБД демонстрировала антигипертензивный эффект в ответ на снижение потребления натрия, тип потребляемого белка и КА, независимо от фактического потребления белка. В 2 других исследованиях сообщалось об отсутствии эффекта диеты с ограничением белка в сочетании с КА на АД [148, 154].

Липидный профиль. Результаты исследований показали, что назначение сМБД в комбинации с КА (0,28-0,40 г белка/кг в день), способствует улучшению липидного профиля сыворотки у пациентов с ХБП. У взрослых пациентов с ХБП в 1 неРКИ [145] и 4 РКИ сообщалось об эффекте назначения диеты с ограничением белка (0,3-0,4 г/кг в день) в комбинации с КА на липидный профиль сыворотки [146, 147, 171, 177]. Feiten и соавт. [146] и Malvy и соавт. [177] указывали на отсутствие влияния сМБД в комбинации с КА на липидный профиль сыворотки, в то время как Bellizzi и соавт. [145] отметили снижение уровней ОХ и ТГ только в группе сМБД. Coggins и соавт. [171] доложили о достоверном снижении уровней ОХ, Х-ЛПВП и Х-ЛПНП в группе сМБД. Garneata и соавт. [147] показали, что уровни холестерина оставались стабильными на протяжении всего исследования; тем не менее, пациенты принимали статины/фибраты в качестве стандартной терапии.

Потребление белка с пищей и сахарный диабет. Питание, наряду с фармакологической терапией, играет важную роль в лечении пациентов с диабетическим поражением почек. Целью является поддержание оптимального контроля гликемии и, в то же время, в обеспечении достаточного потребления белка и энергии для достижения оптимального нутриционного статуса. В некоторых предыдущих рекомендациях предлагается употреблять белка 0,8 г/кг массы тела в день у пациентов с ХБП стадии 1-4, а также с ХБП 5 стадии [180]. Тем не менее, в рекомендациях KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек) [181] предлагается более либеральное ограничение потребления белка и рекомендуется поддерживать его потребление на уровне 0,8 г/кг массы тела в день, избегая уровней $> 1,3$ г/кг массы тела в день.

Результаты контролируемых исследований, проводившихся в данной популяции пациентов с диабетической болезнью почек (ДБП), не получающих диализ, были [164, 170, 182-187]. Недавно проведенный мета-анализ показал небольшое благоприятное влияние МБД на снижение рСКФ; однако гетерогенность была действительно высокой (тип диабета, стадии ХБП, типы интервенций, продолжительность, приверженность рекомендациям) [188, 189].

У пациентов с ДБП, получающих диализ, результаты наблюдательных исследований, указывают, что низкий уровень потребления белка с пищей связан с более высокой частотой госпитализаций и более высоким риском смерти [190, 191]. В рекомендациях

KDOQI для пациентов на диализе предлагается потребление белка с пищей из расчета $>1,2$ г/кг массы тела в день, для контроля катаболизма белка и восполнения его потерь с диализатом.

Ко и соавт. [192] провели экстенсивный обзор существующих рекомендаций и оригинальных исследований у пациентов с ДБП и указали, что потребление белка с пищей из расчета $0,8$ г/кг массы тела в день рекомендовано для пациентов с ДБП, не получающим диализ, а $>1,2$ г/кг массы тела в день — для пациентов с ДБП, находящихся на диализе.

Обсуждение отдельных аспектов

Данные диеты следует внедрять постепенно, чтобы обеспечить возможность подробного консультирования и адекватного соблюдения рекомендаций. И хотя такие диеты не были связаны с БЭН в тщательно контролируемых научных исследованиях, при применении их на регулярной основе следует сосредоточивать внимание на потреблении энергии, которое со временем может снижаться и вызывать потерю веса и недостаточность. Потенциальный благоприятный эффект от снижения потребления белков основывается на том факте, что это также ведет к снижению гломерулярной гиперфильтрации и реально защищает клубочки от гиперфильтрации, ускоренного глиаиноза и протеинурии. С точки зрения питания, уменьшение количества животного белка и сдвиг рациона в сторону растительного белка также снижает продукцию кислот и метаболический ацидоз. Данные эффекты в основном наблюдаются при более низком потреблении белка ($0,3$ – $0,5$ г/кг в день) в комбинации с КА.

Показаны ли МБД/сМБД в сочетании с КА пациентам с ХБП и БЭН? На этот вопрос не так просто ответить, так как это может зависеть от причины истощения у пациента. Например, острое катаболическое состояние может вызвать БЭН, несмотря на потребление нутриентов в количестве, которое обычно считается достаточным. Следовательно, приоритет следует отдавать устранению причины недостаточности, а потребление белка и энергии следует увеличивать до тех пор, пока состояние недостаточности не улучшится. МБД/сМБД в комбинации с КА не следует назначать во время катаболического состояния у пациентов с ХБП и следует применять только у метаболически стабильных пациентов без интеркуррентных заболеваний.

Влияют ли МБД и сМБД в комбинации с КА на нутриционный статус? Во вторичном анализе результатов исследования MDRD [150] авторы сравнивали рандомизированные группы (МБД vs сМБД в сочетании с КА) в отношении различных исходов, связанных с нутриционным статусом. В целом, полученные результаты продемонстрировали безопасность ограниченного потребления белка в течение 2–3 лет у пациентов с умеренной или тяжелой ХБП. Однако, были отмечены небольшие, но достоверные

изменения некоторых показателей нутриционного статуса по сравнению с исходными данными, а также минимальные различия между случайно рандомизированными группами по некоторым из этих изменений. И в группе МБД, и в группе сМБД в сочетании с КА, потребление белка и энергии снизилось. Уровни альбумина в сыворотке увеличились, в то время как уровни сывороточного трансферрина, масса тела, процент ЖМ, объем мышц плеча, а также экскреция креатинина с мочой снизились. В долгосрочном исследовании, в котором изучали состав тела, сМБД в сочетании с КА, показала небольшое снижение ТМТ в среднем на $1,2$ кг с одновременным увеличением ЖМ, в основном в первые три месяца. Данные параметры впоследствии стабилизировались и даже несколько улучшились [193]. Другие краткосрочные исследования не выявили значимого влияния МБД или сМБД в сочетании с КА на параметры нутриционного статуса. Тем не менее, незначительное снижение антропометрических показателей, наблюдаемое в некоторых исследованиях, показывает, что нужно быть настороженными, так как в рутинной практике МБД и сМБД в сочетании с КА используются в долгосрочной перспективе, а также из-за неблагоприятного эффекта БЭН у пациентов с ТХБП. Именно поэтому врачи, назначающие малобелковые диеты, должны регулярно контролировать потребление белка и энергии, массу тела и нутриционный статус у пациентов.

Рекомендации по применению

Потребление энергии

- Потребление энергии пациентами с ХБП должно учитывать общий метаболический статус пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Соответственно, рекомендуемый диапазон следует подбирать индивидуально для каждого пациента.
- Диетолог должен учитывать ряд факторов при определении потребностей в энергии у взрослых пациентов с диагностированной ХБП, включая состояние здоровья пациентов в целом, диагноз ХБП и соответствующее лечение, уровень физической активности, пол, возраст, массу тела, метаболические стрессогенные факторы, а также цели терапии.
- Для оценки того, как потребности в энергии обеспечиваются, необходимо регулярно проводить мониторинг. Необходимо вовремя отслеживать изменения нутриционного статуса и корректировать назначаемое количество калорий.
- Среди пациентов с ХБП стадии 5, получающих поддерживающий диализ (ГД или ПД), существует несколько факторов, которые могут влиять на энергозатраты, кроме традиционных (возраст, пол, БЖМ), например, гиперпаратиреоз, гипергликемия и хроническое воспаление,

инфекции и прочие интеркуррентные заболевания, которые необходимо учитывать при расчете общей энергии.

- Потребности в энергии будут варьировать в зависимости от состояния здоровья пациента; например, от наличия острого или хронического заболевания, целей, связанных с общим состоянием здоровья, а также поддержания, прибавки или снижения массы тела.
- Потребности в энергии могут различаться в зависимости от стадии ХБП и соответствующего вида лечения (диализ по сравнению с трансплантацией).

Ограничение потребления белка

- Необходимо повсеместно увеличить количество и подготовку диетологов, специализирующихся в области нефрологии, которые могли бы эффективно и безопасно применять МБД и сМБД.
- Необходимо популяризировать низкобелковые продукты, чтобы упростить консультирование по вопросам питания и помочь в соблюдении МБД.
- Следует проявлять большую настойчивость при назначении диетических вмешательств с целью улучшения симптомов, когда поддерживающий диализ не является вариантом лечения, или его необходимо отложить (созревание сосудистого доступа или организация превентивной трансплантации почки).
- Необходимость в информации о продуктах питания имеет важное значение для соблюдения режима ограничения потребления белка. Тем не менее, обучение может помочь пациентам улучшить личную мотивацию и даже сделать его личной целью, которую нужно достичь. Повышение интереса к выбору, обработке и приготовлению пищи может улучшить качество жизни. В дополнение, отдаление начала диализа, несомненно, поддерживает лучшее качество жизни, в отличие от пребывания на поддерживающем диализе [194].
- Некоторым группам пациентов, например, пациентам с поликистозной болезнью почек, не подойдет назначение МБД или сМБД. У данных пациентов следует рассмотреть назначение индивидуального плана питания.

Мониторинг и оценка

Соблюдение диеты следует часто контролировать в течение первого года нутритивной терапии путем диетического интервьюирования (оптимально 3) и определения экскреции азота мочевины в суточной моче, чтобы помочь поддерживать приверженность диете. После этого можно рекомендовать проведение контроля два раза в год до начала поддерживающего диализа.

Дальнейшие исследования

- Определить, обладает ли МБД дополнительным или синергетическим эффектом с антагонистами

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или новыми нефропротективными препаратами (например, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) в отношении протеинурии и нефропротекции в РКИ.

- Изучить влияние МБД и сМБД в сочетании с КА на микробиоту кишечника у пациентов с ХБП.
- Изучить, на какой стадии ХБП лучше всего начинать корректировать потребление белка с пищей.
- Изучить способы и стратегии по улучшению степени приверженности и соблюдения МБД и сМБД в сочетании с КА.

3.2 Положения, касающиеся типа белка

3.2.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5D (1B) или после трансплантации (МНЕНИЕ), недостаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать конкретный тип белка (растительный или животный) с точки зрения его влияния на нутриционный статус, уровни кальция или фосфора или липидный профиль крови.

Обоснование

Диеты на основе растительного белка (растительно-белковые диеты – РБД) могут иметь благоприятный эффект для здоровья. В недавно проведенном популяционном исследовании было сделано предположение о то, что употребление сои или изофлавонов сои значительно снижает риск развития рака молочной железы в период постменопаузы [195]. При назначении РБД (изофлавоны сои), у женщин в период постменопаузы отмечалось существенное снижение окислительного стресса, а эксперименты *in vitro* показали, что РБД защищает клетки сосудистого эндотелия от воспаления [196]. На основании этих открытий были разработаны превентивные стратегии для сохранения здоровья человека и профилактики заболеваний. Например, согласно мнению Управления по контролю качества продовольствия и медикаментов США (FDA) употребление 25 г соевого белка в день может предотвратить риск развития ишемической болезни сердца за счет снижения уровней липидов и липопротеинов в сыворотке.

У пациентов с ХБП РБД обладает положительным биологическим действием и, оказывает благоприятное клиническое действие, возможно за счет различных механизмов. Исследования *in vitro* показали, что РБД снижает экспрессию генов ренин-ангиотензиновой системы [197]. Исследования на грызунах продемонстрировали, что РБД тормозят развитие и прогрессирование ХБП по сравнению с диетами на основе животного белка (ЖБД) [198] предположительно за счет благоприятного воздействия на СКФ. Кроме того, употребление вегетарианской диеты было связано с достоверным снижением уровней фосфатов и FGF-23 в сыворотке

у пациентов с ХБП, не получающих диализ [199]. В результате сложилось мнение, что РБД можно использовать для снижения белковой нагрузки и потенциально — для замедления прогрессирования ХБП в данной группе пациентов.

Доказательная база

В трех РКИ (ХБП стадии 5D) и 2 рандомизированных перекрестных исследованиях (ХБП стадии 3-4) сравнивали влияние употребления растительного и животного белка на биомаркеры и исходы заболевания у пациентов с ХБП.

Сывороточный альбумин

Тип белка не оказывал влияния на нутриционный статус, оцененный по уровню альбумина. В исследовании Soroka и соавт. [200] уровни сывороточного альбумина достоверно увеличивались после перехода как на РБД, так и на ЖБД, по сравнению с диетой до исследования, но между группами достоверных различий в уровнях альбумина не было. Fantì и соавт. [201] обнаружили отсутствие достоверных различий при сравнении уровней сывороточного альбумина у пациентов, получавших РБД и ЖБД. Tabibi и соавт. [202] выявили достоверное ($P<0,05$) увеличение уровней альбумина в сыворотке в обеих группах, однако при сравнении групп между собой достоверных различий не было. Наконец, Chen и соавт. [203] не нашли достоверных различий между уровнями сывороточного альбумина при сравнении групп. Тем не менее, сила исследования могла быть недостаточной из-за малой выборки. В сводном анализе 4 исследований тип белка не влиял на уровни сывороточного альбумина.

Скорость катаболизма белка (PCR)

РБД может привести к снижению PCR через 6 месяцев применения, но доказательства ограничены. В исследовании Soroka и соавт. [200] PCR была достоверно ($P<0,05$) ниже через 6 месяцев применения РБД по сравнению с диетой до исследования, но в группе ЖБД, никаких изменений выявлено не было. При проведении вторичного анализа среднее различие в PCR между группами РБД и ЖБД составляло $-0,10$ (95%ДИ, от $-0,17$ до $-0,03$) г/кг. Это может быть последствием несколько сниженной абсорбции белка растительного происхождения (которая составляет 90% от абсорбции животного белка).

Уровни преальбумина

РБД не влияла на уровни преальбумина в сыворотке по сравнению с контрольной группой, хотя доказательства ограничены. Fantì и соавт. [201] продемонстрировали отсутствие достоверных различий между влиянием растительного белка и животного белка на уровни альбумина или преальбумина после употребления соевого белка в течение 8 недель по сравнению с контрольной группой.

Маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α)

Тип белка не влиял на уровни маркеров воспаления. Fantì и соавт. [201] сравнивали влияние соевого белка и молочного белка на воспаление. Достоверных различий не было обнаружено ни в пределах одной группы, ни между группами при сравнении уровней таких маркеров как СРБ, ИЛ-6 или ФНО-α.

Уровни кальция и фосфора

Тип белка не оказывал влияния на уровни кальция в плазме/сыворотке или моче. РБД в течение периода от 7 дней до 6 месяцев не влияла на уровни фосфатов в плазме/сыворотке, но способствовало снижению уровней фосфатов в суточной моче, при этом среднее различие составляло $-126,6$ (95%ДИ, от $-200,4$ до $-52,7$) мг. Soroka и соавт. [200] не обнаружили достоверных различий во влиянии РБД, ЖБД или диеты до начала исследования, на выведение натрия, калия или кальция с мочой, а также на уровни кальция и фосфатов в сыворотке. Выведение фосфатов с мочой было существенно ниже после РБД по сравнению с ЖБД и диеты до исследования. В небольшом рандомизированном перекрестном исследовании, проводившемся при участии пациентов с ХБП, не получающих диализ, Мое и соавт. [199] продемонстрировали, что через 7 дней уровни фосфатов в плазме были достоверно выше в группе, получавшей ДЖБ, по сравнению с группой, получавшей РБД ($P=0,02$), хотя различия в выведении фосфора с мочой между двумя группами не выявлены. При сравнении двух групп не было выявлено никаких различий между уровнями кальция в плазме или выведением кальция с мочой. При проведении сводного анализа 2 исследований никакого влияния растительного белка на уровни фосфатов в сыворотке/плазме по сравнению с животным белком выявлено не было. Тем не менее, РБД способствовала снижению уровней фосфатов в суточной моче, при этом среднее различие составляло $-126,6$ (95%ДИ, от $-200,4$ до $-52,7$) мг.

Уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)

У пациентов с ХБП стадии 4 и 5D тип белка не оказывал влияния на липидный профиль. В трех исследованиях изучали эффект РБД по сравнению с ЖБД на липидный профиль крови. Chen и соавт. [203] сравнивали влияние употребления соевого белка по сравнению с молочным белком на уровни липидов в плазме через 12 недель у пациентов на ПГД с или без гиперлипидемии. У пациентов без гиперлипидемии никаких достоверных изменений уровней ОХ, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и ТГ в пределах групп или между 2 группами отмечено не было. Однако, у пациентов с гиперлипидемией употребление соевого белка привело к достоверному снижению

уровней ОХ, Х-ОПНП и ТГ по сравнению с группой, получавшей молочный белок, в то время как уровни Х-ЛПВП достоверно увеличились. Tabibi и соавт. [202] сравнивали влияние соевого белка по сравнению с контролем у пациентов на ПД и не обнаружили достоверных различий в уровнях ОХ, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и ТГ. У пациентов с ХБП 4 стадии Soroka и соавт. [200] не выявили достоверных различий после РБД, ЖБД или диеты до исследования, на уровни ОХ, Х-ЛПНП и ТГ. Уровень Х-ЛПВП был достоверно ниже после перехода на РБД по сравнению с диетой до исследования.

При проведении сводного анализа 3 исследований никаких различий в средних уровнях ОХ, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП или ТГ между группами отмечено не было.

Обсуждение отдельных аспектов

РБД изучали для проверки метаболических гипотез у пациентов с ХБП. В частности, абсорбция фосфора может быть ниже при РБД, что может оказывать благоприятное воздействие на метаболизм кальция и фосфатов. Важность этого возрастает, так как в состав современных переработанных продуктов входит большее количество добавок неорганического фосфора по сравнению с РБД. Жиры, входящие в состав РБД, имеют более здоровый профиль и могут оказывать благоприятный эффект на состояние пациентов в отдаленной перспективе. Наконец, уровни токсичных средних молекул, таких как ρ -крезилсульфат, индоксилсульфат и триметиламинноксид, которые образуются практически исключительно из белков животного происхождения, могут быть снижены за счет применения РБД, и эта гипотеза требует проверки в ходе долгосрочных клинических исследований при участии пациентов с ХБП. Как показано в другом подразделе данных рекомендаций, РБД способствуют снижению кислотной нагрузки, увеличенному употреблению клетчатки, а также снижению уровня фосфора и массы тела. Благодаря благоприятному эффекту РБД на факторы риска ССЗ среди населения в целом, интерес к роли таких режимов питания при ХБП продолжает расти. Тем не менее, данные РКИ, в которых бы специально проводилось сравнение преимуществ РБД перед ЖБД у пациентов с ХБП, в настоящее время весьма ограничены.

Рекомендации по применению

- Необходимо проводить работу с пациентами, чтобы помочь им в достижении их индивидуальных потребностей в белке и энергии.
- На основании предпочтений пациента с ХБП в употреблении животного или растительного белка, необходимо убедиться, что они обеспечивают свои потребности в белке и энергии, а их рацион обеспечивает достаточное поступление незаменимых аминокислот.

Мониторинг и оценка

В течение первого года необходимо часто контролировать соблюдение назначенной диеты путем диетического интервьюирования (оптимальное количество = 3). После этого можно рекомендовать проведение контроля один раз в год до начала поддерживающего диализа.

Дальнейшие исследования

- Провести РКИ, обладающие достаточной достоверностью, для изучения влияния сМБД на смертность, прогрессирование ХБП, протеинурию, маркеры минерального и костного метаболизма, а также выведение фосфора с мочой у пациентов с ХБП.
- Изучить влияние сМБД на липидный профиль у пациентов с ХБП и гиперлипидемией.
- Изучить влияние сМБД на образование токсичных средних молекул.

3.3 Положения, касающиеся модели питания

Средиземноморская диета

3.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5, не получающих диализ, или после трансплантации, с дислипидемией или без, мы предлагаем назначение Средиземноморской диеты, которая может улучшить липидный профиль (2C).

Фрукты и овощи

3.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-4 мы предлагаем назначение повышенного потребления фруктов и овощей, которое может снизить вес, артериальное давление и суммарную кислотную нагрузку (NEAP) (2C).

Обоснование

Модели питания отражают разнообразие продуктов, которые представляют собой привычный рацион [204]. Определенные модели питания, включая Средиземноморскую диету, Антигипертензивную диету (DASH), а также диеты на растительной основе и диеты с высоким содержанием фруктов и овощей (включая вегетарианские диеты) являются примерами здоровых режимов питания и представляют определенный интерес для эпидемиологии питания [205]. Всесторонний подход к разработке диеты учитывает синергистические эффекты питательных веществ, приводящие к кумулятивным эффектам на здоровье и заболевания [205].

ХБП содержит множество вызовов для организации питания, включая повышенный риск смерти и значительное бремя сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов. Традиционно обучение в области питания было сосредоточено на отдельных нутриентах, таких как белок, фосфор, калий и натрий. Последние данные демонстрируют нали-

чие связи между здоровым режимом питания со снижением риска хронических ССЗ и риска смерти в здоровой популяции [206-208]. Однако эти связи не были досконально исследованы в популяции пациентов с ХБП.

Доказательная база

Хотя были исследованы различные модели питания (фрукты и овощи, Средиземноморская диета, диета с низким содержанием фруктозы, гипохлипидемическая диета, с ограничением углеводов, низким содержанием железа и обогащенная полифенолами, диета с высоким содержанием белка/низким содержанием углеводов), доказательств эффективности большинства из них при проведении контролируемых исследований крайне мало. Так, достаточное количество доказательств для подготовки рекомендаций имеется только по Средиземноморской диете и диете с высоким содержанием фруктов и овощей.

Средиземноморская диета

Расчетная СКФ. В одном РКИ сообщалось о влиянии Средиземноморской диеты на рСКФ [209]. Mekki и соавт. [209] отмечали отсутствие явного влияния Средиземноморской диеты на рСКФ у взрослых пациентов с ХБП 2 стадии через 90 дней применения. Необходимы дальнейшие исследования для изучения эффекта Средиземноморской диеты в данной группе пациентов.

Липидный профиль. В трех исследованиях, в 2 из которых изучали пациентов с ХБП, не получавших диализ (2 и 3 стадии), и 1 – пациентов после трансплантации, были получены ограниченные доказательства, демонстрирующие, что Средиземноморская диета способствует улучшению липидного профиля за счет снижения уровней ОХ, Х-ЛПНП и ТГ по сравнению с контрольной группой.

В двух контролируемых исследованиях сообщалось о влиянии Средиземноморской диеты на липидный профиль у пациентов с ХБП, не получавших диализ [209, 210]. В РКИ Mekki и соавт. [209] (стадия 2) отмечали 35%-снижение уровня ОХ ($P<0,05$) в группе, получавшей Средиземноморскую диету, в то время как в контрольной группе никаких изменений уровней ОХ не наблюдалось. Уровни Х-ЛПНП и ТГ также были снижены по сравнению с группой стандартной терапии. В неРКИ Di Daniele и соавт. [210] показали достоверное снижение уровней ОХ как в группе, получавшей Средиземноморскую диету, так и в группе, получавшей органическую Средиземноморскую диету. Максимальное снижение было отмечено в группе, получавшей органическую Средиземноморскую диету. У пациентов после трансплантации в 1 РКИ сообщалось о том, что Средиземноморская диета ведет к достоверному снижению уровней ОХ, ТГ и Х-ЛПНП по сравнению с диетой с низким содержанием жиров [209, 211].

Прочие исходы. По сравнению с контрольной группой Средиземноморская диета не оказывала явного эффекта на АД у пациентов после трансплантации [211] или уровни СРБ у пациентов со 2 стадией заболевания [209].

Однако в 1 неРКИ сообщалось о влиянии Средиземноморской диеты на альбуминурию у взрослых пациентов с 2 и 3 стадиями ХБП, и в обеих группах, получавших Средиземноморскую диету (обычную и органическую), было отмечено достоверное снижение альбуминурии по сравнению с группой, получавшей низкобелковую диету [210].

Модель питания с высоким содержанием овощей и фруктов

Прогрессирование ХБП. У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-4 употребление фруктов и овощей оказывает смешанное влияние на рСКФ по сравнению с пероральным назначением бикарбонатов в качестве биодобавок [212, 213].

Масса тела. В двух РКИ сообщалось о влиянии диеты на основе фруктов и овощей на массу тела у взрослых пациентов с ХБП. Goraуа и соавт. [213] продемонстрировали, что в группе, получавшей диету с повышенным содержанием фруктов и овощей, масса тела снижалась в большей степени, чем в группе, получавшей бикарбонаты перорально, и в группе, получавшей стандартную терапию ($P<0,05$). Goraуа и соавт. [212] отмечали меньшую массу тела у взрослых пациентов с ХБП стадии 3-4 после употребления диеты с повышенным содержанием фруктов и овощей по сравнению с получавшими бикарбонатные биодобавки перорально, через 1 год наблюдения ($P<0,01$; средняя разность, $-5,09$; 95%ДИ, от $-7,73$ до $2,44$ кг; $I^2=56\%$).

Артериальное давление. В трех исследованиях (2 РКИ и 1 неРКИ) сообщалось о влиянии диеты на основе повышенного содержания фруктов и овощей на АД у пациентов с ХБП. Во всех 3 исследованиях указывалось, что повышенное употребление фруктов и овощей достоверно больше снижало САД по сравнению с приемом бикарбонатов перорально, или со стандартной терапией [212-214]. Goraуа и соавт. [213] отмечали снижение САД во всех группах; тем не менее, через 3 года его значения в группе, получавшей диету с повышенным содержанием фруктов и овощей, были ниже, чем в группе, получавшей бикарбонаты, и в контрольной группе. Goraуа и соавт. [212] показали, что по сравнению с группой, получавшей бикарбонаты, в группе, получавшей диету с повышенным содержанием фруктов и овощей, отмечалось более низкое САД через 1 год наблюдения ($P<0,01$). Goraуа и соавт. [214] (неРКИ) продемонстрировали, что употребление фруктов и овощей, в отличие от контроля и употребления бикарбонатов, способствовало достоверному снижению САД у пациентов с ХБП стадии 1 и 2 ($P<0,001$). Сводный анализ данных исследований

Goraya и соавт. [212] (2013) и Goraya и соавт. [213] (2014) показал среднюю разность в $-5,6$ (95%ДИ, от $-8,3$ до $-2,8$) мм рт.ст. Повышенное употребление овощей и фруктов способствовало снижению САД по сравнению с употреблением бикарбонатов в виде пищевой биодобавки и по сравнению с назначением стандартной терапии у взрослых пациентов с ХБП стадии 1-4.

Сравнение с недавними исследованиями

В недавнем систематическом обзоре изучали влияние моделей питания на исходы ХБП, используя когортные исследования [215]. В соответствии с текущим анализом контролируемых исследований Kelly и соавт. [215] не обнаружили влияния моделей питания на прогрессирование ХБП в исследованиях, с длительностью наблюдения 4-6,4 лет. Однако, в отличие от текущего систематического обзора, Kelly и соавт. [215] смогли продемонстрировать взаимосвязь между моделью питания, богатой овощами, фруктами, рыбой, злаками, цельнозерновыми продуктами, клетчаткой, бобовыми, а также орехами и семенами, с пониженным содержанием красного мяса, натрия и рафинированных сахаров с исходами в исследованиях продолжительностью от 4 до 14 лет (RR, 0,73 [95%ДИ, 0,63-0,83]).

В недавнем Кокрейновском обзоре 6 РКИ оценивали модели питания при ХБП (1 исследование [$n=191$]: диеты, обогащенной полифенолами с ограниченным содержанием углеводов и низким содержанием железа, 2 исследования [$n=355$] Средиземноморской диеты, 2 исследования [$n=181$] диеты с повышенным потреблением фруктов и овощей и 1 исследование [$n=12$] диеты с высоким содержанием белка/низким содержанием углеводов). Согласно этому обзору, диетические интервенции оказывали неоднозначное влияние на смертность от всех причин и сердечно-сосудистые события. Однако при низком уровне доказательной базы, наблюдалось снижение САД и ДАД, а также более высокие показатели СКФ и уровни альбумина после проведения нутриционных вмешательств [216].

Несмотря на то, что количество интервенционных исследований, посвященных изучению моделей питания при ХБП, недостаточно, были получены согласующиеся данные наблюдательных исследований по моделям питания, включающим фрукты, овощи, цельнозерновые продукты, нежирное мясо, молочные продукты с низким содержанием жира и с низким содержанием соли, и улучшению клинических исходов (особенно, смертности) при ХБП [215]. Недавнее исследование подтвердило, что употребление орехов, молочных продуктов с низким содержанием жира, а также бобовых защищает от развития ХБП [217]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения более комплексных диетических вмешательств по сравнению с подходами, основанными на изменении одного

компонента пищи у данной группы пациентов. Кроме того, применение определенных моделей питания может способствовать улучшению дополнительных исходов, не указанных в систематическом обзоре, например, запоров.

Рекомендации по применению

- При тяжелых стадиях болезни почек безопасность и применимость различных моделей питания, включая антигипертензивную (DASH) и Средиземноморскую диеты с употреблением повышенного количества фруктов и овощей, следует определять на индивидуальной основе, особенно в том, что касается контроля уровней калия в сыворотке и достаточного употребления белка и энергии.
- Для того чтобы помочь пациентам начать изменять и продолжать придерживаться сложных изменений в питании, может потребоваться индивидуализированная поддержка и дальнейшее наблюдение.

Мониторинг и оценка

Соблюдение моделей питания при проведении клинических исследований может представлять сложную задачу. Помочь в соблюдении назначенной терапии может вовлечение в процесс самоконтроля в отношении целевых групп пищевых продуктов.

Дальнейшие исследования

- Разработать оптимальный метод поддержки изменений в питании для включения моделей питания в клинические исследования при ХБП.
- Провести крупномасштабные прагматичные клинические исследования с включением моделей питания на основе Средиземноморской диеты, антигипертензивной диеты DASH и/или на основе других рекомендаций по питанию у пациентов с ХБП с целью определения их влияния на клинические исходы, включая прогрессирование болезни почек, смертность, ССЗ, а также пациент-ориентированные исходы, например оценку качества жизни.
- Оценить взаимосвязь различных моделей питания с прогрессированием ХБП и ССЗ, а также пациент-ориентированными исходами в крупной когорте с диагностированной ХБП в течение более продолжительного периода времени, чем в тех, что имеются на текущий момент (например, >10 лет).

Рекомендация №4: Нутритивная поддержка**4.1 Положения, касающиеся пероральной, энтеральной и интрадиализной парентеральной нутритивной поддержки***Пероральное энтеральное питание (белково-энергетические питательные смеси)*

4.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д (2D) или после трансплантации (МНЕНИЕ) с риском развития или с уже развившейся белково-энергетической недостаточностью, мы предлагаем как минимум 3-месячный пробный курс пероральных питательных смесей для улучшения нутриционного статуса, если только диетические консультации не позволяют достичь достаточного потребления белка и энергии в соответствии с нутритивными потребностями.

Энтеральное зондовое питание

4.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5Д с хроническим недостаточным потреблением белка и энергии, и чьи потребности в белке и энергии не могут быть восполнены по результатам консультирования с диетологом и назначением пероральных питательных смесей, целесообразно рассмотреть пробное назначение энтерального зондового питания (МНЕНИЕ).

Полное парентеральное питание (ППП) и интрадиализное парентеральное питание (ИДПП)

4.1.3 Взрослым пациентам с ХБП с белково-энергетической недостаточностью мы предлагаем пробное назначение полного парентерального питания (ППП) для пациентов с ХБП стадии 1-5 (2С) и интрадиализного парентерального питания (ИДПП) для пациентов с ХБП стадии 5Д на ПГД (2С) для улучшения и поддержания нутриционного статуса, если потребность в питательных веществах не может быть восполнена посредством перорального и зондового энтерального их введения.

Обоснование

БЭН часто встречается у пациентов с ХБП, особенно у пациентов на поддерживающем диализе [218], и сопровождается повышенной частотой осложнений и смертности [219]. Причины развития БЭН у пациентов с ХБП комплексные и многофакторные и включают в себя снижение поступления в организм белков и энергии в связи с анорексией, и диетическими ограничениями, а также, воспалением, гиперкатаболизмом, потерей белков во время диализа, метаболическим ацидозом, уремической токсичностью и наличием сопутствующих заболеваний [218, 219]. Все это может привести к развитию у пациентов с ХБП дисбаланса между поступлением нутриентов с пищей и потребностями в них. Многие пациенты с ХБП потребляют меньше белка и энер-

гии, чем рекомендовано, даже если получают индивидуальные рекомендации по питанию от диетолога, специализирующегося на заболеваниях почек [220].

Когда одних только рекомендаций по питанию оказывается недостаточно для преодоления разрыва между потреблением белка и энергии и целевыми потребностями у пациентов с ХБП, следующим целесообразным шагом для предотвращения и лечения БЭН часто является дополнительный прием пероральных питательных смесей (ППС) для перорального энтерального питания (ПЭП). Таким образом, важно установить эффективность ППС и их влияние на нутриционный статус, клинические исходы и качество жизни у пациентов с ХБП.

Хотя желудочно-кишечный путь введения должен быть предпочтительным выбором при введении ППС, безопасным и удобным способом для пациентов, которым по каким-либо причинам не подходит пероральное или зондовое введение нутриентов, также может стать парентеральное питание (т.е. полное парентеральное питание (ППП)) [218]. У пациентов на ПГД использование сосудистого доступа для гемодиализа для проведения ППП дает значительное преимущество, поскольку устраняет необходимость в установке дополнительного постоянного венозного катетера. Поскольку доступ для гемодиализа регулярно используется для процедуры ГД, ППП можно успешно вводить во время ГД через диализную магистраль. Такой тип введения парентерального питания называется интрадиализным парентеральным питанием (ИДПП).

Доказательная база

Настоящий анализ данных включал в себя 15 клинических исследований: 12 РКИ [221-231] и 3 неРКИ [232-234]. В большинстве исследований изучалось влияние пероральных питательных смесей у пациентов на ПГД. Однако Moretti и соавт. [227] включали пациентов на ПГД и ПД, Gonzalez-Espinoza и соавт. [225] и Teixido-Planas и соавт. [228] изучали пациентов, получающих только ПД, а Wu и соавт. [231] – пациентов с ХБП стадии 3-4. Исследования у больных ХБП с трансплантированной почкой не проводились. В большинстве исследований изучали влияние перорального приема белково-энергетических или белковых питательных смесей с использованием коммерчески доступных препаратов. Однако Allman и соавт. [221] применяли ППС на основе полимеров глюкозы, а Wu и соавт. [231] – небелковые энергетические смеси. В четырех исследованиях использовались специальные белково-энергетические смеси для пациентов с заболеваниями почек [224, 226, 233, 234]. Основным недостатком публикаций было ограниченное включение группы плацебо, хотя большинство исследований имели группу сравнения, в которую входили участ-

ники, не получавшие ППС или получавшие только консультации по питанию. Продолжительность исследований варьировала от 12 недель до 13,5 месяцев. В семь РКИ были включены участники с некоторой степенью недостаточности питания на исходном уровне [221-226, 230, 235]. В 5 исследованиях, напротив, не проводился активный набор пациентов с недостаточностью питания [226-229, 231]. Что касается неРКИ, Sezer и соавт. [234] включали пациентов с недостаточностью питания, которая определялась по уровню альбумина в сыворотке или снижению массы тела, Cheu и соавт. [232] включали пациентов с гипоальбуминемией, а Scott и соавт. [233] не проводили активный набор пациентов с недостаточностью питания.

Смертность, госпитализации и качество жизни

В одном неРКИ изучалось влияние ППС на смертность у 276 пациентов на ПГД, которые получали их в связи с низким уровнем сывороточного альбумина, по сравнению с 194 аналогичными пациентами, которые отказались от ППС, или для которых такое лечение было сочтено неподходящим [232]. В течение медианной продолжительности 13,5 месяца различия в смертности (HR, 0,70 [95%ДИ, 0,36-1,35]) не отмечалось.

В двух РКИ [227, 230] и в 1 неРКИ [232] оценивалось влияние ППС на госпитализации в течение периода от 6 до 13,5 месяцев у пациентов на ПГД или ПД. Объединенный анализ 2 РКИ [227, 232] не выявил достоверной разницы в шансах госпитализации по группам, но в одном неРКИ [232] сообщалось о снижении риска госпитализации на 34% (HR, 0,66 [95%ДИ, 0,50-0,86]) через 12 месяцев у пациентов, получавших ППС, по сравнению с контрольной группой.

В трех исследованиях – 2 РКИ [223, 224] и 1 неРКИ [233] – каждое продолжительностью 3 месяца, изучалось влияние ППС на качество жизни пациентов на ПГД. В одном РКИ [223] и 1 неРКИ [233] сообщалось, что у пациентов, получавших обычные белково-энергетические смеси [223] или специальные белково-энергетические смеси для ПЭП для пациентов с заболеваниями почек [233], наблюдались более высокие показатели качества жизни при оценке разделов физических функций [223, 233] и физической боли [223] по сравнению с пациентами, получавшими только рекомендации по питанию [223] или не получавшими ППС [233], но в другом РКИ [224] было отмечено, что специальные белково-энергетические ППС для пациентов с заболеваниями почек не влияли на показатели качества жизни ни в одном из разделов. Объединенный анализ 2 РКИ [223, 233] показал, что ППС не оказывали значимого влияния на показатели качества жизни при оценке таких разделов как физическая боль, физические функции или состояние здоровья в целом.

Прогрессирование ХБП

В одном РКИ [231], продолжительностью 24 недели, изучали влияние энергетической ППС на прогрессирование ХБП у 109 пациентов с ХБП 3-4 стадии, которые придерживались МБД. Хотя между группой, получавшей ППС, и контрольной группой не наблюдалось различий в уровнях сывороточного креатинина или рСКФ, в группе терапии с ППС выявлено относительное снижение протеинурии ($P<0,05$).

Комплексные нутриционные шкалы и биохимические маркеры нутриционного статуса

В трехмесячном РКИ, проводившемся при участии 18 пациентов на ПГД, изучалось влияние ППС на субъективную глобальную оценку (СГО/SGA) [223]. Авторы отметили существенно большее улучшение оценки по шкале SGA у пациентов, получавших ППС, по сравнению с пациентами, получавшими только рекомендации по питанию. В одном неРКИ было установлено, что прием ППС в течение 6 месяцев не влиял на оценку по шкале MIS, по сравнению с рекомендациями по питанию [234].

В пятнадцати исследованиях – 12 РКИ [221-225, 227-231, 236] и 3 неРКИ [232-234] – изучалось влияние ППС на уровни альбумина в сыворотке у пациентов с ХБП стадии 3-5Д. 11 исследований касались пациентов на ПГД и имели продолжительность от 3 до 13,5 месяца, 1 РКИ [227], продолжительностью 6 месяцев, включало пациентов на ПГД и ПД, 2 РКИ [225, 228] касались пациентов на ПД и были продолжительностью 6 месяцев и 1 [231] – пациентов с ХБП 3-4 стадии, с продолжительностью 24 недели. В целом, в публикациях было высказано предположение, что белково-энергетические смеси для ПЭП незначительно улучшали уровень сывороточного альбумина, хотя результаты следует интерпретировать с осторожностью. Объединенный анализ 11 исследований [221-228, 231, 233, 234], включавших пациентов с ХБП стадии 3-5Д, показал, что ППС незначимо улучшали уровни альбумина в сыворотке по сравнению с контролем (средняя разность 0,121 [95%ДИ, 0,006-0,236] г/дл). Однако анализ подгрупп обнаружил, что эффект был достоверным только при использовании белково-энергетических смесей для ПЭП [223, 224, 226, 228, 233, 234] (средняя разность 0,16 [95%ДИ, 0,08-0,24] г/дл), но не энергетических [221, 231] или белковых смесей [222, 225, 227]. Гетерогенность результатов объединенного анализа была высокой ($I^2=68,3\%$; $P<0,001$), поэтому их следует интерпретировать с осторожностью.

Одно РКИ с участием 86 пациентов на ПГД, показало, что ППС не влияли на уровни преальбумина в сыворотке по сравнению с рекомендациями по питанию [224]. В двух РКИ, продолжительностью от 3 до 6 месяцев, с участием пациентов на ПГД, сообща-

лось о противоречивых эффектах ППС на уровни общего белка, возможно, связанных с типом смесей [221, 222]. В первом исследовании с участием 30 пациентов говорилось о положительном влиянии на уровни общего белка при использовании ППС на основе аминокислот [222], в то время как во втором у 21 пациента не было обнаружено эффекта от 6-месячного применения энергетической смеси для ПЭП [221]. В двух исследованиях – РКИ [221] и неРКИ [233] – с участием пациентов на ПГД и продолжительностью от 3 до 6 месяцев, не было обнаружено влияния смеси для ПЭП на уровни трансферрина в сыворотке ни в индивидуальном, ни в объединенном анализе.

Антропометрические параметры

Влияние ПЭП на антропометрические показатели значительно варьировало в зависимости от типа используемой смеси, причем наибольший эффект наблюдался в 1 исследовании [221], в котором использовались энергетические смеси для ПЭП.

Индекс массы тела. В семи исследованиях – 6 РКИ [221-226] и 1 неРКИ [234] – оценивалось влияние ППС на ИМТ в период от 3 до 6 месяцев. Шесть исследований были проведены у пациентов на ПГД [221-224, 226, 234] и 1 – у пациентов на ПД [225]. Объединенный анализ не продемонстрировал влияния ППС на ИМТ в целом, хотя в исследовании с использованием энергетических смесей для ПЭП было отмечено повышение ИМТ [221]. В целом гетерогенность была умеренной ($I^2=49,8\%$; $P=0,06$).

Масса тела. В шести исследованиях (5 РКИ и 1 неРКИ) изучалось влияние ППС на массу тела в течение 3-6 месяцев у пациентов на ПГД [221, 222, 229, 233] или ПД [228], а также у пациентов с ХБП стадии 3-4 [231]. В целом, прием ПЭП сопровождался увеличением массы тела, но, главным образом, у пациентов, получавших ПГД, при применении энергетической смеси. Однако в 1 РКИ с участием пациентов на ПД, при применении белковых смесей для ПЭП, сообщалось об увеличении массы тела [228]. Объединенный анализ всех 6 исследований [221, 222, 228, 229, 231, 233] показал более высокую массу тела в группе, получавшей ПЭП, по сравнению с контрольной группой (среднее значение 2,77 [95%ДИ 1,19-4,36] кг) у пациентов с ХБП стадии 3-5Д. Однако разница была в основном обусловлена энергетическими ППС у пациентов, получавших ПГД.

Целевой диализный вес. Четыре исследования – 3 РКИ [223, 224, 235] и 1 неРКИ [234] – с участием пациентов на ПГД [223, 224, 234, 235] изучали влияние ПЭП на целевой диализный вес в течение периода от 3 до 6 месяцев. В целом, влияния ППС на целевой вес не наблюдалось, хотя в 1 неРКИ [234] сообщалось об увеличении целевого веса при

применении специальной белково-энергетической смеси для ПЭП для пациентов с заболеваниями почек [234], как и в 1 РКИ [236] с использованием белковых пероральных питательных смесей. Объединенный анализ 3 исследований [223, 224, 234] не выявил эффекта в целом. Hiroshige и соавт. [236] представили результаты в виде диаграммы, которые невозможно было включить в объединенный анализ.

ТМТ/БЖМ/мышечная масса. В семи исследованиях – 6 РКИ [221, 223, 228, 229, 236] и 1 неРКИ [234] – с участием пациентов, получавших ПГД [221-223, 229, 234, 236] или ПД [228] изучалось влияние ППС на маркеры ТМ в течение 3-6 месяцев. В целом, пероральные питательные смеси способствовали увеличению БЖМ только у пациентов, получавших ПГД, при применении энергетических смесей. У пациентов, получавших ПГД, влияние белковых смесей на ТМ было неоднозначным. В объединенном анализе 6 исследований [221-223, 228, 229, 234] прием ППС ассоциировался со значительным увеличением БЖМ или ТМ (средняя разность, 1,18 [95%ДИ, 0,16-2,20] кг) по сравнению с контрольной группой, но анализ подгрупп установил, что эффект был значимым только у пациентов на ПГД при применении энергетических смесей для ПЭП.

Жировая масса тела. В семи исследованиях – 6 РКИ [221-223, 226, 229, 238] и 1 неРКИ [234] – с участием пациентов на ПГД оценивалось влияние ППС на ЖМ в течение периода от 3 до 6 месяцев. В объединенном анализе 6 исследований [221-223, 226, 228, 234] не установлено влияния ППС на ЖМ в целом, хотя анализ подгрупп показал, что энергетические смеси [221] и белково-энергетические смеси для ПЭП [223, 226, 234] достоверно повышали ЖМ по сравнению с контрольной группой, в которой белковые смеси для ПЭП не оказывали эффекта.

Измерение толщины кожных складок. В пяти исследованиях – 4 РКИ [221, 223, 225, 228] и 1 неРКИ [234] – с участием пациентов на ПГД [221, 223, 224] или на ПД [225, 228] изучалось влияние ППС на толщину кожных складок в течение 3-6 месяцев. Объединенный анализ 4 исследований [221, 225, 228, 234] показал, что ППС способствовали существенному увеличению толщины кожных складок – средняя разность 3,91 [95%ДИ, 0,93-6,90] мм – по сравнению с рекомендациями по питанию или отсутствием смесей, но этот эффект был значимым только у пациентов на ПГД, получавших энергетические смеси для ПЭП.

Окружность мышц и плеча. Четыре РКИ с участием пациентов, получавших ПГД [221, 223] или ПД [225, 228], оценивали влияние ППС на окружность мышц и плеча в течение периода от 3 до 6 месяцев. Ни одно из исследований не продемонстрировало наличие эффекта.

Пищевой рацион

Белок. Десять исследований – 9 РКИ [221, 225, 227, 228, 231, 236] и 1 неРКИ [234] – изучали влияние ППС на поступление в организм белка на основании оценки nPCR/nPNA, 24-часового пищевого дневника или многодневных дневников питания. Продолжительность исследований составляла от 3 до 6 месяцев. В целом, препараты на основе белка (аминокислот [222] или аминокислот с разветвленной цепью [236]) увеличивали регистрируемое потребление белка и nPCR у пациентов на ПГД и ПД, но энергетические [221, 231] или белково-энергетические смеси не влияли ни на один из маркеров у пациентов с ХБП стадии 3-5А. Объединенный анализ 7 исследований [222-225, 227, 228, 234] показал, что ППС достоверно увеличивали nPCR у пациентов на диализе (SMD, 0,29 [95%ДИ, 0,04-0,53]), что указывает на потенциально клинически значимый эффект. Однако анализ подгрупп установил, что эффект был достоверным только у лиц, получавших белковые смеси для ПЭП [222, 225, 227], но не белково-энергетические [223, 224, 228, 234]. Аналогичные результаты были отмечены в объединенном анализе 3 исследований [224, 225, 228], в котором оценивали влияние ПЭП на регистрируемое потребление белка, где ППС увеличивали регистрируемое потребление белка только в одном исследовании, где в качестве смеси использовался яичный альбумин [225].

Энергия. В шести РКИ [221, 224-226, 231, 236] с продолжительностью исследования от 3 до 6 месяцев изучали влияние ППС на поступление энергии в организм у пациентов на ПГД [221, 224, 226, 236] и ПД [225] и пациентов с ХБП 3-4 стадии [231]. В целом, ППС увеличивали поступление энергии в организм, хотя эффект ограничивался только пациентами на ПГД, получавшими специальную белково-энергетическую пероральную питательную смесь для пациентов с заболеваниями почек. Четыре из 5 исследований с участием пациентов, получавших диализ, показали, что ППС увеличивают поступление энергии в организм [221, 224-226, 236]. Однако анализ подгрупп обнаружил, что эффект был достоверным только у пациентов на ПГД, получавших белково-энергетические смеси для ПЭП [224, 226], но не получавших чисто белковые [225] или энергетические [231] смеси для ПЭП. Единственное исследование с участием пациентов с ХБП 3-4 стадии не выявило улучшения в поступлении энергии в организм при применении небелковых калорийных смесей для ПЭП [231].

Фосфор и кальций. РКИ продолжительностью 3 месяца с участием пациентов на ПГД, не выявило влияния на потребление фосфора или кальция [224].

Другие биохимические маркеры (СРБ, показатели анемии, уровни электролитов и липидов). Семь исследований – 6 РКИ [222, 224, 226, 229, 231] и 1 неРКИ

[234] – продолжительностью от 3 до 6 месяцев с участием пациентов на ПГД [222-224, 226, 229, 234] и с ХБП 3-4 стадии [232], не обнаружили влияния ППС на уровни СРБ. В семи исследованиях – 5 РКИ [221-223, 225, 229] и 2 неРКИ [223, 234] – с участием пациентов, получавших ПГД [221-223, 229, 234] или ПД [225], изучалось влияние ППС на маркеры анемии в течение периода от 3 до 6 месяцев. В целом ППС не влияли на эти маркеры. В пяти исследованиях – 4 РКИ [223, 225, 229, 231] и 1 неРКИ [233] – изучалось влияние ППС на уровни кальция, фосфатов и калия в сыворотке крови в течение 3-6 месяцев. Три исследования проводились у пациентов, получавших ПГД [223, 229, 233] 1 – у пациентов, получавших ПД [225] и 1 – у пациентов с ХБП 3-4 стадии [231]. Ни одно из исследований не обнаружило какого-либо влияния ППС на уровни этих электролитов. В пяти исследованиях – 4 РКИ [221, 225, 226, 231] и 1 неРКИ [234] – изучалось влияние ППС на уровни липидов в плазме в течение 3-6 месяцев. Результаты объединенных анализов продемонстрировали отсутствие общего влияния ППС на уровни липидов.

Интрадиализное парентеральное питание (ИДПП)

Этот анализ данных включал 3 исследования, в которых изучали влияние ИДПП на нутриционный статус и клинические исходы у пациентов на ПГД, в том числе 1 неРКИ [235] и 2 РКИ [237, 238]. Во всех этих исследованиях у участников имела место недостаточность питания. В исследовании, проведенном Hiroshige и соавт. [235] участники в группе вмешательства в течение 1 года получали рекомендации по питанию диетолога, и инфузию ИДПП, содержащую 200 мл 50% раствора декстрозы, 200 мл 7,1% раствора незаменимых аминокислот и 200 мл 20% жировой эмульсии, обеспечивающую 2400 ккал и 42,3 г аминокислот. Результаты сравнивали с группой, получавшей только рекомендации по питанию (контрольная группа). В исследовании, проведенном Capo и соавт., [237] все участники получали ППС, обеспечивающих 25 г белка в сутки и 500 ккал в сутки в течение 1 года, а группа вмешательства дополнительно получала ИДПП для достижения целевого диапазона от 30 до 35 ккал/кг в сутки и 1,2 г белка/кг в сутки, которое включало стандартную жировую эмульсию, и 50% энергии приходилось на глюкозу и 50% – на небелковый источник энергии, и стандартный раствор аминокислот [237]. В исследовании, проведенном Toigo и соавт. [238], участники группы вмешательства получали НАК для внутривенного (в/в) введения в течение 6 месяцев. Результаты сравнивали с результатами у участников экспериментальной группы, которые получали стандартную изонитрогенную смесь, содержащую как ЗАК, так и НАК, в течение 6 месяцев. Обе группы одновременно получали 500 мл 10% глюкозы. На-

блюдение пациентов проводили в течение дополнительных 6 месяцев.

Смертность и госпитализация. Только в одном исследовании изучалось влияние ИДПП на смертность и госпитализацию, и не было обнаружено. В работе Сапо и соавт. [237] не было представлено статистических сравнений, но авторы не описывали достоверных различий в смертности или случаях госпитализации между группами, получавшими только ППС и ИДПП в комбинации с ППС.

Антропометрические параметры. В трех исследованиях изучалось влияние терапии ИДПП на антропометрические показатели у пациентов с недостаточностью питания, получавших ПГД [235, 237, 238]. Результаты этих исследований показали, что ИДПП в сочетании с диетическим консультированием [235] или ППС [237] увеличивало ИМТ [235, 237], безжировую массу тела (сухой вес) [235], толщину кожных складок [235] и ОМП [235] по сравнению с только диетическим консультированием. Однако аналогичное улучшение ИМТ наблюдалось, когда пациенты, получавшие только ППС, имели достаточную и сопоставимую белковую и энергетическую поддержку [237]. По сравнению с ИДПП стандартного состава, содержащими как НАК, так и ЗАК, ИДПП с НАК в составе не влияли на процент желаемой массы тела, толщину кожных складок или площадь мышц плеча.

Лабораторные маркеры нутритивного статуса (альбумин, преальбумин и трансферрин). В трех исследованиях [235, 237, 238] изучалось влияние ИДПП на лабораторные маркеры нутритивного статуса у пациентов на ПГД с недостаточностью питания. Результаты этих исследований позволили сделать вывод, что ИДПП в сочетании с рекомендациями по питанию [235] или ППС [237] способствовало повышению уровней альбумина [235, 237], преальбумина [237], или трансферрина [235], но аналогичные улучшения уровней альбумина и преальбумина наблюдались, когда пациенты, получавшие только ППС, имели достаточную и сопоставимую белковую и энергетическую поддержку [237]. По сравнению с ИДПП стандартного состава, содержащими как НАК, так и ЗАК, ИДПП, содержащее только НАК в составе, не влияли на уровни альбумина и трансферрина [238].

Другие лабораторные маркеры (маркеры воспаления [CRP], гемоглобин, липидный профиль). В одном исследовании оценивали влияние ИДПП на воспаление у получавших ПД пациентов с недостаточностью питания, и не обнаружили эффекта. Сапо и соавт. [237] сообщили об отсутствии изменений в уровнях CRP в группах, получавших только ППС или ИДПП в комбинации с ППС, хотя данные не были представлены.

В одном исследовании изучали влияние терапии ИДПП только с НАК по сравнению с ИДПП стандартного состава, содержащими как НАК, так и ЗАК, на уровни гемоглобина у пациентов на ПГД с недо-

статочностью питания через 6 месяцев, и эффекта не обнаружили [238].

В двух исследованиях изучалось влияние ИДПП на липидный профиль. Результаты этих исследований показали, что сочетание ИДПП с диетическим консультированием [235] или ППС [237] не влияло на уровни ОХ [235] или ТГ [235, 237].

Пищевой рацион (потребление энергии и белка). В двух исследованиях [235, 237] изучали влияние ИДПП на пищевой рацион у получавших ПГД пациентов с недостаточностью питания. Результаты этих исследований показали неоднозначное влияние ИДПП на потребление энергии и белка с пищей.

Обсуждение отдельных аспектов

Перед рассмотрением вопроса о назначении ППС должна быть выполнена полная оценка нутриционного статуса; ее необходимо повторять через регулярные промежутки времени в течение всего периода применения смесей.

Терапия ИДПП не изменяет пищевого поведения пациента и не способствует здоровому питанию. Частота и продолжительность ПГД могут не обеспечивать достаточно времени для проведения ИДПП. Поскольку ИДПП обычно вводится в течение 4 часов во время диализа трижды в неделю, оно может не обеспечивать достаточное количество калорий и белка для удовлетворения долгосрочных потребностей в питании. ППП обычно вводится ежедневно. Способность ИДПП удовлетворять целевые потребности в белке и энергии у пациентов на ПГД в основном зависит от фактической разницы между этими целевыми показателями и спонтанным потреблением с пищей благодаря ППС или рекомендациям по питанию. Если различие можно устранить с помощью режима ИДПП, рабочая группа считала, что следует рассмотреть назначение ИДПП в сочетании с пероральными смесями или с диетическим консультированием.

Обзор данных показывает, что ИДПП не дает дополнительных преимуществ по сравнению с ПЭП. Было высказано предположение, что маркеры нутриционного статуса улучшаются независимо от пути введения питательных веществ, если соблюдаются целевые уровни поступления белка и энергии с пищей [237]. Однако прямое сравнение между ИДПП и ПЭП не выполнялось; это только означало бы, что ППС столь же эффективны, как и ИДПП, в случае, если для пациента возможен прием пероральным способом. Поскольку ППС также были включены в группу вмешательства, оценить меньшую эффективность ИДПП по сравнению с ПЭП не представляется возможным.

Недавно опубликованное РКИ, посвященное изучению влияния терапии ИДПП на уровни преальбумина и других биохимических и клинических маркеров питания у пациентов на ПГД с недостаточностью питания [239], продемонстрировало, что

терапия ИДПП повышала уровни преальбумина и превосходила диетическое консультирование через 16 недель. Это исследование не вошло в настоящий анализ данных, поскольку дата публикации была позже даты включения исследований в анализ. В данном исследовании пациенты, рандомизированные в группу вмешательства, получали стандартизированное консультирование по питанию плюс ИДПП 3 раза в неделю в течение 16 недель. Через 16 недель не наблюдалось внутригрупповых изменений и различий между группами в отношении других клинических и биохимических маркеров питания (ИМТ, альбумин, трансферрин, нормализованная скорость катаболизма белка, фазовый угол альфа и оценка по шкале SGA).

Рекомендации по применению

- ППС следует назначать 2-3 раза в день, и пациентам следует рекомендовать принимать данные смеси предпочтительно через 1 час после еды, а не в качестве замены приема пищи, чтобы получить максимальную пользу [218].
- Контролируемое обеспечение пищей с высоким содержанием белка или ППС в медицинском центре во время проведения ПГД может быть полезной стратегией для увеличения общего потребления белка и энергии [240]. Многих предполагаемых негативных эффектов интрадиализного питания, таких как постпрандиальная гипотензия, риск аспирации, инфекционный контроль и гигиенические аспекты, а также необходимости коррекции сахарного диабета и уровня фосфора, можно избежать при тщательном наблюдении за пациентом.
- При назначении пероральных питательных смесей необходимо учитывать предпочтения пациента. Следует тщательно рассмотреть вопрос о приемлемости пероральных питательных смесей с точки зрения их внешнего вида, запаха, вкуса, текстуры и формы выпуска (типа молочного коктейля, сока, пудинга, протеиновый/энергетический батончик или обогащенный порошок). Также следует тщательно контролировать переносимость пероральных питательных смесей, поскольку у некоторых пациентов могут развиваться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.
- Для увеличения потребления белка и энергии и предотвращения перегрузки жидкостью и электролитных нарушений могут потребоваться специальные ППС для пациентов с заболеваниями почек — с высокой энергетической ценностью и низким содержанием электролитов.
- Обеспокоенность инфекционными осложнениями (особенно при введении через катетеры для ГД) и высокая стоимость ИДПП являются самыми большими препятствиями для регулярного его использования.
- Терапия ИДПП может принести пользу пациентам на ПГД, отвечающим всем 3 из следующих критериев:
 - 1) признаки БЭН и недостаточное потребление белков и/или калорий с пищей;
 - 2) неспособность получать или переносить адекватное пероральное питание, включая питательные смеси или энтеральное питание; и
 - 3) потребности в белке и энергии могут быть удовлетворены при использовании ИДПП в сочетании с пероральным или зондовым энтеральным питанием.
- Терапию ИДПП не следует рассматривать как долгосрочный подход к нутриционной поддержке. Ее необходимо прекратить и попытаться перевести пациента на ППС, как только будет наблюдаться улучшение нутриционного статуса и станет возможным использовать у пациента пероральный или зондовый путь введения. Конкретные критерии улучшения должны зависеть от конкретного пациента.
- Если терапия ИДПП в сочетании с пероральным приемом не позволяет удовлетворить потребности пациента в питательных веществах или имеются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть возможность ежедневного применения ППП.

Мониторинг и оценка

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта могут влиять на приверженность к приему ППС [241], а продолжительные периоды монотонного приема смесей могут привести к снижению обоняния и вкусовой чувствительности, а также к несоблюдению назначенного режима приема ППС. Таким образом, регулярный мониторинг и оценка в течение периода приема смесей имеют решающее значение. Кроме того, может потребоваться коррекция назначения ПЭП для улучшения соблюдения режима лечения и оптимизации эффективности. Нутриционный статус следует регулярно контролировать в течение периода приема смесей, чтобы оценить эффективность ПЭП.

Во время терапии ИДПП необходим постоянный мониторинг и оценка нутриционного статуса. Во время и после проведения ПГД следует тщательно контролировать уровень глюкозы в сыворотке, АД и волемический статус. В случае впервые возникшей или дополнительной потребности в инсулине аналоги инсулина следует назначать индивидуально после консультации с эндокринологом, чтобы избежать развития постдиализной гипогликемии. Скорость ультрафильтрации необходимо корректировать соответственно, чтобы удалить лишнюю жидкость, поступившую с ИДПП.

Дальнейшие исследования

- Для оценки влияния ПЭП на долгосрочную выживаемость, госпитализацию и качество жизни

у пациентов в любом диапазоне ХБП необходимо проведение РКИ с достаточной статистической достоверностью. Продолжающееся исследование (NCT02933151) поможет удовлетворить эту потребность.

- Кроме того, необходимы дополнительные исследования для определения оптимального состава и схемы применения ППС, а также для определения подгрупп пациентов, которые могут получить наибольшую пользу.
- Необходимо проведение долгосрочных клинических исследований с достаточной статистической достоверностью по сравнению независимых эффектов ИДПП и ПЭП на нутриционный статус, частоту осложнений, смертность и качество жизни.

4.2 Положения, касающиеся нутритивной поддержки через диализат

Белково-энергетическая поддержка через диализат

4.2.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 5Д на ПД с белково-энергетической недостаточностью мы предлагаем не заменять традиционный декстрозный диализат аминокислотным диализатом в качестве основной стратегии по улучшению нутриционного статуса. Однако, если потребность в питательных элементах не может быть восполнена посредством перорального и энтерального их введения, целесообразно рассмотреть возможность пробного назначения аминокислотного диализата для улучшения и поддержания нутриционного статуса (*МНЕНИЕ*).

Обоснование

У пациентов на поддерживающем ПД часто встречается белково-энергетическая недостаточность (БЭН), которая сопровождается повышенной заболеваемостью и смертностью [242]. Развитию БЭН способствуют воспаление, ацидоз, инсулинорезистентность, недостаточное поступление белков и энергии с пищей в связи с анорексией, а также потери белков и аминокислот во время перитонеального диализа [243]. Для компенсации низкого потребления и потерь белка используются аминокислоты для интраперитонеального введения. Замена глюкозы на аминокислоты в растворах для ПД должна увеличить поступление аминокислот в организм пациента и снизить общую потерю аминокислот, тем самым увеличивая общее поступление предшественников белка [244]. Применение аминокислот интраперитонеально (ИРАА) также может снизить количество введенных углеводов, тем самым уменьшая риск гипергликемии и склонность к гипертриглицеридемии [244].

Доказательная база

Этот анализ данных включал 3 исследования, в которых изучалось влияние препаратов на основе

аминокислот для интраперитонеального введения на нутриционный статус у пациентов с недостаточностью питания, получающих ПД, в том числе 2 РКИ [245, 246] и 1 нерандомизированное перекрестное исследование [247]. В 2 РКИ [245, 246] сравнивали результаты у пациентов, получавших стандартный диализат, содержащий 1,5% декстрозы, и у получавших 1-2 ежедневных процедуры с диализатом, содержащим 1,1% аминокислот взамен стандартного диализата с 1,5% декстрозы. Продолжительность исследования варьировала от 3 месяцев [245] до 3 лет [246]. В нерандомизированном перекрестном исследовании Misra и соавт. [247] использовали такой же дизайн исследования, в котором участники получали один вид терапии (1 процедура в день с использованием диализата с 1,1 % аминокислот или только декстрозный диализат) в течение 6 месяцев. Во всех указанных исследованиях у пациентов на ПД отмечался некоторый уровень недостаточности питания, или БЭН. Согласно Misra и соавт. [247], у большинства пациентов была гипоальбуминемия. В работе Li и соавт. [246] у всех пациентов отмечалась недостаточность питания, а в работе Jones и соавт. [245] участники страдали недостаточностью питания легкой или умеренной степени.

Антропометрические параметры и лабораторные показатели нутритивного статуса

В двух РКИ изучалось влияние терапии с использованием интраперитонеальных аминокислот на антропометрические параметры у получающих ПД пациентов с недостаточностью питания [245, 246]. Окружность мышц плеча в средней части (ОМП), толщина кожной складки над трицепсом (ТКСТ) и жировая масса (МЖ) сохранялись на том же уровне через 3 месяца [245, 246] и через 3 года [246], как в группе, получавшей диализат с аминокислотами для интраперитонеального введения, так и в группе, получавшей диализат с декстрозой. Результаты этих исследований показали, что замена диализата с декстрозой на диализат с аминокислотами не влияла на антропометрические параметры.

В двух РКИ [245, 246] и в одном нерандомизированном перекрестном исследовании [247] изучалось влияние восполнения интраперитонеальными аминокислотами на уровни альбумина, преальбумина и трансферрина в сыворотке крови у получающих ПД пациентов с недостаточностью питания. В одном РКИ оценивалось влияние интраперитонеальных аминокислот на общий уровень белка [245]. Результаты этих исследований показали, что замена диализата с декстрозой на диализат с аминокислотами у получающих ПД пациентов с недостаточностью питания не влияла на уровни альбумина, преальбумина, трансферрина и общий уровень белка в сыворотке крови по сравнению с пациентами, получавшими только декстрозный диализат.

Уровни электролитов (фосфора/фосфатов, бикарбонатов и калия)

В одном РКИ [245] и в одном нерандомизированном перекрестном исследовании [247] изучалось влияние интраперитонеальных аминокислот на уровни электролитов у пациентов на ПД с недостаточностью питания. Результаты этих исследований показали, что замена диализата с декстрозой на диализат с аминокислотами у пациентов на ПД с недостаточностью питания приводила к снижению уровней фосфатов и бикарбонатов, но влияние на уровни калия не было определено.

Jones и соавт. [245] показали, что уровни калия и фосфата в сыворотке крови достоверно снизились в группе, получавшей аминокислоты для интраперитонеального введения, и различались в группах через 3 месяца ($P<0,05$ для каждого показателя). Напротив, Misra и соавт. [247] не выявили внутригрупповых изменений уровней калия, фосфата или бикарбоната ни в группе, получавшей диализат с аминокислотами для интраперитонеального введения, ни в группе, получавшей декстрозный диализат. Однако при усреднении по времени у пациентов, получавших интраперитонеальные аминокислоты, отмечались более низкие средние уровни фосфатов ($P=0,018$) и бикарбонатов ($P=0,002$). В дополнительном анализе группы, получавшей интраперитонеальные аминокислоты, Jones и соавт. [245] и Misra и соавт. [247] продемонстрировали среднюю разницу $-0,50$ (95%ДИ, от $-0,87$ до $-0,13$) мэкв/л для уровней калия и $-1,10$ (95%ДИ, от $-1,43$ до $-0,77$) ммоль/л для уровней бикарбонатов соответственно, по сравнению с группой, получавшей декстрозный диализат. В объединенном анализе было обнаружено среднее различие $-0,55$ (95%ДИ, от $-0,70$ до $-0,41$) мг/дл для уровней фосфата в группе, получавшей интраперитонеальные аминокислоты, по сравнению с группой, получавшей декстрозный диализат.

Поступление белков и энергии в организм с пищей

В одном РКИ изучалось влияние восполнения аминокислот интраперитонеально через диализат на общее поступление белка и энергии и потребление с пищей у пациентов на ПД с недостаточностью питания [246]. По сравнению с исходными уровнями общее поступление белка в группе, получавшей интраперитонеальные аминокислоты, увеличивалось, начиная с 6 месяцев и вплоть до 3 лет ($P=0,002$ для каждого показателя), но достоверных различий между группами, получавшими диализат с аминокислотами и с декстрозой, не наблюдалось. По сравнению с исходным уровнем общее поступление калорий в группе, с аминокислотным диализатом через 6 месяцев ($P<0,001$) и 3 года ($P=0,002$) увеличилось, а в группе, получавшей декстрозный диализат — снизилось ($P<0,001$), хотя достоверных различий между группами не было. Аналогичные

результаты наблюдались для перорального и перитонеального поступления калорий по отдельности. nPNA (nPCR) в группе, получавшей аминокислоты интраперитонеально, через 3 года увеличилась, а в группе декстрозного диализата снизилась; различия между группами через 3 года были статистически достоверными ($P<0,001$).

Обсуждение дополнительных аспектов

Рекомендации основаны на данных 2 РКИ и 1 нерандомизированного перекрестного исследования. В ходе включенных исследований оценивались только промежуточные показатели исходов, связанных с питанием, включая рацион (общее поступление калорий и белка и поступление калорий с пищей); лабораторные маркеры нутриционного статуса (уровни альбумина, преальбумина, трансферрина и общего белка в сыворотке крови) и антропометрические параметры (МАМС, ТКСТ, ЖМ). Влияние замены стандартного диализного раствора с декстрозой на диализный раствор с аминокислотами на выживаемость пациентов, госпитализацию, другие клинические исходы и качество жизни не были должным образом оценены. Долгосрочный эффект терапии с использованием аминокислот для интраперитонеального введения остается неясным.

Рекомендации по применению

- Применение аминокислот для интраперитонеального введения приводило к снижению уровней бикарбонатов [247] и сопровождалось у некоторых пациентов умеренным ацидозом [243, 244], хотя это состояние легко поддается лечению.
- У пациентов на ПД с сахарным диабетом и неконтролируемой гипергликемией замена глюкозы аминокислотами в растворах для ПД может служить непосредственной стратегией контроля гликемии.
- Применение аминокислот для интраперитонеального введения следует использовать только в том случае, если спонтанное потребление белка и калорий в сочетании с аминокислотами для интраперитонеального введения позволяет достичь требуемых целевых уровней белка и энергии. В противном случае следует рассмотреть возможность ежедневного полного или частичного парентерального питания.

Дальнейшие исследования

Для оценки влияния терапии аминокислот для интраперитонеального введения на нутриционный статус, выживаемость, госпитализацию, другие клинические исходы и качество жизни пациентов на ПД, подверженных риску развития БЭН или имеющих БЭН, необходимо проведение долгосрочных рандомизированных клинических исследований с достаточной статистической достоверностью.

4.3 Положения, касающиеся длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ омега-3 ПНЖК)

ДЦ омега-3 ПНЖК для снижения смертности и сердечно-сосудистых заболеваний

4.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПГД или после трансплантации мы предлагаем не назначать рутинно ДЦ омега-3 ПНЖК, включая полученные из рыбьего жира или из льняного или других масел, для снижения риска смертности (2C) или сердечно-сосудистых событий (2B).

4.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПД нецелесообразно рутинно назначать ДЦ омега-3 ПНЖК, включая полученные из рыбьего жира или из льняного или других масел, для снижения риска смертности или сердечно-сосудистых событий (МНЕНИЕ).

ДЦ омега-3 ПНЖК для улучшения липидного профиля

4.3.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПГД мы предлагаем назначать ДЦ омега-3 ПНЖК в дозе 1,3-4 г/день для снижения уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП (2C) и повышения уровней ЛПВП (2D).

4.3.4 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПД, целесообразно рассмотреть возможность назначения ДЦ омега-3 ПНЖК в дозе 1,3-4 г/день для улучшения липидного профиля (МНЕНИЕ).

4.3.5 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5 мы предлагаем назначать ДЦ омега-3 ПНЖК в дозе ~2 г/день для снижения уровней триглицеридов в сыворотке (2C).

ДЦ омега-3 ПНЖК для улучшения проходимости артериовенозного (А-В) сосудистого протеза или фистулы

4.3.6 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д на ПГД мы предлагаем не назначать рутинно рыбий жир для улучшения проходимости А-В сосудистых протезов (2B) или фистул (2A).

ДЦ омега-3 ПНЖК для выживания почечного трансплантата

4.3.7 Взрослым пациентам с ХБП после трансплантации мы предлагаем не назначать рутинно ДЦ омега-3 для снижения числа случаев отторжения или улучшения выживаемости трансплантата (2D).

Обоснование

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью (ДЦ омега-3 ПНЖК) включают эйкозапентаеновую (ЭПК), докозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты (ДГК). Все эти кислоты преимущественно получают из пищевых источни-

ков, например, из рыбы, обитающей в холодных водах (то есть из рыбьего жира) или льняного масла или из других видов растительных масел. В последние десятилетия было показано, что ДЦ ω -3 ПНЖК обладают множественными биологическими эффектами в отношении выработки эйкозаноидов, физиологии клеточной мембраны, а также процессов передачи сигналов, метаболизма, апоптоза, окисления и воспаления. По этой причине эти кислоты изучались при различных медицинских состояниях. Особый интерес имели предполагаемые эффекты в отношении стабилизации мембран клеток сердца, что могло приводить к снижению частоты злокачественных аритмий и случаев внезапной сердечной смерти. По данным литературы показано, что у пациентов с ХБП отмечаются одни из самых низких уровней ДЦ ω -3 ПНЖК в крови [248], что делает их подходящими кандидатами для применения ДЦ ω -3 ПНЖК. Применение ДЦ ω -3 ПНЖК также изучалось в качестве возможного лечения ряда состояний, часто наблюдаемых у пациентов с ХБП, в том числе дислипидемии, несостоятельности диализного доступа, ИБС и смертельных исходов. Дополнительно изучались иммуномодулирующие эффекты у пациентов с аллотрансплантатом почки.

Доказательная база

Влияние применения ДЦ ω -3 ПНЖК на ряд биомаркеров здоровья и исходов у взрослых пациентов с ХБП стадии 2-5Д и после трансплантации почки изучали в ходе 35 РКИ. В 24 из этих исследований включали пациентов на ПГД в качестве целевой популяции, а в одно исследование также включали пациентов на ПД [249]. Почти во всех случаях в качестве главного источника ДЦ ω -3 ПНЖК использовали рыбий жир, однако льняное масло [249] и мука из семян льна [250] также присутствовали. Данные исследования характеризовались различной продолжительностью (от 4 недель до 2 лет) и объемом (от 12 до 567 участников). Разнообразие этих литературных источников с точки зрения абсолютного и относительно количества используемых ДЦ омега-3 ПНЖК, типа плацебо и продолжительности исследований затрудняет формирование убедительных выводов за или против применения ДЦ омега-3 ПНЖК в качестве варианта лечения.

Смертность от любых причин и сердечно-сосудистые события

Несмотря на предполагаемую общую пользу от применения ДЦ омега-3 ПНЖК и повышенный риск смерти у пациентов с ХБП, по данным трех РКИ улучшение показателей смертности при применении ДЦ омега-3 ПНЖК не обнаружено. Вместе с тем, данные исследования характеризовались разнообразным выбором популяций: одно ис-

следование проводилось у пациентов с ПГД [251], 2 исследования у пациентов с ХБП после аллотрансплантации почки [252, 253], различной дозой применяемых ДЦ омега-3 ПНЖК (1,44 г/сут ЭПК + 0,96 г/сут ДГК [253]; 1,62 г/сут ЭПК + 1,08 г/сут ДГК [252]; 0,77 г/сут ЭПК + 0,64 г/сут ДГК [251], а также различной продолжительностью исследований (1-2 года). При этом размер общей популяции исследуемых пациентов оказался довольно скромным ($n=64$).

По данным двух РКИ с хорошим дизайном и не-большим размером выборки (совместное значение $n=351$) у пациентов, получающих ПГД, отмечены смешанные результаты влияния ДЦ омега-3 ПНЖК на сердечно-сосудистые события [251, 254]. По данным Lok и соавт. [254] применение 4 г/сут рыбьего жира (1,6 г/сут ЭПК и 0,8 г/сут ДГК) в течение 12 месяцев приводило к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой плацебо на основе кукурузного масла (относительный риск, 0,41 [95%ДИ, 0,20-0,85]; $P=0,02$), и к улучшению выживаемости без сердечно-сосудистых событий (относительный риск, 0,43 [95%ДИ, 0,19-0,96]; $P=0,04$). Вместе с тем, такое лечение не влияло на число пациентов с одним или несколькими событиями (относительный риск: 0,78 [95%ДИ, 0,55-1,09]; $P=0,15$). Во всех исследованиях вторичной конечной точкой было состояние сосудистого доступа.

В ходе исследования вторичной профилактики Svensson и соавт. [251] показали, что применение 1,7 г/сут рыбьего жира (0,77 г/сут ЭПК и 0,64 г/сут ДГК) в течение 2 лет не оказывало влияния на первичную комбинированную конечную точку, включавшую в себя сердечно-сосудистые события или смерть по сравнению с плацебо на основе оливкового масла, однако улучшало показатели таких вторичных конечных точек как инфаркт миокарда (ИМ; относительный риск, 0,30 [95%ДИ, 0,10-0,92]; $P=0,036$) и серьезные коронарные события (относительный риск, 0,40 [95%ДИ, 0,17-0,97]; $P=0,043$).

Доступ для ГД

По данным предыдущих исследований показано, что применение ДЦ омега-3 ПНЖК, особенно полученных из рыбьего жира, обладает антипролиферативным, антиоксидантным и вазодилатирующим действием. Это явилось основанием для проведения 4 РКИ, в которых изучалась способность ДЦ омега-3 ПНЖК улучшать кровоток артериовенозных (АВ) протезов или АВ фистул у пациентов, получающих ПГД. Среди 3 РКИ [254-256], в которых изучалась выживаемость АВ трансплантатов, в двух самых малых исследованиях (с использованием 0,96-1,76 г/сут ЭПК и 0,6-0,96 г/сут ДГК) получены смешанные результаты, причем в одном из них не обнаружено пользы через 6 месяцев наблюде-

ния ($n=29$) [255], а в другом ($n=24$) через год наблюдения зарегистрирована более высокий показатель первичной проходимости АВ протезов по сравнению с группой плацебо ($P<0,03$) [256]. В третьем и более крупном исследовании ($n=201$) показано улучшение сохранности первичной проходимости в течение 1 года с пограничной статистической значимостью (относительный риск, 0,78 [95%ДИ, 0,60-1,03; $P=0,064$) после использования 1,6 г/сут ЭПК и 0,8 г/сут ДГК [254]. Несмотря на то, что общие результаты не были явно позитивными, они предполагают наличие положительного эффекта. Вместе с тем, в самом крупном из проведенных к настоящему времени исследований ($n=567$), где изучалась частота сохранения проходимости новых АВ фистул через 12 месяцев [257], было показано отсутствие положительного эффекта от применения рыбьего жира в дозе 4 г/сут (1,84 г/сут ЭПК и 1,52 г/сут ДГК).

Эпизоды отторжения и выживаемость трансплантата после аллотрансплантации почки

Хотя было показано, что ДЦ омега-3 ПНЖК опосредуют иммунологический ответ, какого-либо положительного эффекта в отношении трансплантатов почки обнаружено не было. По данным двух РКИ [253,258], где использовались различные вмешательства (2,4 г/сут ЭПК + ДГК в течение 1 года, 9 против 18 г/сут ЭПК в течение 26 недель), какого-либо положительного эффекта в отношении эпизодов отторжения или взаимосвязи между принятой дозой и эпизодами отторжения обнаружено не было [258]. Применение добавки в приблизительной дозе 2,5 г/сут ЭПК + ДГК также не оказывало влияния на выживаемость трансплантата [252, 253].

СКФ и прогрессирование ХБП

По данным 6 РКИ с различными дизайнами и исследуемыми популяциями (ХБП 3-й стадии, ПГД и аллотрансплантат почки) [252, 253, 258-263] применение биодобавки на основе рыбьего жира не оказывало влияния на рСКФ или измеренную СКФ. В исследовании Guebre Egziabher и соавт. [260] участники получали ω -3 жирные кислоты в дозе 1,8 г, однако авторы не указали количество ЭПК или ДГК. В исследовании Bennett и соавт. [258] участники получали «9 или 18 г/сут ЭПК в капсулах». В остальных исследованиях доза ЭПК варьировала от 0,46 до 1,62 г/сут, а доза ДГК – от 0,25 до 1,08 г/сут.

Аналогичным образом, по данным трех исследований у пациентов с ХБП, не получающих диализ, с использованием контрольных групп с и без плацебо было показано, что назначение рыбьего жира в течение 8-12 недель не влияет на сывороточный уровень креатинина. В ходе исследования Guebre Egziabher и соавт. [260] участники получали ω -3 жирные кислоты в дозе 1,8 г, однако авторы не указали количество ЭПК или ДГК. В остальных

ных исследованиях доза ЭПК варьировала от 0,69 до 1,44 г/сут, а доза ДГК — от 0,25 до 0,96 г/сут [259, 260, 263].

Артериальное давление

В ходе пяти РКИ изучалось влияние применения ДЦ омега-3 ПНЖК на АД: в двух исследованиях у пациентов с ХБП, не получающих диализ (без указания стадии ХБП) [261, 262], еще в двух исследованиях — у пациентов, получающих ПГА [254, 263], а в еще одном исследовании — у пациентов ХБП с аллотрансплантатом почки [258]. Были получены смешанные результаты. У пациентов с ХБП, не получающих диализ, в ходе исследования Svensson и соавт. [262] было показано, что применение рыбьего жира (0,96 г/сут ДГК и 1,44 г/сут ЭПК) в течение 8 недель не влияло на АД. Вместе с тем, Mori и соавт. [261] обнаружили, что использование рыбьего жира (0,38 г/сут ДГК и 0,46 г/сут ЭПК) в течение 8 недель снижало как САД (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего, $-3,3 \pm 0,7$ мм рт.ст.), так и ДАД ($-2,9 \pm 0,5$ мм рт.ст., $P < 0,0001$ для каждого изменения). По данным объединенного анализа этих двух исследований общего положительного эффекта обнаружено не было. Lok и соавт. [254] показали, что у пациентов, получающих ПГА, при использовании рыбьего жира (0,8 г/сут ДГК и 1,6 г/сут ЭПК) в течение 1 года улучшилось САД (среднее различие, $-8,10$ [95%ДИ, от $-15,4$ до $-0,85$]; $P = 0,014$) и снизилось количество гипотензивных препаратов, но влияния на ДАД не было. Напротив, Khajehdehi и соавт. [263] не обнаружили влияния 2-месячного применения 1,5 г/сут рыбьего жира на АД (содержание ДГК и ЭПК не сообщалось) по сравнению с плацебо. Объединить данные из этих двух исследований не представлялось возможным. В исследовании Bennett и соавт. [258] у пациентов ХБП с аллотрансплантатом почки, которых случайным образом распределили по группам лечения, какого-либо положительного влияния на САД от применения «9 или 18 г ЭПК в капсулах» в день на протяжении 26 недель по сравнению с плацебо отмечено не было. Вместе с тем, в обеих группах лечения ЭПК зарегистрировано снижение ДАД ($P < 0,05$ в каждом случае).

Липидный профиль

Влияние применения ДЦ ω -3 ПНЖК на уровни липидов изучали в ходе 19 отдельных РКИ, хотя в одном исследовании истинной группы контроля не было [264]. В 13 исследованиях участвовали пациенты на ПГА [249, 250, 255, 265-273], в одно из них также включали пациентов, получающих ПД [186], 4 исследования касались пациентов с ХБП 2-5-й стадии [192, 193, 206, 207], а в 2 исследованиях изучали пациентов ХБП с аллотрансплантатом почки [257, 274]. Исследования существенно различались с точки зрения типа добавки: в 17 исследованиях

использовали рыбий жир, а 2 — льняное масло или муку из семян льна (2 г/сут масла в исследовании Lemos и соавт. [249] и 40 г/сут семян в исследовании Khalatbari и соавт. [250]); также различалась продолжительность исследований (3-6 месяцев). Кроме того, данные по количеству доз и регистрации использованных доз в этих исследованиях были неоднородными. Зарегистрированные в исследованиях использованные дозы ДЦ ω -3 ПНЖК составили от 0,42 до 1,8 г/сут ЭПК и от 0,25 до 0,82 г/сут ДГК. В нескольких исследованиях конкретные дозы ЭПК и ДГК были неизвестны [258, 260, 263, 266, 271, 725].

Триглицериды. В 18 РКИ изучалось влияние ДЦ ω -3 ПНЖК на сыровороточные уровни ТГ. В 7 из 13 исследований, изучающих пациентов на ПГА, эффекта не обнаружено [249, 255, 265, 266, 269, 270, 272], а в 6 исследованиях отмечено снижение уровня ТГ [249, 250, 263, 268, 271, 273]. По данным объединенного анализа 12 из этих исследований применение ДЦ ω -3 ПНЖК снижало уровни ТГ в среднем на $-33,78$ мг/дл (95%ДИ, от $-63,21$ до $-4,36$) по сравнению с плацебо/контролем, но результаты обладали высокой гетерогенностью ($I^2 = 92,36\%$; $P < 0,001$). Хотя исходы не были связаны с качеством исследования или его продолжительностью, снижение уровня ТГ как правило наблюдалось при более низких дозах ДЦ ω -3 ПНЖК (0,42-0,96 г/сут ЭПК и 0,24-0,6 г/сут ДГК), масла льна (2 г/сут) или муки семян льна (40 г/сут), что противоречило ожиданиям. Примечательно, что более согласованные положительные эффекты отмечались у пациентов с ХБП, не получающих диализ [259, 261, 262, 264]. У них применение рыбьего жира (в общей дозе 1,8 г/сут или 0,46-1,44 г/сут ЭПК + 0,25-0,96 г/сут ДГК) в течение 8-12 недель последовательно снижало уровень ТГ.

Общий холестерин. По данным литературы положительного влияния применения добавок ДЦ омега-3 ПНЖК на уровень ОХ не отмечено. В 11 из 13 исследований у пациентов, получающих ПГА (0,42-1,8 г ЭПК и 0,24-1,14 г ДГК в день на протяжении периода от 4 недель до 6 месяцев), какого-либо эффекта отмечено не было [249, 255, 263, 265, 266, 268-273], тогда как в 2 исследованиях применения льняного масла (2 г/сут в течение 120 дней) [249] или муки из семян льна (40 г/сут в течение 8 недель) [250] зарегистрировано значительное снижение уровня ОХ, хотя в одном исследовании различия между группами лечения не сравнивались [250]. В ходе объединенного анализа всех 13 исследований какого-либо влияния на средний уровень ОХ не отмечено, однако полученные данные оказались очень гетерогенными ($I^2 = 95,77\%$; $P < 0,001$). В 3 из 4 исследований применения добавок у пациентов с ХБП, не получающих диализ, какого-либо влияния на уровень ОХ не отмечалось [251, 261, 264], тогда как в четвертом исследовании ОХ снижался через 3 месяца терапии ($P < 0,05$) без достоверного разли-

чия между группами [259]. Объединить результаты этих 4 исследований не представлялось возможным. И хотя Ramezani и соавт. [274] продемонстрировали более низкие уровни ОХ у пациентов ХБП с аллотрансплантатом почки по сравнению с группой плацебо (после 6 месяцев применения 1,76 г/сут ЭПК и 0,96 г/сут ДГК в составе рыбьего жира), Schmitz и соавт. [256] не обнаружили данного позитивного эффекта в сходной популяции пациентов.

Холестерин ЛПНП. В 8 из 12 исследований у пациентов, получающих ПГД, положительного влияния от использования добавок не обнаружено [249, 265, 266, 268, 270-273], тогда как в 4 исследованиях зарегистрировано снижение уровня Х-ЛПНП [249, 250, 255, 263]. В 2 из 4 исследований с обнаруженным положительным эффектом использовался рыбий жир в общей дозе 1,5 г в исследовании Khajehdehi и соавт. [263] и в дозе 0,96 г/сут ЭПК + 0,6 г/сут ДГК в исследовании Bowden и соавт. [255], тогда как в двух других исследованиях использовалось льняное масло или мука семян льна [249, 250] (по данным обоих последних исследований наблюдалось снижение уровня Х-ЛПНП) [249, 250]. На полученный исход не влияло качество исследования, его продолжительность или тип группы сравнения. Объединенный анализ всех 12 исследований показал улучшение уровня Х-ЛПНП только после исключения тех исследований, где использовались семена льна (среднее различие: -5,26 [95%ДИ: от -9,51 до -1,00] мг/дл), но даже в этом случае результат был клинически пограничным. У пациентов с ХБП, не получающих диализ, по данным 4 исследований с использованием рыбьего жира продолжительностью от 8 до 12 недель какого-либо влияния на уровень Х-ЛПНП не отмечено (1,8 г/сут всего по данным исследования Guebre Egziabher et al. [264], а также 0,46-1,44 г/сут ЭПК + 0,25-0,96 г/сут ДГК [251, 259, 261, 264]). У пациентов ХБП с аллотрансплантацией почки по данным 1 исследования с использованием ЭПК в дозе «9 г в капсулах» в день отмечено повышение уровня Х-ЛПНП (без соответствующего увеличения данного показателя при использовании более высокой дозы). При этом в другом исследовании полученные результаты были отрицательными [256, 258].

Холестерин ЛПВП. В 17 РКИ уровень Х-ЛПВП использовали в качестве исхода. И хотя на уровень Х-ЛПВП может влиять физическая активность, статус курения и пол пациента, в преобладающем числе данных исследований контроль описанных факторов не осуществлялся. Среди 12 исследований у пациентов, получающих ПГД, в 6 описаны отрицательные результаты [249, 265, 266, 268, 270, 272], а в 6 исследованиях обнаружено повышение уровня Х-ЛПВП [249, 250, 255, 263, 271, 273]. Четкого влияния качества исследования или его продолжительности на эффекты не обнаружено. Вместе с тем, в исследованиях с положительным результа-

тами отмечена тенденция к использованию более низких доз ДЦ ω -3 ПНЖК (0,72-0,96 г/сут ЭПК + 0,42-0,6 г/сут ДГК), льняного масла (2 г/сут) или муки семян льна (40 г/сут). По данным объединенного анализа всех 12 исследований было показано, что применение ДЦ ω -3 ПНЖК увеличивает уровень Х-ЛПВП в среднем на 7,1 мг/дл (95%ДИ: 0,52-13,63). Вместе с тем гетерогенность результатов в целом была высокой. В рамках 4 исследований пациентов с ХБП, не получающих диализ, результаты были смешанными, в 2 исследованиях описана польза [262, 264], а в 2 – отсутствие эффекта [259, 261]. И вновь четкого влияния качества и продолжительности исследования, дозы препаратов на исход отмечено не было, а объединить полученные результаты не представлялось возможным. Наконец, по данным одного исследования у пациентов ХБП с аллотрансплантатом почки какой-либо пользы не выявлено [258].

Маркеры воспаления. Предполагаемые противовоспалительные эффекты ДЦ ω -3 ПНЖК оценивали на основании двух изученных биомаркеров воспаления.

С-реактивный белок. Влияние применения рыбьего жира на уровень циркулирующего СРБ изучали в 15 РКИ. У пациентов с ХБП, не получающих диализ, эффект рыбьего жира оказался сравнимым с плацебо [261, 275], либо этот эффект вовсе отсутствовал при использовании различных доз [264]. У пациентов, получающих ПГД, характер ответа оказался сходным. По данным объединенного анализа 10 исследований [249, 250, 255, 265, 268-270, 276-278] по оценке влияния применения ДЦ ω -3 ПНЖК (в 9 исследованиях использовался рыбий жир, содержащий 0,42-1,8 г/сут ЭПК + 0,24-1,14 г/сут ДГК, в одном исследовании применяли льняное масло в дозе 2 г/сут) на уровень циркулирующего СРБ в сравнении с плацебо какого-либо влияния получено не было (среднее различие: -1,73; 95%ДИ: от -3,54 до 0,09 мг/л). По данным Ewers и соавт. [266] дополнительное применение препаратов на основе жиров (такие добавки также включали жиры, отличные от ДЦ ω -3 ПНЖК, хотя конкретные варианты ДЦ ω -3 ПНЖК описаны не были) после 12 недель сопровождалось снижением уровня СРБ ($P=0,01$) по сравнению с пациентами без использования добавок.

Интерлейкин 6. В 6 РКИ изучалось влияние ДЦ ω -3 ПНЖК на уровни циркулирующего ИЛ-6. Ни одно из 2 исследований у пациентов с ХБП, не получающих диализ, по сравнению добавок на основе рыбьего жира и плацебо, либо различных доз рыбьего жира не позволило обнаружить существенного влияния на уровни ИЛ-6 (в одном исследовании сообщалось о применении ДЦ ω -3 ПНЖК в общей дозе 1,8 г/сут, а еще в одном – 1,4 г/сут ЭПК и 1,0 г ДГК) [264, 279]. Аналогичный результат был получен в ходе объединенного анализа 4 исследова-

ний у пациентов, получающих ПГА (среднее различие, 5,32; 95%ДИ, от -5,637 до 16,275 мг/мл), в рамках которого участники применяли от 0 до 1,93 г/сут ЭПК + от 0,72 до 0,97 г/сут ДГК [268, 276, 277, 280].

Обсуждение отдельных аспектов

Оценка клинического влияния применения добавок ДЦ омега-3 ПНЖК у пациентов с ХБП была затруднительной в связи с краткой продолжительностью исследований, недостаточным размером выборки, а также в связи с широким разнообразием состава препаратов и стратегий лечения. Кроме того, для выбора целевой популяции, способной получить наибольшую пользу от лечения, определение исходного уровня ДЦ омега-3 ПНЖК (в крови или тканях) обычно не проводилось. Этот важный аспект нередко игнорируется, однако предполагаемая польза от препаратов на основе ДЦ омега-3 ПНЖК может иметь отрицательную связь с концентрацией отдельных компонентов в крови или ткани на исходном уровне.

Рекомендации по применению

- Рекомендации по применению ДЦ омега-3 ПНЖК будут различаться в зависимости от характера вмешательства (основанного на диете или на использовании капсул).
- При использовании стратегии вмешательства на основе диеты цель применения нутриентов должна быть четко определена. Если такая цель включает увеличение в крови содержания α -линоленовой кислоты, то коррекция диеты должна быть направлена на употребление сои, семян льна и других масел, а также мяса и молочных продуктов. Если целью является увеличение содержания в крови/тканях ЭПК или ДГК, то основные источники данных кислот в пище должны включать сардины, макрель, лосось и другие морепродукты с высоким содержанием данных компонентов [282]. К возможным недостаткам применения нутриентов с пищей можно отнести довольно высокую стоимость и сложности ежедневного употребления в пищу большого количества данных продуктов. Кроме того, на содержание ДЦ ω -3 ПНЖК в продуктах питания влияет их источник и способ обработки. К примеру, в искусственно выращенной рыбе обычно (но не всегда) содержится меньшее количество ДЦ омега-3 ПНЖК по сравнению с дикой рыбой, а жарка рыбы может изменить соотношение ω -3/ ω -6, что может иметь клиническое значение [283].
- При применении препаратов в виде капсул следует учитывать ряд аспектов. Несмотря на присутствие на рынке множества коммерческих добавок на основе ДЦ омега-3 ПНЖК, соответствующий контроль качества нередко отсутствует [284]. Это обстоятельство затрудняет подготовку рекомен-

даций с четким указанием доз. Альтернативным способом является получение пациентом препаратов по рецепту врача (например, применение эфиров икозапент этил и омега-3 этил). В любом случае определенную проблему может представлять стоимость препаратов. Вместе с тем, для достижения потребления пациентом высокой дозы нутриента проще использовать капсулы, чем рекомендации по диете. Нежелательные эффекты добавок на основе капсул могут вести к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, расстройство желудка и отрыжка, хотя в последнем случае симптомы могут быть замаскированы приемом различных лекарственных форм). По данным клинических исследований такие теоретические риски как кровотечения не подтверждаются. Содержание ДЦ омега-3 ПНЖК в продуктах перечислено на веб-сайте Национального института здоровья [285].

Мониторинг и оценка

Необходимость в повседневном мониторинге потребления ДЦ омега-3 ПНЖК с пищей отсутствует; рекомендуется проводить только общие консультации по диете. Исключением являются те случаи, когда пациента конкретно инструктируют о необходимости употребления большего количества ДЦ омега-3 ПНЖК с пищей.

Дальнейшие исследования

- К настоящему времени не были представлены исследования, обладающие достаточной статистической достоверностью и направленные на оценку способности ДЦ омега-3 ПНЖК снижать сердечно-сосудистые риски, особенно внезапную сердечную смерть, в популяции высокого риска пациентов ХБП. Это приоритетная проблема; и настоящее время проводится одно РКИ, направленное на оценку данных исходов (ISRCTN00691795) [286].
- В рамках дизайна любого исследования следует тщательно учитывать и регистрировать дозы и соотношения применяемых компонентов ДЦ омега-3 ПНЖК, а также осуществлять контроль качества и чистоту используемых препаратов. Например, по результатам недавно проведенного РКИ было показано, что использование высокой дозы (4 г/сут) высокоочищенной формы этилового эфира ЭПК (без дополнительного содержания АЛК или ДГК), доступной только по рецепту, позволяло эффективно снизить сердечно-сосудистый риск [287]. Это противоречит отрицательным результатам нескольких исследований, проведенных в последние годы, где использовались различные лекарственные формы и дозы ДЦ омега-3 ПНЖК

Рекомендация №5: Микронутриенты

5.0 Положения, касающиеся общих рекомендаций

Микронутриенты в пищевом рационе

5.0.1 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации, предлагал им диету с содержанием всех необходимых витаминов и минералов, соответствующим рекомендованной норме потребления (РНП) (*МНЕНИЕ*).

Оценка содержания микронутриентов в диете и их восполнение

5.0.2 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Д или после трансплантации целесообразно, чтобы дипломированный диетолог-нутрициолог или другой специалист такой же квалификации в тесном сотрудничестве с лечащим врачом или фельдшером периодически проводил оценку потребления витаминов с пищей и учитывал возможность назначения мультивитаминных препаратов для лиц с неадекватным потреблением витаминов (*МНЕНИЕ*).

Восполнение микронутриентов у диализных больных

5.0.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5Д с неадекватным рационом в течение длительных периодов времени, целесообразно назначить комплекс мультивитаминных, включая все водорастворимые витамины, а также незаменимые микроэлементы, для профилактики или лечения дефицита микронутриентов (*МНЕНИЕ*).

Обоснование

Микронутриенты жизненно необходимы для процессов метаболизма, и поэтому поддержание их адекватного потребления очень важно. Во многих странах мира для здоровых людей установлены базовые нормы потребления отдельных микронутриентов с пищей. Однако рекомендаций в отношении потребления соответствующих микронутриентов для лиц с хроническими заболеваниями недостаточно. Существует ряд доказательств того, что пациенты с ХБП, вероятно, испытывают дефицит определенных микронутриентов. Некоторые наиболее часто встречающиеся причины этого состояния включают в себя: недостаточное потребление пищи; назначение питания, которое может ограничивать потребление продуктов, богатых витаминами (особенно водорастворимыми витаминами); процедуры диализа, которые могут способствовать потере микронутриентов; нарушение абсорбции витаминов; применение определенных лекарств и наличие некоторых заболеваний. Ввиду этих опасений обычно в качестве дополнения к лечению назначаются

мультивитаминные препараты. Результаты Исследования исходов диализа и сложившейся практики (DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), показывают, что >70% пациентов на ПГД в США дополнительно принимают различные препараты, в состав которых входят микронутриенты. Однако данных, указывающих на то, полезен или вреден для этой популяции дополнительный прием микронутриентов или мультивитаминных препаратов, недостаточно.

Доказательная база

В настоящее время наблюдается явный недостаток доказательств высокого качества в поддержку либо в предостережение от рутинного дополнительного назначения микронутриентов, включая мультивитамины. Существуют некоторые свидетельства того, что пациенты с ХБП могут испытывать дефицит тиамина [288-290], рибофлавина [291], витамина B6 [292-294], витамина C [295, 296], витамина K [297-299], и/или витамина D [300]. Однако большая часть данных, подтверждающих наличие такого рода дефицита, относится к популяции пациентов на ПГД, и мало что было изучено в отношении пациентов, у которых ХБП на других стадиях, либо у пациентов на ПД или у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Этот систематический обзор предусматривал всесторонний поиск контролируемых исследований, в ходе которых оценивалось бы влияние дополнительного потребления микронутриентов (как водорастворимых, так и жирорастворимых) у пациентов с ХБП. В общей сложности в систематический обзор было включено 80 контролируемых исследований (которые касались: исключительно фолиевой кислоты – 14 исследований; фолиевой кислоты + витаминов группы B – 13 исследований; витамина E – 8 исследований; витамина K – 1 исследование; витамина D – 14 исследований; витамина B12 – 4 исследования; витамина C – 8 исследований; тиамина – 1 исследование; цинка – 10 исследований; селена – 7 исследований). Некоторые доказательства должного уровня, почерпнутые из этих статей, стали ключом к разработке рекомендаций, которые касаются определенных микронутриентов (см. соответствующие разделы).

Тем не менее, представленные в этой области данные, существующие на сегодняшний день, имеют значительные ограничения. В большинстве исследований, вошедших в этот систематический обзор, не сообщалось ни об исходных уровнях микронутриентов, ни о потреблении их с пищей во время проведения исследований. Более того, исходные, зарегистрированные в этих исследованиях, значительно варьировали от одного к другому, что затрудняло интеграцию доказательств. К тому же, в разных исследованиях использовались различные дополнительные дозы изучаемых средств, а также

различалась и продолжительность вмешательства. Результаты рассмотренных исследований в первую очередь отражали влияние дополнительного приема микронутриентов на их уровень в сыворотке крови. Качество доказательств, полученных в этих испытаниях, варьировало от очень низкого до среднего в отношении большинства микронутриентов. Ввиду этих значительных ограничений очень сложно дать рекомендации в отношении точных доз микронутриентов, которые следует назначать дополнительно, или в том, что касается рутинного дополнительного приема микронутриентов всеми пациентами с ХБП. Однако существуют некоторые доказательства того, что следует проявлять осторожность во избежание назначения чрезмерных доз, и что некоторые лица могут быть подвержены более высокому риску дефицита определенных микронутриентов. Принимая во внимание все эти вопросы, группа экспертов посчитала важным подготовить проект рекомендаций, основанных на экспертных заключениях, чтобы акцентировать внимание практикующих врачей и подчеркнуть необходимость индивидуального подхода в использовании микронутриентов.

В последние годы появилось несколько систематических обзоров и работ, составленных на основе описательного анализа, посвященных добавлению микронутриентов к терапии у пациентов с ХБП. Результаты, представленные в этих публикациях, согласуются с выводами настоящего систематического обзора. Tucker и соавт. [301] в детальном обзоре, который касается использования микронутриентов у пациентов, находящихся на ПГД, указывают, что данных в поддержку стандартного назначения микронутриентов в дополнительных количествах недостаточно; и, напротив, добавление этих средств к лечению должно решаться индивидуально и основываться на клинической оценке ситуации. Аналогично, Jankowska и соавт. [302] и Kosmadakis и соавт. [303] утверждают, что доказательств за и против дополнительного назначения микронутриентов недостаточно, и что в будущем необходимо провести исследования хорошего качества с тем, чтобы прояснить уже имеющиеся в этой области доказательства.

Обсуждение отдельных аспектов

Определенные популяции пациентов с ХБП могут быть отнесены к группе более высокого риска возникновения дефицита микронутриентов, и это необходимо учитывать. Например, беременные женщины, пациенты после операции с формированием обходного желудочно-кишечного анастомоза, пациенты, страдающие анорексией и синдромом недостаточности питания, обусловленным недостаточным потреблением пищи, пациенты, у которых выявлены симптомы мальабсорбции, пациенты, соблюдающие вегетарианские диеты, а также те пациенты, которые принимают определенные медикаменты, могут испытывать разную потребность в микронутриентах.

Для того чтобы определить, имеются ли признаки и симптомы дефицита определенных витаминов и минералов, пациентам следует провести физикальное обследование с акцентом на питание (Nutrition Focused Physical Examination). Это может быть выполнено в сочетании с лабораторными исследованиями с тем, чтобы получить полное представление о проблеме.

Если пациенты с ХБП согласно оценке фактического потребления нутриентов и энергетической ценности рациона питания с использованием метода суточного дневника питания не следуют рекомендациям в отношении питания, и у них является неудовлетворительный нутриционный статус, то вполне вероятно, что они могут относиться к группе риска возникновения дефицита микронутриентов, и им потребуется соответствующее вмешательство.

Рекомендации по применению

- С учетом информации, полученной от пациента, необходимо сделать вывод о том, принимает ли он дополнительно какие-либо микронутриенты и/или мультивитаминные препараты.
- Предполагаемое потребление витаминов должно быть основано на рекомендациях для населения в целом (так называемые Рекомендуемые нормы потребления [РНП]), при отсутствии обстоятельств, требующих коррекции доз.
- Необходимо оценить суточный рацион, включая продукты питания, обогащенные витаминами.
- Необходимо проанализировать, может ли пациент относиться к группе риска с точки зрения дефицита витаминов и минералов.
- Дозу микронутриента, которая будет выступать в качестве дополнительной, следует подбирать индивидуально в зависимости от потребностей каждого пациента и установленного профиля риска.

Дальнейшие исследования

- Необходимы должным образом спланированные исследования, чтобы выяснить, способствует ли дополнительный прием микронутриентов улучшению исходов терапии. Эти исследования должны ограничиться включением в них пациентов с определенным исходным статусом (например, дефицит/недостаточность) или возможностью скорректировать данные, характеризующие статус на исходном уровне, применительно к результатам. Исследователи должны учитывать влияние потребления микроэлементов с пищей на полученные результаты.
- Необходимо определить, как вмешательства, касающиеся рациона питания и направленные на потребление микронутриентов, могут повлиять на соответствующие результаты лечения.

5.1 Положения, касающиеся фолиевой кислоты

Применение фолиевой кислоты при гипергомоцистемии

5.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5D или после трансплантации с гипергомоцистемией, обусловленной болезнью почек, мы не рекомендуем рутинно назначать фолаты, с комплексом витаминов группы В или без, так как доказательства, демонстрирующие снижение частоты нежелательных сердечно-сосудистых исходов, отсутствуют (1A).

Применение фолиевой кислоты при ее дефиците или недостаточности

5.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5A (2B) или после трансплантации (МНЕНИЕ), мы предлагаем назначать фолаты, витамин В12 и/или комплекс витаминов группы В для коррекции дефицита/недостаточности фолатов или витамина В12, диагностированных на основании клинических признаков и симптомов (2B).

Обоснование

Фолиевая кислота участвует в синтезе различных аминокислот, включая серин, глицин, метионин и гистидин. Фолиевая кислота может поступать в организм из продуктов питания, равно как и в составе комплексных нутритивных препаратов, которые отпускаются без рецепта. Безрецептурные препараты выпускаются в различных формах, таких как фолиевая кислота, метилфолат (также известный как L-метилфолат, L-5-метилфолат, метилтетрагидрофолат) и фолиновая кислота, среди прочих. Основным механизмом действия фолиевой кислоты состоит в том, что она играет роль одноуглеродного донора в метаболизме. Фолиевая кислота восстанавливается до метилфолата, который помогает переносить отдельные метильные группы в ходе различных метаболических реакций, происходящих в организме. Фолиевая кислота также играет определенную роль в функционировании нервной системы, синтезе ДНК и делении клеток. Среди продуктов питания, зеленые листовые овощи, фрукты, дрожжи и печень являются основными источниками, богатыми фолиевой кислотой. Хотя потребление продуктов, богатых фолиевой кислотой от природы, ограничено у пациентов с ХБП в силу высокого содержания в них калия, дефицит фолиевой кислоты у этой популяции пациентов, по-видимому, встречается редко. И это стало особенно актуально начиная с 1996 года, когда в США и Канаде обогащение фолиевой кислотой продуктов питания, которые производятся из зерновых культур, стало обязательным [301]. Поскольку фолиевая кислота, витамин В12 и витамин В6 способствуют превращению гомоцистеина в метионин (и тем самым снижают уровень гомоцистеина в сыворотке крови), они привлекли особое

внимание как предполагаемый вариант лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП.

Доказательная база

Смертность, исходы сердечно-сосудистых заболеваний и сосудистая функция

Результаты четырех РКИ не продемонстрировали влияния приема препаратов фолиевой кислоты в комбинации с витаминами В6 и В12 на тяжелые клинические исходы, включая такие показатели, как смертность от любых причин и/или частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП 5 стадии на ПГД или ПД, равно как и у пациентов с трансплантацией почки [304-307]. Доза фолиевой кислоты и витаминов группы В, входящих в состав препаратов, варьировала, применительно к фолиевой кислоте – от 2,5 до 40 мг/сутки, витамину В6 – от 1,4 до 100 мг/сутки и витамина В12 от 150 мкг/неделю до 2 мг/сутки при приеме в течение от 2 до 5 лет.

Потребление фолиевой кислоты (исключительно) в дозах от 1 до 5 мг/сутки в течение 4-40 недель не оказывало никакого влияния на результаты поток-опосредованной дилатации [308, 309]. Кроме того, согласно данным 4 РКИ добавление фолиевой кислоты не повлияло на риск кардиоваскулярных исходов [310-313]. В 4 РКИ принимали участие пациенты с ХБП 5 стадии, не получавшие диализ, и пациенты на ПГД и ПД. В ходе этих исследований пациенты в течение 1-3,6 лет дополнительно получали фолиевую кислоту в дозах от 1 до 15 мг/сутки.

У пациентов на ПГД, добавление к терапии препаратов фолиевой кислотой в сочетании с другими витаминами группы В не изменило в лучшую сторону ни уровня ОХ, ни толщину интима-медиа, ни уровень АД. Дозы препаратов фолиевой кислоты и комплекса витаминов группы В, которые пациенты получали в течение 3-6 месяцев, варьировали от 5 мг до 15 мг.

Прогрессирование ХБП

В одном РКИ изучалось влияние дополнительного приема препаратов фолиевой кислоты на прогрессирование ХБП [316]. В рамках подисследования, являющегося частью более крупного исследования первичной профилактики инсульта, 15104 принимавших в нем участие пациента с ХБП 3 стадии и АГ, получавшие по этому поводу иАПФ эналаприл, были рандомизированы в группу терапии фолиевой кислотой 0,8 мг/сутки или плацебо на протяжении в среднем 4,4 лет. По сравнению с группой, получавшей эналаприл и плацебо, в группе лечения эналаприлом в сочетании с фолиевой кислотой достоверно снизился скорректированный риск прогрессирования ХБП (ОШ, 0,45 [95%ДИ, 0,27-0,76]; $P=0,003$), что было первичной конечной точкой этого подисследования [316]. Ограничением являлось то, что в анализ не были включены данные

группы, получавшей только плацебо (без эналаприла).

Результаты двух других РКИ показали, что дополнительный прием фолиевой кислоты в сочетании с витаминами В6 и В12, не оказывает никакого влияния на сроки начала диализа/разития ТХБП у пациентов с ХБП 3-5 стадии, а также у пациентов после трансплантации [304, 306].

Уровни гомоцистеина в сыворотке

В четырнадцать исследований изучалось влияние дополнительного приема исключительно фолиевой кислоты на уровни гомоцистеина в плазме крови [308-313, 316-323]. В число участников испытаний входили пациенты с ХБП, не получающие диализ (4 исследования), пациенты на ПГД (10 исследований), пациенты на ПД (4 исследования), а также пациенты, перенесшие трансплантацию почки (1 исследование). Согласно данным 10 РКИ доза фолиевой кислоты, которую пациенты с ХБП на различных стадиях получали в качестве восполнения, варьировала от 0,8 до 60 мг/сутки, а продолжительность приема – от 4 недель до 4,4 лет. Заключение, сделанные по результатам всех исследований, кроме одного, подтверждают, что добавление препаратов фолиевой кислоты достоверно снижает уровень гомоцистеина [309].

В тринадцать РКИ оценивалось влияние дополнительного приема пациентами препаратов фолиевой кислоты в сочетании с другим витамином группы В на уровни гомоцистеина [304-307, 314, 315, 324-330]. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови являлся первичной конечной точкой, представляющей особый интерес, в 8 исследованиях [314, 315, 324-326, 328-330]. В ходе двенадцати из 13 исследований было установлено, что у участников этих исследований, страдающих ХБП 3-5 стадии, которые получали ПГД или ПД, либо после трансплантации почки и которые дополнительно получали фолиевую кислоту в комбинации с другим витамином группы В, уровень гомоцистеина снизился. В рамках этих исследований в качестве дополнительной терапии назначалась фолиевая кислота в дозах 2,5 до 40 мг/сутки (в 1 исследовании препарат фолиевой кислоты вводился внутривенно в дозе 3 мг в неделю), витамин В12 в дозе от 1 мкг/сутки перорально до 1000 мкг/неделю внутривенно, и витамин В6 в дозах 1,4 до 100 мг, а продолжительность лечения указанными препаратами составляла от 8 недель до 5 лет.

Уровни СРБ и ИЛ-6

Ежедневное применение фолиевой кислоты (в дозе 5 мг) в комбинации с витамином группы В перорально в течение 3 месяцев ассоциировалось со снижением уровня СРБ, но не уровня ИЛ-6, что было показано в РКИ с участием 121 пациента на ПГД [310].

Уровни фолиевой кислоты и витамина В12

Данные шести РКИ свидетельствуют о том, у участвовавших в них пациентов с ХБП 3-5 стадии и получавших ПГД или ПД, на фоне дополнительного приема исключительно фолиевой кислоты повысился уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови [308, 313, 316, 319, 320, 323]. При этом следует отметить, что в тех случаях когда фолиевая кислота назначалась вместе с витамином В6 или В12, ее уровень повышался в течение 3 месяцев при ежедневном приеме в дозе 5 мг или в течение более длительного периода времени – при ежедневном приеме в дозе 2,5 мг. В исследовании, проведенном Mann и соавт. [307], отмечалось, что по сравнению с контрольной группой у пациентов на ПГД после 2 лет приема фолиевой кислоты в дозе 2,5 мг в качестве восполнения, ее уровень в сыворотке крови достоверно вырос. В работе Chiu и соавт. [326] добавление фолиевой кислоты в дозе 3 мг, которая вводилась внутривенно еженедельно в течение 3 месяцев, не привело к достоверному повышению уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ХБП 3-5 стадии или пациентов на ПГД и ПД.

Из 10 исследований, в которых изучалось влияние добавления фолиевой кислоты в комбинации с комплексом витаминов В, в 9 было обнаружено достоверное повышение уровней фолиевой кислоты в сыворотке [305-307, 314, 315, 324, 325, 327, 330]. Используемые дозы варьировали от 2,5 до 60 мг фолиевой кислоты, а продолжительность исследования – от 4 недель до 5 лет.

Обсуждение отдельных аспектов

Фолатный статус наиболее часто оценивается путем измерения уровней фолатов в плазме, сыворотке крови или эритроцитах. Уровень фолатов в сыворотке или плазме крови отражает недавнее поступление этого вещества в организм с пищей, и поэтому дефицит необходимо диагностировать путем повторных измерений содержания фолиевой кислоты в сыворотке или плазме. Напротив, уровень фолатов, который определяется в эритроцитах, в большей степени свидетельствует о фолатном статусе тканей, чем уровень, зарегистрированный в плазме, и представляет статус витамина на момент синтеза эритроцитов (т.е. долгосрочный фолатный статус). Обычно концентрация фолатов в эритроцитах снижается приблизительно через 4 месяца низкого потребления фолиевой кислоты, что соответствует 120-дневной продолжительности жизни эритроцитов, которая наблюдается у здоровых людей. У пациентов с ХБП рассматриваемые концентрации часто снижаются быстрее, отражая более короткую продолжительность жизни эритроцитов при ХБП. Чрезмерное потребление фолиевой кислоты ингибирует абсорбцию цинка в кишечнике за счет образования комплексных соединений с этим минералом в просвете тонкой кишки.

Высокое потребление фолиевой кислоты может маскировать признаки пернициозной анемии, приводя к прогрессированию недиагностированных неврологических заболеваний. Согласно годовому отчету, созданному с использованием базы данных пациентов нефрологического профиля США (US Renal Data System) за 2015 год, более двух третей (38,9%) пациентов, получавших диализ, составляют лица в возрасте 65 лет и старше. У пожилых людей риск нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта более высок. Поскольку абсорбция витамина B12 зависит от внутренних факторов и нормального функционирования кишечника, а последнее часто, по крайней мере, в определенной степени, нарушено у пожилых людей, то если рассматривается вопрос о применении фолатов в качестве дополнительной меры, может потребоваться оценка уровня витамина B12 в сыворотке крови.

У пациентов, которые принимают определенные лекарственные препараты, такие как метотрексат, закись азота, 6-азаридин, фенитоин, карбамазепин или пероральные контрацептивы или пациентов, злоупотребляющих алкоголем, т.е. веществ, которые могут препятствовать абсорбции фолатов, стоит рассмотреть возможность контроля уровня гомоцистеина, витамина B12 и фолатов в сыворотке крови.

Рекомендации по применению

- Дефицит витаминов В можно определить по клиническим признакам и симптомам. Контроль уровня витамина B12 в сыворотке должен осуществляться в случае назначения терапии восполнения фолиевой кислоты.
- Высокое потребление фолиевой кислоты может маскировать признаки пернициозной анемии и недиагностированного прогрессирования неврологических заболеваний, поэтому следует мониторировать сывороточные уровни фолатов и витамина B12 на фоне терапии восполнения фолатов.
- Предлагаемое потребление витаминов должно быть основано на рекомендациях, предусмотренных для населения в целом (например, РНП), при отсутствии определенных обстоятельств, требующих коррекции дозы.
- Индивидуализация терапии, включая дозы восполнения, назначаемых дополнительно, важна с точки зрения ведения пациента с любым сопутствующим заболеванием.
- Индивидуализация должна учитывать и возраст пациента, поскольку у взрослых пациентов старше 50 лет потребность может быть выше в силу распространенности атрофического гастрита в этой популяции.

Мониторинг и оценка

Уровни фолатов в сыворотке, плазме крови и эритроцитах и сывороточные уровни витамина B12 должны исследоваться при необходимости.

Дальнейшие исследования

- Необходимо провести исследования потребления фолиевой кислоты, в ходе которых эффект препарата оценивался бы в зависимости от дозы, особенно у пациентов на ПГА, а также у лиц, принимающих лекарства, которые препятствуют всасыванию в тонкой кишке, влияют на уровни фолиевой кислоты и/или витамина B12 в сыворотке крови, а также могут с ними в той или иной степени взаимодействовать.
- Необходимо оценить рекомендуемую суточную дозу фолиевой кислоты и других витаминов группы В при ХБП на различных стадиях и при различных типах заболеваний почек.
- Изучить распространенность дефицита фолатов в сыворотке пациентов с ХБП на различных стадиях.
- Учитывая 1 предварительный положительный отчет, необходимо провести дополнительные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы подтвердить, может ли прием фолиевой кислоты замедлить прогрессирование ХБП.

5.2 Положения, касающиеся витамина С

Применение витамина С

5.2.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5А или после трансплантации, относящимся к группе риска развития дефицита витамина С, целесообразно восполнить недостаток до рекомендованного потребления в дозе не менее 90 мг/день для мужчин и 75 мг/день для женщин (**МНЕНИЕ**).

Обоснование

В настоящее время число исследований, в которых указывается суточная потребность в витамине С, установленная для пациентов с ХБП на всех стадиях заболевания, ограничено. Суточная норма потребления и оптимальный уровень витамина С в сыворотке крови, требующиеся для нутриционного благополучия устранения дефицита и избежания токсичности, остаются неясными. В исследованиях, включенных в настоящий обзор, оценивалось влияние восполнения витамина С на нутриционный статус, воспаление, антропометрические показатели, уровни микронутриентов, водный и электролитный баланс, сывороточные уровни мочевой кислоты и липидов, заболеваемость, качество жизни, смертность и частоту госпитализаций. Ограниченные данные очень небольшого числа исследований не позволяют сделать окончательные выводы, основанные на доказательствах, в отношении всех этих суррогатных и твердых конечных точек испытаний. Таким образом, мы полагаем, что лучшим клиническим подходом является индивидуальный, позволяющий принять решение, следует ли паци-

енту с ХБП на всех стадиях или пациенту, перенесшему трансплантацию почки, назначить витамин С дополнительно, или требуется прекратить его прием.

Доказательная база

В девяти исследованиях изучалось влияние витамина С на связанные с питанием исходы заболевания, которые касаются популяции пациентов с ХБП, включая 5 РКИ [331-335], 1 рандомизированное перекрестное исследование [296], и 3 сравнительных исследования [336, 337]. Во всех исследованиях принимали участие пациенты на ПГД. В два исследования (Canavese и соавт. [338] и Singer [335]) также были включены пациенты на ПД, и те, у кого рСКФ <20 мл/мин.

Качество жизни, показатели смертности и частота госпитализаций

Влияние восполнения витамина С по сравнению с контролем либо плацебо в отношении твердых конечных точек, включая смертность от любых причин, качество жизни или госпитализации у взрослых пациентов с ХБП, изучались в ходе 1 РКИ (прием 250 мг аскорбиновой кислоты перорально 3 раза в неделю в течение 3 месяцев) [335] и в 1 сравнительном исследовании [337] (прием витамина С перорально в дозе 500 мг 1 раз в день в течение 2 лет).

На основании данных Краткой формы опросника «Качество жизни пациентов с заболеваниями почек» (KDQOL-SF – Kidney Disease Quality of Life Short Form), заполняемой пациентами на ПГД/ПД, которые были включены в группы получения плацебо или приема витамина С перорально, Singer [335] не обнаружил никаких изменений при анализе подшкал, включавших оценку симптомов, когнитивных функций и уровня тошноты. Качество жизни было первичной конечной точкой, представляющей особый интерес. Примерно у 40% участников исследования исходно был выявлен дефицит витамина С. В сравнительном исследовании, проведенном Оно [337], не было установлено различий в смертности и частоте госпитализаций у пациентов на ПГД, в периоды восполнения витамина С, в сравнении с периодами, когда прием витамина С прекращался. Смертность являлась первичной конечной точкой. Исходная концентрация витамина С не указывалась.

Таким образом, добавление витамина С к основному лечению не повлияло ни на качество жизни, ни на смертность или частоту госпитализаций пациентов на ПГД, но следует отметить, что доказательства были чрезвычайно ограниченными. На основании данных конечных точек разработать научно обоснованные рекомендации по поводу применения витамина С в этой популяции пациентов затруднительно.

Параметры нутриционного статуса: сывороточные уровни альбумина, преальбумина, трансферрина и PNA

В ходе трех исследований изучалось влияние восполнения витамина С на нутриционный статус пациентов на ПГД: в 1 РКИ [333], в 1 рандомизированном перекрестном исследовании [296] и 1 сравнительном исследовании [336]. Однако нутриционный статус не был первичной конечной точкой, представляющей особый интерес. По данным Zhang и соавт. [296] у всех пациентов был выявлен исходный дефицит витамина С, в то время как в исследовании De Vriese и соавт. [336] исходный дефицит был установлен у 44% участников. У Fumeron и соавт. [333], исходный статус витамина С определен не был. Все результаты были представлены в виде количественных значений, но они не сравнивались с референсными показателями. Дозы восполнения и продолжительность приема варьировали от 750 мг/неделю в течение 2 месяцев [333] до 1500 мг/неделю в течение 3 месяцев [336].

Результаты всех 3 опубликованных исследований и объединенный анализ 2 РКИ, свидетельствуют об отсутствии влияния восполнения витамина С на уровень альбумина. В рандомизированном перекрестном исследовании с участием пациентов на ПГД, Zhang и соавт. [296] оценили, какое влияние оказывает восполнение витамина С на уровни преальбумина. Хотя в одной группе, где пациенты получали витамин С в дозе 200 мг, через 3 месяца терапии наблюдалось повышение уровня преальбумина, в другой группе после аналогичного режима эти показатели не изменились. Поэтому влияние восполнения витамина С как дополнительной меры на уровень преальбумина остается неясным. Fumeron и соавт. [333] назначали пациентам, получающим ПГД, витамин С в дозе 750 мг/неделю в течение 2 месяцев в качестве восполнения. Статистически значимых различий в уровнях трансферрина, ни в одной группе зарегистрировано не было. De Vriese и соавт. [336] измеряли pPNA (nPCR), в неРКИ и не обнаружили влияния восполнения витамина С на показатель pPNA (nPCR) при назначении в дозах 360 мг/неделю или 1500 мг/неделю в течение 9 месяцев в той же популяции пациентов.

Уровни СРБ

В трех исследованиях изучалось влияние перорального приема витамина С на уровни СРБ у пациентов на ПГД, 296 [333, 336] и по сравнению с плацебо или контрольной группой значительных эффектов обнаружено не было, хотя доказательства были ограничены.

Уровни/дефицит витамина С

В четырех РКИ [296, 331, 333, 355] и 2 сравнительных исследованиях [336, 337] изучалось влияние восполнения витамина С в дозах от 360

до 3500 мг/нед., продолжительностью от 3 месяцев до 2 лет. В итоге, пероральный прием витамина С пациентами на ПГД способствовал повышению его уровня в сыворотке крови, при этом доля участников испытания, у которых отмечался дефицит/недостаточность витамина С (пороговые значения составляли 11,44 и 23,0 мкмоль/л), снижалась. Однако согласно результатам объединенного анализа данных 3 РКИ повышение уровня витамина С могло не достигнуть клинической значимости. Качество доказательств в этом отношении остается низким. Другие популяции пациентов с ХБП, а именно пациентов с ХБП 1-5 стадий, которым гемодиализ не проводился, либо у них проводился ПД или произведена трансплантация почки, остаются малоизученными.

В этих исследованиях эффекты восполнения витамина С в отношении поиска оптимальной дозы препарата или пороговых значений, определяющих его токсическое действие, не анализировались. Возможная токсичность препарата была подтверждена при использовании поддерживающих доз в диапазоне от 200 до 250 мг в день или 3 раза в неделю в большинстве исследований. В исследовании Оно [337] в ходе которого пациенты на ПГД получали препарат перорально в дозе 500 мг в день в течение 2 лет, отмечалось обострение гипероксалиемии. De Vriese и соавт. [336] использовали следующую схему терапии: пациенты на ПГД, принимавшие участие в данном исследовании, получали препарат в дозе по 360 мг/нед в течение 0-3 месяцев с последующим приемом 1500 мг/нед в течение 3-6 месяцев, а затем в течение 6-9 месяцев препарат им не назначался. В этом исследовании регистрировалось повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови [336]. Восполнение витамина С позволяет повысить низкие уровни этого витамина, но существует потенциальный риск токсического действия, который требует мониторинга.

Уровни липидов: ОХ, ТГ, Х-ЛПНП, Х-ЛХВП, соотношение Х-ЛПНП/Х-ЛПВП

Результаты 3 проведенных исследований [331, 334, 336] продемонстрировали, что дополнительный прием витамина С в дозах 125-200 мг/сутки в течение 3 месяцев может обеспечить снижение уровня ОХ и Х-ЛПНП, но не оказывает никакого влияния на уровни ТГ или Х-ЛПВП. Применение витамина С перорально в дозе 125-200 мг/сутки способствовало снижению величины соотношения Х-ЛПНП/Х-ЛПВП или препятствовало его повышению, которое наблюдалось в группе плацебо.

Эти доказательства имеют ряд ограничений, включая небольшое число исследований, небольшие размеры выборки и низкое качество доказательств. Важно отметить, что исследование Khajehdehi и соавт. [334] включало пациентов, получающих эргокальциферол в потенциально токсичных дозах, т.е. по 50 000 МЕ ежедневно в течение

3 месяцев. Невозможно установить влияние этого количества витамина D на исходы, которые изучались в этом исследовании, если таковые имелись.

Лечение анемии с восполнением витамина С выходит за рамки данного руководства.

Обсуждение отдельных аспектов

Физиологические потребности или рекомендуемый в настоящее время уровень потребления витамина С с пищей для пациентов с ХБП 1-5 стадий и после трансплантации почки неизвестны и основываются на тех, что были определены для общей популяции. Распространенность дефицита витамина С может варьировать в зависимости от стадии ХБП и вида диализа. Токсичность – возможная проблема при избыточном восполнении витамина С.

Однако полученные данные не исключают важности оценки восполнения витамина С, а также того, когда следует прекратить прием препаратов. Для оценки дефицита витамина С требуется постоянный мониторинг пищевого рациона и нутриционного статуса. Индивидуальный подход к оценке и мониторингу статуса витамина С в идеале осуществляется мультидисциплинарной командой, в которую входят нефролог, медсестра, помощник врача и диетолог.

Рекомендации по применению

- Решение о начале и прекращении применения витамина С а также доза восполнения должно опираться на индивидуальный нутриционный статус, рацион, сопутствующие заболевания и тип диализа.
- Рекомендуемое потребление витамина должно основываться на рекомендациях для общей популяции (например, РНП), при отсутствии специальных обстоятельств, требующих коррекции дозы.

Мониторинг и оценка

Было показано, что прием витамина С в более высоких дозах (500 мг в день) повышает уровень оксалатов в сыворотке крови. Витамин С считается потенциальным физиологическим антиоксидантом. Восполнение витамина С может влиять на липидный обмен, и у пациентов, получающих витамин С, следует обязательно контролировать липидный профиль. Витамин С также оказывает влияние на функционирование иммунной системы и метаболизм карнитина. Пациенты, у которых выявляются симптомы мальабсорбции или заболеваний воспалительной природы, могут быть более предрасположены к тому, что уровень витамина С в плазме крови у них окажется ниже, чем у популяции в целом. Таким образом, назначая препараты витамина С, следует принимать во внимание историю болезни, сопутствующие заболевания и одновременный прием других лекарственных препаратов. У пациентов, которым назначаются высокие дозы

витамина С, а также пациентов, предрасположенных к образованию кальций-оксалатных камней, можно рассмотреть проведение исследования с целью определения содержания оксалатов в сыворотке крови.

Дальнейшие исследования

- Необходимо определить методы, позволяющие оценить статус витамина С в организме человека. Современные методы предполагают определение уровней витамина С в сыворотке крови, но их надежность точно не установлена.
- Следует выяснить оптимальный уровень витамина С для популяции пациентов с ХБП, включая стадии 1-5А, а также посттрансплантационных пациентов.
- Необходимо подтвердить рекомендуемые суточные нормы потребления витамина С в различных популяциях пациентов с ХБП, а также дозы восполнения витамина С, которые могут предотвратить дефицит этого микронутриента без увеличения риска развития токсичности.
- Если возможно, оценить влияние препаратов витамина С на твердые конечные точки, включающие выживаемость, частоту госпитализаций, развитие сердечно-сосудистых событий и показателей качества жизни в РКИ у пациентов с ХБП.

5.3 Положения, касающиеся витамина D

Применение витамина D при его дефиците или недостаточности

5.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5А (2С) или после трансплантации (МНЕНИЕ), мы предлагаем назначать витамин D в форме холекальциферола или эргокальциферола для коррекции дефицита/недостаточности 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D).

Назначение витамина D при протеинурии

5.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5 с нефротической протеинурией целесообразно назначить холекальциферол, эргокальциферол или другие безопасные и эффективные прекурсоры 25(ОН)D (*МНЕНИЕ*).

Обоснование

Витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол) признаны прогормонами и составляют группу жирорастворимых секостероидов. Уникальный аспект витамина D как нутриента состоит в том, что он может синтезироваться человеческим организмом под действием солнечного света. Эти два источника витамина D (рацион питания и солнечный свет) затрудняют определение его референсных значений [339]. Классическим примером активности витамина D является регуляция кальций-фосфорного гомеостаза, вносящего свой вклад в состояние костей. В последнее время растет

интерес к витамину D, учитывая его потенциальные плейотропные эффекты в отношении иммунной, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также противоопухолевую активность, поскольку экстра-ренальные органы обладают ферментативной способностью преобразовывать 25-гидроксивитамин D (кальцидиол; 25[ОН]D) в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25[ОН]₂D) [340].

Было обнаружено, что недостаточность/дефицит витамина D, который оценивался по концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови, является обычным явлением в общей популяции и еще более распространен у пациентов с ХБП стадии 3-5А [300, 341, 342]. Для большинства экспертов недостаточность витамина D соответствует уровню 20-29 нг/мл, дефицитом считается уровень 25(ОН)D <20 нг/мл, достаточным ≥30 нг/мл [343].

Ряд факторов или условий органически связаны с субоптимальным статусом витамина D у пациентов с ХБП, включая старение, сахарный диабет, ожирение, снижение воздействия солнечных лучей, потерю витамин D-связывающего белка с мочой/диализатом, нарушение канальцевой реабсорбции 25(ОН)D и ограниченное потребление с пищей [344-347]. Учитывая высокую распространенность дефицита/недостаточности витамина D при ХБП/ТХБП и потенциальные преимущества восстановления статуса витамина D, в клинических практических рекомендациях в рамках Инициативы по улучшению качества исходов при заболеваниях почек (KDOQI) (2003) [348] и Инициативы по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек (KDIGO) (2017) [349] в схемы лечения минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек было предложено включить лечение эргокальциферолом или холекальциферолом.

Доказательная база

Уровни витамина D и определение его дефицита

На основании данных 14 РКИ был сделан вывод, что несмотря на различия в том, что касается режимов дозирования и статуса витамина D на исходном уровне, лечение в форме эргокальциферола [350, 351] и холекальциферола [352-363], эффективно повышало концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови. Эта эффективность была продемонстрирована у пациентов на гемодиализе (8 исследований), объединенной группы пациентов, получающих гемодиализ или перитонеальный диализ (1 исследование), у пациентов с ХБП 1-4 стадий (4 исследования) и в 1 исследовании, в котором принимали участие пациенты с любыми стадиями ХБП. В ходе пяти исследований было выявлено улучшение статуса витамина D при назначении эргокальциферола в дозах 50000 МЕ в неделю, и доза препарата зависела от выявленного статуса [350, 351], тогда как холекальциферол использовался в дозах от 25 000 до 50 000 МЕ [352, 353, 356, 360]. Достоверные

результаты отмечались по прошествии 3 месяцев лечения. Однако у гемодиализных пациентов, получавших препарат в 2 разных режимах дозирования, не наблюдалось различий в отношении дефицита витамина D [358].

Для определения шансов достижения достаточного уровня витамина D в зависимости от препарата, который пациенты получают в качестве терапии, был проведен мета-анализ, в который включили исследования, Bhan и соавт. [350] (каждая группа сравнивалась с плацебо), Delanaye и соавт. [356], Massart и соавт. [360], и Alvarez и соавт. [352]. У пациентов, получавших препараты витамина D, ОР достижения адекватного уровня (определяется как >30 или 32 нг/мл) равнялось $9,31$ (95%ДИ, $3,38-24,7$; $P<0,001$), хотя наблюдалась умеренная гетерогенность данных ($I^2=51,84$; $P=0,08$). В дополнение, данные 8 исследований были объединены с целью определения средней разницы в уровнях витамина D в зависимости от восполнения. В среднем уровень повышался на $21,06$ нг/мл (95%ДИ, $17,46-24,66$) в группах лечения витамином D, по сравнению с группами плацебо, но гетерогенность данных была умеренной ($I^2=67,3\%$; $P=0,003$), поэтому результаты этих испытаний следует интерпретировать с осторожностью.

Уровни кальция и фосфора

В 12 исследованиях, в которых принимали участие взрослые пациенты с ХБП, изучалось влияние приема витамина D на уровни биомаркеров и/или на состояние здоровья [267, 350-352, 354-356, 358-362]. Доказательства среднего качества говорят об отсутствии влияния восполнения витамина D на уровни кальция или фосфора.

У участников исследований с преимущественным дефицитом витамина D, лечение эргокальциферолом в дозах $50\,000$ МЕ в неделю, в месяц или в дозах, подобранных индивидуально, не влияло на уровни кальция [350, 351]. Влияние холекальциферола на уровень кальция было неясным, при этом данные, полученные в ходе 7 исследований, говорят об отсутствии влияния на уровень кальция, тогда как результаты 3 исследований показали, что лечение холекальциферолом повышает его уровень. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Massart и соавт. [360], было продемонстрировано, что еженедельное применение холекальциферола в дозах $25\,000$ МЕ в течение 3 месяцев достоверно увеличивало процент пациентов на ПГД, достигших целевых уровней $25(\text{OH})\text{D}$, составляющих ≥ 30 нг/мл, по сравнению с терапией плацебо ($61,5\%$ vs $7,4\%$; $P<0,0001$). Уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $22,5$ [межквартильный размах, $15-26$] vs 11 [межквартильный размах, $10-15$] пг/мл; $P<0,001$), также были выше в лечебной группе по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов, достигших целевых значений уровня кальция ($76,9\%$ vs $48,2\%$;

$P=0,03$), была выше в группе лечения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Частота развития гиперкальциемии и значения уровней фосфатов и интактного ПТГ были сопоставимыми в обеих группах. Согласно результатам объединенного анализа 4 исследований, данные которых могли быть интегрированы, не было обнаружено влияния восполнения витамина D на уровень кальция (средняя разница $0,07$ [95%ДИ, от $-0,18$ до $0,31$] мг/дл) [267, 351, 356, 362].

Восполнение витамина D эргокальциферолом (2 исследования с дозами $50\,000$ МЕ в неделю или в месяц или дозами, подобранными индивидуально) или холекальциферолом в дозах от $50\,000$ МЕ/сут до $50\,000$ МЕ/месяц (10 исследований) не влияло на уровни фосфора. Данные, полученные по итогам объединенного анализа 5 РКИ, также продемонстрировали отсутствие влияния восполнения витамина D, на уровни фосфора (средняя разница $-0,15$ [95%ДИ, $-0,44$ до $0,15$] мг/дл) [267, 351, 356, 361, 362].

Обсуждение отдельных аспектов

Ввиду сложной природы витамина D настоящие рекомендации фокусируются на том, какое действие оказывает прием витамина D в формах холекальциферола и эргокальциферола у пациентов с ХБП, на недостаточность/дефицит витамина D, а не на исходы, связанные с МКН-ХБП, либо с другими клиническими нарушениями. Восполнение прегормоном или активными формами витамина D, кальцитриолом и кальцитриолом, не включались в данные рекомендации.

Существуют потенциальные преимущества восполнения витамина D (холекальциферолом или эргокальциферолом) при ХБП. Систематический обзор вместе с мета-анализом наблюдательных и рандомизированных исследований показали значительное снижение уровней ПТГ на фоне восполнения холекальциферолом или эргокальциферолом у пациентов, не получающих диализ, у пациентов на ПГД/ПД, а также у пациентов после трансплантации почки [364]. Однако то, приводят ли такого рода улучшения к клинически значимым исходам, еще предстоит определить.

Перекрестный анализ NHANES III продемонстрировал прогрессирование распространенности альбуминурии по мере снижении уровня $25(\text{OH})\text{D}$ [365]. В проспективном когортном исследовании дефицит витамина D ассоциировался с более высокой частотой развития альбуминурии [366]. Существует ограниченное число РКИ, в ходе которых изучалось влияние холекальциферола или кальцифедиола на протеинурию при ХБП, а полученные в них результаты неоднозначны [367, 368].

Рекомендации по применению

- Оптимальная концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови пациентов с ХБП и концентрация,

соответствующая дефициту/недостаточности витамина D при ХБП четко не определены, но обычно считаются такими же, как и в общей популяции, хотя нет абсолютного консенсуса относительно определения понятия «достаточный уровень витамина D». Большинство экспертов поддерживают следующее определение понятий «недостаточный уровень/дефицит/достаточный уровень витамина D»: недостаточный уровень соответствует значениям 25(OH)D в сыворотке крови в пределах от 20 и 29 нг/мл, дефицит характеризуется концентрацией 25(OH)D <20 нг/мл, а достаточный уровень достигается при значении 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл [343].

- И эксперты KDOQI, и эксперты KDIGO рекомендуют контролировать и восполнять низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с ХБП и у пациентов, получающих диализ [349, 369]. В самом последнем обновлении рекомендаций KDIGO по МХН-ХБП, на основе низкого качества доказательств высказывается предположение о том, что у пациентов с ХБП стадии 1-5A, у которых уровень 25(OH)D определен, решение о повторном исследовании должно приниматься в индивидуальном порядке в соответствии с исходными значениями и назначенным лечением. Однако четких рекомендаций по поводу того, как часто следует пересматривать уровни 25(OH)D, не последовало [349].
- В отношении восполнения витамина D, действующие рекомендации предлагают прием этого микронутриента пациентам с ХБП 1-5A стадий с недостаточностью/дефицитом том же режиме, что и в общей популяции. Однако даже в том, что касается общей популяции, оптимальная доза восполнения варьирует в разных рекомендациях. Рекомендованные дозы для популяции в целом составляют от 1000 до 2000 МЕ холекальциферола в день в целях пополнения его запасов в организме. Однако эксперты KDOQI признают, что пациентам с ХБП может потребоваться более агрессивный план лечения [369].
- Также продолжаются дискуссии о том, какую форму витамина D следует использовать, эргокальциферол или холекальциферол. В общей популяции использование холекальциферола имеет некоторое преимущество по сравнению эргокальциферолом [370]. Поскольку нет четких доказательств преимущества применения холекальциферола при ХБП, клиницисты должны рекомендовать коммерчески доступные формы в контексте их клинической практики.
- Допустимый верхний уровень потребления, предложенный Институтом Медицины для общей популяции, составляет 4000 МЕ/сутки [371]. Не существует рекомендаций относительно безопасной дозы холекальциферола или эргокальциферола при ХБП в целях предотвращения

проявлений токсичности или побочных эффектов, таких как гиперкальциемия или гиперфосфатемия. Однако следует рассмотреть возможность периодического определения уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, особенно это касается пациентов, которые принимают кальций содержащие фосфат-связывающих препараты и/или активные аналоги витамина D.

Дальнейшие исследования

Необходимо должным образом спланированные исследования с тем, чтобы:

- Дать определение таким понятиям, как «соответствующий уровень»/«недостаточный уровень/дефицит» витамина D
- Установить пороговые значения 25(OH)D для начала применения
- Определить дозы, время приема и тип витамина D, которые могут назначаться пациентам с ХБП.
- Оценить риски и преимущества применения витамина D у пациентов с ХБП.
- Наметить долгосрочные цели, определяющие применение витамина D, в популяции пациентов с ХБП.

5.4 Положение, касающееся витаминов А и Е

Применение и токсичность витаминов А и Е

5.4.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5A на ПГД или ХБП стадии 5A на ПД нецелесообразно рутинное назначение витаминов А и Е из-за потенциальной токсичности. Однако, если назначение обосновано, следует быть осторожными и избегать чрезмерных доз, а также наблюдать пациентов для своевременного выявления токсичности (МНЕНИЕ).

Обоснование

Витамин Е – жирорастворимое вещество с известными антиоксидантными свойствами. Существует 8 натуральных форм витамина Е [339], но альфа-токоферол – единственная известная форма витамина Е, которая соответствует потребностям человека и которая обнаруживается в плазме крови. Следовательно, для потребления с пищей пригоден только витамин Е в форме альфа-токоферола. РНП для витамина Е определяли по выявляемым уровням витамина Е в сыворотке крови, обеспечивающим защиту эритроцитов при воздействии на них перекиси водорода.

Хотя препараты с витамином Е обычно содержат альфа-токоферол, есть и содержащие другие виды токоферолов и токотриенолы [339]. Действие синтетического альфа-токоферола (RRR-альфа-токоферола, который обозначается буквой D или d) не идентично природному витамину Е. Это связано с тем, что синтетический альфа-токоферол состоит

из 8 стереоизомеров, из которых только 4 обнаруживаются в тканях и сыворотке крови. Следовательно, синтетический альфа-токоферол – все *рас*-альфа-токоферолы, обозначаемые dl или DL, обладает только половиной активности природного витамина, и необходимо на 50% больше международных единиц (МЕ) синтетического витамина для получения дозы, эквивалентной дозе натурального витамина [339]. В большинстве препаратов витамин Е содержится в форме альфа-токоферола в дозе от 100 до 400 мг.

Витамин Е – это жирорастворимый витамин. Потенциальный риск токсического действия витамина Е – это основной риск при применении [339, 372]. Сообщалось, что высокие дозы восполнения витамина Е в форме альфа-токоферола были причиной кровотечений и/или нарушений свертываемости крови *in vivo*, и есть некоторые данные *in vivo*, предполагающие ингибирование агрегации тромбоцитов альфа-токоферолом [372]. РНП витамина Е для здоровых взрослых мужчин и женщин составляет 15 мг в сутки (22,4 МЕ). Совет по продовольствию и питанию США (Food and Nutrition Board) определил верхнюю границу потребления витамина Е в форме альфа-токоферола и стереоизомеров в добавках синтетического витамина Е: 1500 МЕ и 1100 МЕ/сутки, соответственно. Эти уровни потребления, по всей видимости, являются безопасными с учетом способности витамина Е вызывать кровотечения, хотя это не окончательная точка зрения.

В некоторых исследованиях оценивалось влияние покрытых витамином Е диализных мембран на биосовместимость, АД во время диализа и окислительный стресс [373, 374]. Однако выводы по результатам сделать не удалось. Данные относительно влияния покрытых витамином Е диализаторов на уровень гемоглобина, липидный профиль и нутриционный статус были противоречивыми, дизайны этих исследований и мета-анализы были низкого качества [375].

Исследования, в которых проверялись бы требования к ежедневному потреблению витамина А для пациентов с различными стадиями ХБП, отсутствуют. Оптимальные сывороточные концентрации витамина А в этой популяции не определены. Дозы и вид витамина А для ежедневного потребления, необходимого для поддержания алиментарного здоровья, ликвидации дефицита и предотвращения проявлений токсичности в популяциях пациентов с ХБП, не ясны. Витамин А вначале изучался в рамках систематического обзора, но доступных исследований его потребления с пищей нет, есть только исследования, в которых витамин А вводился внутривенно, и которые не входят в рамки темы, рассматриваемой в настоящем руководстве.

Доказательная база

В этот обзор были включены 8 исследований, в которых проверялось действие пероральных пре-

паратов витамина Е на сывороточные маркеры и результаты лечения взрослых пациентов с ХБП [334, 376-382]. В 3 из этих исследований восполнение витамина Е комбинировалось с применением альфа-линоленовой кислоты [376, 379, 382]. Во всех исследованиях целевой популяцией были пациенты на ПГД, кроме работы Ramos и соавт. [382], в которой изучали пациентов с 3-5 стадиями ХБП. У участников исследования Hodkova и соавт. [380] не было дефицита витамина Е, однако в других исследованиях исходный статус пациентов по витамину Е не регистрировался.

Смертность от любых причин и исходы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Участники с ХБП (уровень сывороточного креатинина $\geq 1,4$ -2,3 мг/дл) и высоким риском сердечно-сосудистых событий получали по 400 МЕ витамина Е перорально ежедневно в течение в среднем 4,5 лет [381]. Различий в общей смертности между группой плацебо и группой витамина Е обнаружено не было. Кроме того, в этих группах не различался относительный риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин, стенокардии, госпитализации из-за сердечной недостаточности, сердечной недостаточности, транзиторных ишемических атак или сочетания инфаркта миокарда и инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин.

Voaz и соавт. [377] проверяли действие лечения витамином Е на сердечно-сосудистые конечные точки (первичные конечные точки) и смертность от любых причин. Участники на ПГД с предсуществующим сердечно-сосудистым заболеванием получали ежедневно перорально 800 МЕ витамина Е в течение в среднем 519 дней. Риск смерти от любых причин в группах не отличался. В группе витамина Е риск достижения конечной точки – наступления СС события – был достоверно ниже, чем в контрольной группе, однако относительный риск летального и нелетального ИМ, ишемического инсульта и заболевания периферических сосудов в этих группах различался недостоверно.

Исходя из этих ограниченных данных, можно говорить, что применение витамина Е не влияло на смертность, независимо от причины смерти. Результаты влияния восполнения витамина Е на СС-исходы были противоречивыми. Различия могли быть следствием особенностей изучаемой популяции или дозировок витамина Е. При совокупном анализе в настоящем систематическом обзоре не было выявлено влияния применения витамина Е на СС-исходы, хотя гетерогенность результатов была значительной.

Антропометрические показатели

В двух РКИ проверялось влияние применения витамина Е на нутриционный статус пациентов

на диализе [376, 378]. Участники исследований получали либо токотриенолы (90 мг) и токоферолы (20 мг) в течение 16 недель, либо 400 МЕ/сутки витамина Е перорально, 600 мг/сутки альфа-липовой кислоты или то и другое в течение 2 месяцев. Хотя в предшествующем исследовании Daud и соавт. [378] группы не различались по концентрациям альбумина, у Ahmadi и соавт. [376] оценка SGA (субъективная глобальная оценка) в группе, получавшей витамин Е, альфа-липовую кислоту и их комбинацию была лучше, чем в группе плацебо. Оценка SGA была основной интересующей конечной точкой в этом исследовании. Наличие дефицита витамина Е исходно не регистрировалось ни в одном исследовании.

В трех РКИ проверялось влияние восполнения витамина Е на антропометрические показатели [376, 378, 382]. Во всех исследованиях авторы пришли к выводу, что применение витамина Е не влияло на ИМТ и массу тела. Антропометрические показатели не были основными конечными точками в этих исследованиях.

Маркеры воспаления: СРБ и ИЛ-6

В пяти исследованиях проверялось влияние восполнения витамина Е на биомаркеры воспаления, а именно, на уровни СРБ и ИЛ6 [376, 378-380, 382]. В 3 из этих исследований уровни маркеров воспаления были основными конечными точками [368, 372, 374]. Himmelfarb и соавт. [379] и Ramos и соавт. [382] назначали применение витамина Е в комбинации с альфа-липовой кислотой, а Ahmadi и соавт. [376] оценивали прием витамина Е как самостоятельно, так и в комбинации с альфа-липовой кислотой. Во всех исследованиях оценивалось влияние восполнения витамина Е на концентрации СРБ у пациентов с 3-5 стадиями ХБП и пациентов на ПГД. Никто из исследователей не обнаружил влияния на уровни СРБ приема препаратов витамина Е в диапазоне доз от 400 до 800 МЕ в сутки (с 600 мг альфа-липовой кислоты или без нее) в течение 5 недель-6 месяцев.

В трех из этих исследований также измерялась концентрация ИЛ-6, взаимосвязи между восполнением витамина Е и концентрациями ИЛ-6 обнаружено не было [378, 379, 382]. Ramos и соавт. [382] (3-5 стадии ХПН) и Himmelfarb с соавт. [379] (пациенты на диализе) назначали своим участникам ежедневно перорально по 666 МЕ смеси токоферолов (витамина Е) плюс 600 мг альфа-липовой кислоты в течение 8 недель и 6 месяцев, соответственно. Влияния восполнения на сывороточные концентрации ИЛ6 обнаружено не было. Однако Ahmadi и соавт. [376] обнаружили, что пероральный витамин Е (400 МЕ/сутки) одного или в сочетании с 600 мг альфа-липовой кислоты в сутки уменьшал концентрации цитокина ИЛ6 у пациентов на ПГД. При сводном анализе 2 РКИ, в которых использовался

витамин Е один или в сочетании с альфа-липовой кислотой, его влияния на уровни ИЛ6 в сравнении с группами плацебо не обнаружено.

Сывороточные концентрации витамина Е

В двух РКИ проверяли влияние ежедневно принимаемых препаратов витамина Е на его уровни [377, 380]. В обоих исследованиях участвовали пациенты на ПГД. Hodkova и соавт. [380] обнаружили, что в группе, получавшей препарат витамина Е (альфа-токоферола 400 мг/888 МЕ), сывороточные уровни витамина Е после 5 недель применения увеличились, при этом в контрольной группе изменений не было. Межгрупповых различий не выявлено. Boaz и соавт. [377] показали, что группа пациентов на ПГД с ССЗ, получавшая 800 МЕ витамина Е перорально в течение в среднем 519 дней, имела достоверно более высокие уровни витамина Е в сравнении с группой плацебо, но межгрупповые различия не зарегистрированы. При проведении сводного анализа 2 РКИ с оценкой применения только витамина Е не было обнаружено достоверных отличий от группы плацебо/контрольной группы. Следовательно, имеющиеся доказательства указывают на то, что применение витамина Е само по себе не влияет на уровни витамина Е.

Уровни липидов

Ежесуточный пероральный прием препарата витамина Е в дозе 110 мг в течение 4 месяцев [378] и 200 мг в течение 3 месяцев (Khajehdehi и соавт. [267]) не влиял на сывороточные уровни ТГ, общего ОХ и Х-ЛПНП, но эффективно повышал уровень Х-ЛПВП.

Обсуждение отдельных аспектов

Из-за ограниченного числа высококачественных исследований (см. критерии выбора исследований) и вариабельности показателей, рассматриваемых в этих исследованиях, было получено недостаточно доказательств для того, чтобы подготовить рекомендации относительно приема витамина Е пациентами с ХБП. Пищевые потребности или РНП витамина Е для пациентов с 1-5 стадиями ХБП, пациентов, получающих поддерживающий диализ, а также пациентов после трансплантации не установлены. Нет исследований дозозависимости, в которых была бы выявлена связь между потреблением витамина Е и его сывороточными концентрациями. Распространенность дефицита витамина Е в популяции пациентов с ХБП неизвестна. Возможная токсичность витамина Е при лечении является одной из проблем, связанных с применением этого жирорастворимого витамина.

У пациентов, принимающих биодобавки, могут отмечаться проявления токсичности. Высокие дозы восполнения витамина Е могут повышать риск геморрагического инсульта и ухудшать агрегацию

тромбоцитов. Витамин Е взаимодействует с антикоагулянтами и антиагреггационными препаратами, следовательно, нужно с осторожностью назначать препараты витамина Е пациентам с ХБП, уже принимающим такие препараты.

Витамин А рассматривался в настоящем систематическом обзоре. Однако исследований, в которых бы проводилось изучение перорального восполнения витамина А не было, изучалось только внутривенное введение витамина А, который рабочая группа квалифицировала как лекарственный препарат, а не как пищевую добавку витамина А.

Возможность подготовить рекомендации относительно применения пероральных препаратов витамина А и витамина Е в популяции пациентов с ХБП отсутствует. При принятии решений относительно необходимости восполнения витаминов А и Е или прекращения их приема взрослыми пациентами с ХБП, нужно исходить из индивидуальных отличий. Кроме того, необходим тщательный мониторинг проявлений токсичности при приеме пероральных препаратов.

Рекомендации по применению

- При назначении восполнения витамина Е следует учитывать нутриционный статус конкретного пациента, его рацион, прием сопутствующих препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, особенно исходных ССЗ, а также уровни липидов.
- Применение пероральных доз витамина Е ≥ 400 МЕ без проведения как минимум периодического мониторинга сывороточных концентраций витамина Е не рекомендовано.

Мониторинг и оценка

Необходимо проводить мониторинг количества тромбоцитов, а также любых изменений в состоянии здоровья, принимаемых препаратах и нутриционном статусе.

Дальнейшие исследования

- Определить методы оценки статуса витамина Е. В настоящее время существуют методы определения сывороточных концентраций витамина Е, однако чувствительность и надежность этих методов не установлены.
- Установить параметры оптимального статуса витамина Е в популяции пациентов с ХБП, в том числе, с 1-5 стадии ХБП, пациентов на диализе и пациентов после трансплантации почки.
- Потенциальная роль обработанных витамином Е диализных мембран в профилактике гипотензии на диализе, улучшении алиментарного статуса, уменьшении/предотвращении воспаления на диализе и устойчивости к анемии на данный момент не установлена. Для дальнейшей оценки

значимости обработанных витамином Е диализных мембран необходимы дополнительные исследования.

- Подготовить рекомендации по восполнению витамина Е, дозам, которые смогут предотвращать дефицит витамина Е и дозам, способным скорректировать дефицит витамина Е без повышения риска токсических проявлений, в том числе, изучить эффекты увеличенных доз перорально принимаемого витамина Е (то есть, 800 МЕ/сутки).
- Провести РКИ по изучению влияния применения витамина Е на твердые конечные точки, в том числе, на ССЗ, заболеваемость и смертность.

5.5 Положения, касающиеся витамина К

Антикоагулянтная терапия и применение витамина К

5.5.1 Для взрослых пациентов с ХБП стадии 1-5А или после трансплантации целесообразно, чтобы пациентам, получающим антикоагулянтные препараты, ингибирующие витамин К (например, варфарин), не назначался витамин К (*МНЕНИЕ*).

Обоснование

Витамин К – жирорастворимый витамин, действующий как кофактор гамма-глутамил карбоксилазы, что делает возможным карбоксилирование витамина К-зависимых белков, продуцирующих факторы свертывания. Факторы свертывания крови II, VII, IX и X, являются хорошо известными витамина К-зависимыми протеинами, и недостаток этих факторов может привести к ухудшению свертывания крови. Витамин К также обеспечивает нормальную кальцификацию костей и мягких тканей. Матриксный Gla-протеин (MGP) – это витамин К-зависимый белок, продуцируемый гладкомышечными клетками сосудов, мощный ингибитор кальцификации сосудов в культуральной среде и кальцификации атеросклеротических бляшек интимы. После карбоксилирования MGP связывается с кристаллами кальция, подавляя их дальнейший рост. MGP связывается с костным морфогенетическим белком 2, посредством чего блокируется дифференциация гладкомышечных клеток сосудов в остеохондрогенные клетки.

Витамин К участвует в ферментативном карбоксилировании белков, контролирующих отложение кальция в костях (например, остеокальцина), и играет важную роль в формировании и выстраивании структуры нормальной кости.

Поэтому витамин К, облегчающий карбоксилирование некоторых белков, влияет на свертывание крови, предотвращает кальцификацию мягких тканей, в том числе, сосудов, и контролирует образование кристаллов кальция в костях.

В основном за активность витамина К отвечают два класса веществ: филлохинон (витамин К₁)

и менахинон (витамин K₂) [383]. Филлохинон обнаруживается в основном в пище, особенно в зеленых и листовых овощах (например, в шпинате, листовой и кочанной капусте и брокколи), в растительных маслах во многих пищевых продуктах и в коровьем молоке. Существует более 10 менахинонов, различающихся по числу изопреноидных единиц в боковой цепи. Большинство менахинонов продуцируются бактериями. Менахинон-4 отличается и, по-видимому, продуцируется *in vivo* из филлохинона [383, 384]. Менахиноны найдены в молочных продуктах (йогурте), мясе и ферментированных пищевых продуктах, а также синтезируются в кишечнике кишечными бактериями. Для всасывания витамина K в кишечнике требуется желчь и секрет поджелудочной железы, всасывание проходит в тонком кишечнике, в котором витамин K включается в хиломикроны. Роль менахинонов в функции витамина K и пищевые потребности в нем пока не совсем ясны. Большие дозы витамина E могут индуцировать дефицит витамина K [384].

Доказательная база и обсуждение отдельных аспектов

Согласно мнению Института медицины США, взрослый мужчина должен потреблять 120, а взрослая женщина 90 мкг/сутки витамина K [385, 386]. Эти нормы базируются на среднем потреблении витамина K по данным NHANES III. В целом, рекомендуется потреблять с пищей 50-120 мкг витамина K в сутки [387]. В этих рекомендациях нет различий между потреблением филлохинона и менахинона. Во время подготовки рекомендаций Института медицины США в базах данных по составу пищи, на основании которых делались эти рекомендации, указывалось только содержание филлохинона, который является основной формой витамина K в пище, употребляемой на Западе.

Повышение возраста, количества тромбоцитов, концентрации мочевины в сыворотке крови и уровня креатинина и понижение концентрации сывороточного альбумина ассоциируются с увеличением протромбинового времени у пациентов, принимавших антибиотики [388, 389]. Восполнение витамина K может нормализовать протромбиновое время у таких пациентов [389]. Пациенты, получавшие антибиотики, с недостаточным потреблением и с повышенным риском кровотечений (например, хирургические пациенты), могут рассматриваться как кандидаты на восполнение витамина K, особенно если они имеют острое повреждение почек или ХБП [388]. Однако вышеуказанные выводы базировались в основном на наблюдательных исследованиях небольшого числа пациентов.

Изучение данных NHANES показало, что у 72,1% взрослых с легкой или умеренной ХБП (рСКФ по формуле CKD Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]: 58 мл/мин/1,73 м²) потребление витамина

K было ниже рекомендованного уровня (в среднем 97,5; 95%ДИ 89,7-105,3 мкг/сутки) [390]. Исследования в Италии подтвердили, что суточное потребление витамина K₁ у пациентов на ПГД обычно ниже рекомендованного уровня [387]. Несколько наблюдательных исследований у пациентов с ХБП 3-5 стадий или пациентов на ПГД показали, что сывороточные концентрации витамина K₁ (филлохинона) или витамина K₂ (менахинона) часто были низкими, и что сывороточные концентрации других некарбоксилированных компонентов, повышение которых указывает на дефицит витамина K, тоже увеличивались [391, 392].

Рекомендованное потребление витамина K с пищей для пациентов с 1-5 стадиями ХБП, в том числе, пациентов с нефротическим синдромом, пациентов на ПГД или ПД, или пациентов после трансплантации, не было определено и рассчитывалось, исходя из потребления, рекомендованного для общей популяции. У пациентов на ПГД потребление витамина K и сывороточные концентрации витамина K зачастую низкие или не поддаются определению, а сывороточные концентрации некарбоксилированных остеокальцина и PIVKA-II (белка, индуцируемого отсутствием витамина K/антагониста II) обычно повышены [310, 311].

Концентрации витамина K

Опубликованы результаты всего 1 краткосрочного РКИ, в котором изучали влияние восполнения витамина K на его статус у пациентов на ПГД [392]. Таких исследований при других стадиях ХБП, у пациентов на ПД или после трансплантации не проводилось. В исследовании принимали участие небольшое число пациентов, получавших, в соответствии с рандомизированным распределением, 45, 135 или 360 мкг/сутки витамина K₂ (менахинона-7) в течение 6 недель. В целом, было обнаружено дозозависимое повышение сывороточных концентраций витамина K₂ и снижение сывороточных концентраций некарбоксилированной дефосфорилированной формы MGP, недокарбоксилированного остеокальцина и PIVKD-II. Средняя сывороточная концентрация витамина K₂ увеличилась до ранее зарегистрированных нормальных значений при дозе 45 мкг/сутки и до умеренно повышенных при дозах 135 и 360 мкг/сутки. Сывороточные концентрации некарбоксилированной дефосфорилированной формы MGP, недокарбоксилированного остеокальцина и PIVKD-II снижались в основном с дозы 360 мкг/сутки, но все-таки еще имели тенденцию к повышению выше нормы при этой дозе.

В настоящее время продолжают несколько клинических исследований применения витамина K с участием пациентов на диализе, и в ближайшее время должно появиться больше информации относительно биодобавок витамина K [297, 393, 394] (Идентификаторы клинических исследо-

ваний: NCT01528800; NCT01742273; NCT2610933; NCT02870829; UMIN000011490; UMIN000017119). Исследование, опубликованное в 2019 году, после систематического обзора, подтверждающего настоящее руководство, показало, что пациенты на ПГД, получавшие 10 мг в сутки ривароксабана и 2000 мг менахинона-7 трижды в неделю, через 18 месяцев не отличались по конечным точкам кальцификации от тех, кто получал только ривароксабан. Хотя это были вторичные конечные точки, авторы также не обнаружили различий между группами в смертности от любых причин, инсультах, частоте сердечно-сосудистых событий или нежелательных явлений [395]. Не хватает данных по долгосрочной безопасности потребления разных уровней витамина К и особенно препаратов витамина К и ценности, если она есть, потребления разных форм витамина К. Пациенты, принимающие добавки витамина К, не должны параллельно принимать антикоагулянтные препараты, ингибирующие активность витамина К (например, препараты варфарина).

Рекомендации по применению

- Пациенты, принимающие антибиотики, с бедным рационом и с высоким риском кровотечений (например, хирургические пациенты), могут рассматриваться как кандидаты на восполнение витамина К, особенно при наличии острого повреждения почек или ХБП. Однако вышеприведенные выводы базировались в основном на наблюдательных исследованиях, проводившихся при участии небольшого числа пациентов.
- RND может дать оценку диеты/консультацию при избыточном потреблении с пищей витамина К или нерегулярном избыточном потреблении пищи, содержащей высокие количества витамина К, и рассказать о продуктах, содержащих витамин К.

Дальнейшие исследования

- Учитывая большую распространенность костных нарушений и тяжелых атеросклеротических поражений и заболеваний коронарных сосудов у пациентов с ХБП и взаимосвязь этих расстройств с отложением кальция в этих тканях, существует огромная необходимость в более точном определении требований к потреблению витамина К с пищей и роли, если таковая имеется, рутинного приема препаратов витамина К или усиленного потребления витамина К с пищей у пациентов с разными типами и стадиями ХБП и с кальцификацией сосудов.
- Необходимо изучить противоречивые эффекты различных сопутствующих заболеваний на потребность в витамине К, потребляемого с пищей, а также необходимости восполнения витамина К и его доз у пациентов с заболеваниями почек.

- Провести исследования физиологии и метаболизма витамина К у пациентов с ХБП, в частности оценить, почему дефицит витамина К по-видимому наиболее часто встречается у пациентов с тяжелой ХБП, включая пациентов на поддерживающем диализе.
- Оценить долгосрочные клинические эффекты, включая безопасность и потенциальные риски, если таковые есть, при восполнении витамина К.
- Проверить, взаимодействуют ли пероральные препараты витамина К и антикоагулянты, кроме препаратов варфарина.
- Проверить, различаются ли клинически значимые эффекты витаминов К1 и К2 на заболевания почек.

5.6 Положение, касающееся микроэлементов – селен и цинк

Применение селена и цинка

5.6.1 Взрослым пациентам с **ХБП стадии 1-5 А**, мы предлагаем не назначать рутинно препараты селена или цинка, так как доказательств того, что они способствуют улучшению нутритивного, воспалительного или микронутриентного статуса, крайне мало (2С).

Обоснование

Селен – это микроэлемент, обладающий антиоксидантными свойствами и участвующий в ферментативной активности в организме. Он работает как кофактор восстановления в важных антиоксидантных ферментах, таких как глутатионпероксидаза, и таким образом защищает организм от окисления. Данные нескольких исследований наводят на мысль, что пациенты на диализе имеют сниженные уровни селена в сравнении со здоровыми людьми, и дефицит этого микроэлемента может вносить вклад в увеличение окислительного стресса и воспаления [396-399]. Также есть предварительные предположения, что низкие концентрации селена могут быть связаны с повышенным риском смерти у пациентов на ПГД, особенно смерти от инфекций [398].

Цинк – это важный микроэлемент, формирующий компоненты биомембран. Он выполняет не только антиоксидантные функции, но и противовоспалительные, а также предотвращает повреждения, вызванные свободными радикалами, при воспалении. Есть предположение, что маргинальное потребление цинка может быть связано с повышенным риском ССЗ в общей популяции [400] и, как было показано в исследованиях на животных, цинк защищает от атеросклероза, ингибируя окисление Х-ЛПНП [81]. Было показано, что дефицит цинка увеличивает окислительный стресс и ДНК-связывающую активность ядерного фактора κ B (NF- κ B) и индуцирует воспаление в экспериментальных моделях [401-403].

Также цинк играет важную роль в синтезе и высвобождении инсулина и в обеспечении гомеостаза глюкозы [404], а дефицит цинка, по-видимому, ухудшает секрецию инсулина и снижает уровни лептина [405]. Исследования продемонстрировали высокую распространенность дефицита цинка у пациентов на гемодиализе [406-408].

В настоящее время среди населения в целом рекомендуется потребление 8 мг цинка в сутки для женщин и 11 мг цинка в сутки для мужчин, и 55 мкг селена в сутки для женщин и мужчин. Неизвестно, можно ли рекомендовать аналогичное потребление пациентам с разными стадиями ХБП и пациентам на поддерживающем диализе.

Доказательная база

Селен

В 7 исследованиях с участием взрослых пациентов с ХБП изучалось влияние потребления селена на концентрации биомаркеров и других суррогатных показателей здоровья. В большинстве этих исследований использовались пищевые добавки селена, все исследования проводились в популяции пациентов на ПГД. Koenig и соавт. [409] проверяли, как влияет внутривенное применение селена, а Stockler-Pinto и соавт. [410] проверяли влияние восполнения селена с помощью потребления бразильских орехов. Дозы селена обычно составляли 175-1400 мкг в неделю. Дозы селена в работе Stockler-Pinto и соавт. [410] не указаны (1 бразильский орех в сутки), а в работе Koenig и соавт. [409] парентеральная доза селена была намного выше (400 мг трижды в неделю), чем в других исследованиях. Длительность исследований составляла от 14 дней до 6 месяцев. В работе Temple и соавт. [411] исходный статус селена у участников был нормальным. В исследовании Tonelli и соавт. [412] у 28% участников в группе, получавшей селен, и у 15% группы плацебо были низкие уровни селена после восполнения. В исследовании Stockler-Pinto и соавт. [410] примерно у 20% пациентов был дефицит селена, в остальных исследованиях исходный статус по селену не регистрировали.

Нутриционный статус. Всего в 1 краткосрочном (12-недельном) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании проверялось влияние восполнения селена в дозе 200 мкг в сутки на нутриционный статус 80 пациентов на ПГД [413]. Исследователи сообщили о достоверно более низких оценках SGA и MIS в группе, получавшей селен, по сравнению с группой плацебо. Однако значимых различий между концентрациями сывороточного альбумина в 2 группах не было [413]. То же исследование, проведенное Salehi и соавт. [413] не выявило никаких различий в средних изменениях концентраций СРБ между группой, получавшей селен, и группой плацебо. Хотя в группе, получавшей селен, концентрации ИАб увеличивались в меньшей степени, чем в группе плацебо [413], это было единственное

исследование, в котором воспаление было конечной точкой. Таким образом, доказательств для того, чтобы рекомендовать применение селена пациентам на ПГД с синдромом мальнутриции-воспаления, недостаточно.

Уровни селена. Хотя в 2 краткосрочных небольших РКИ было получено некоторое количество доказательств пользы препаратов селена, повышающих концентрации селена в плазме и эритроцитах [411, 414] неизвестно, может ли восполнение селена влиять на какие-либо показатели здоровья пациента или твердые конечные точки. Всего в 1 краткосрочном РКИ Salehi и соавт. [413] проверялось влияние применения селена на уровни липидов. Результаты продемонстрировали отсутствие различий между группой, получавшей селен, и контрольной группой по всем липидным параметрам, включая ТГ, ОХ, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП [413].

Цинк

Нутриционный статус. В трех небольших краткосрочных РКИ проверялось влияние восполнения цинка на нутриционный статус пациентов на ПГД. Длительность исследований составляла от 8 недель до 90 дней. Суточная доза приема цинка варьировала от 11 мг, 50 мг до 100 мг в пересчете на чистый цинк [415-417]. В исследовании Argani и соавт. [415] концентрации сывороточного альбумина повышались в группе, получавшей цинк, а в группе плацебо изменений не было. Guo и соавт. [416] изучали эффекты приема цинка в дозе 11 мг в сутки в течение 8 недель на когорте из 65 пациентов на ПГД с низкими исходными уровнями цинка (<80 мг/дл). Описательные количественные данные предоставлены не были, однако авторы сделали вывод, что уровни азота белка и альбумина достоверно увеличились при приеме 50 мг цинка, но не в контрольной группе [416]. Jern и соавт. [417] показали, что PCR увеличивается при приеме 50 мг цинка в составе добавки в течение 90 дней, а в группе плацебо изменений не было. Межгрупповые различия в этих исследованиях показаны не были. Данные этих 3 небольших исследований низкого качества не позволили сделать выводы и недостаточны для рекомендаций.

Липидный профиль. В четырех краткосрочных рандомизированных контролируемых исследованиях проверялось влияние приема цинка на уровни липидов [415, 418-420]. В исследованиях Argani и соавт. [415] и Rahimi-Ardabili и соавт. [419] пациенты на ПГД принимали по 100 мг цинка перорально ежедневно в течение 2 месяцев. Argani и соавт. [415] продемонстрировали отсутствие изменений уровней ОХ и ТГ при восполнении цинка. Rahimi-Ardabili и соавт. [419] показали, что уровни ОХ достоверно увеличились в группе плацебо, но в группе терапии изменений не было, и уровни ОХ в 2 группах после 2 месяцев исследования не отличались. В других

2 исследования Roozbeh и соавт. [420] и Chevalier и соавт. [418] пациентам на ПГД назначали по 50 мг цинка ежедневно в течение 6 недель и 90 дней, соответственно. Все пациенты в этих 2 исследованиях исходно имели дефицит цинка (<80 мкг/дл). В обоих исследованиях было показано, что сывороточные уровни ОХ, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и ТГЦ в группе, получавшей цинк, увеличились, а в группе плацебо не изменились. Выводы авторов этих исследований предполагали, что такое повышение липидных параметров было желательным [418, 420]. Pakfetrat и соавт. [421] проверяли влияние 50 мг цинка в сутки перорально в течение 6 недель на пациентов на ПГД и обнаружили, что достоверно сниженные уровни гомоцистеина в группе цинка снижались больше, чем в группе плацебо. В двух исследованиях изучались эффекты восполнения цинка на показатели воспаления, но по полученным результатам сделать выводы оказалось невозможно [422]. Данные по влиянию применения цинка на массу тела и ИМТ были противоречивыми и ограниченными [415, 423].

Концентрации цинка. В шести РКИ проверялось влияние восполнения цинка на его сывороточные концентрации у пациентов на ПГД [412, 415, 416, 418, 420, 424]. Во всех исследованиях, кроме исследования Tonelli и соавт. [412], описывался исходно существующий дефицит цинка. Восполнение цинка пациенты получали в дозах в диапазоне от 11 до 110 мг. Длительность исследований составляла от 5 недель до 6 месяцев. В исследовании Tonelli и соавт. [412] через 90 и 180 дней концентрации цинка при средней дозе (50 мг/сутки), но не при низкой дозе (25 мг/сутки) были достоверно выше, чем в группе, не получавшей цинк. Сводный анализ этих 6 исследований продемонстрировал среднее увеличение сывороточных концентраций цинка после восполнения на 30,97 (95%ДИ 17,45-44,59) мкг/дл больше в сравнении с контрольной группой. Однако отмечается высокая гетерогенность данных. К тому же неизвестно, может ли влиять восполнение цинка на какие-либо показатели, связанные со здоровьем или твердые клинические конечные точки у пациентов с ХБП и пациентов на диализе с исходным дефицитом цинка. Также на этой стадии неизвестны долгосрочные эффекты или любые проявления токсичности при восполнении цинка.

Не было обнаружено исследований, в которых проверялось бы влияние препаратов Zn на дисгевзию (расстройство вкуса) у пациентов с ХБП, хотя этот вопрос изучался на других популяциях [425].

Рекомендации по применению

- Скорее всего, потребляемая доза должна основываться на рекомендациях для общей популяции (например, РНП), при отсутствии специальных обстоятельств, требующих коррекции дозы.

Мониторинг и оценка

Специальных указаний по мониторингу дефицита селена и цинка или применения этих элементов нет. Однако, хотя и маловероятно, практикующие врачи должны быть осведомлены о признаках и симптомах тяжелого дефицита селена и цинка у пациентов с ХБП стадии 3-5Д.

Дальнейшие исследования

- Необходимо оценить биохимические тесты и пороговые значения для выявления дефицита цинка и селена и применимы ли пороговые значения для общей популяции к пациентам с заболеваниями почек.
- Провести популяционные когортные исследования для оценки распространенности и значения дефицита селена и цинка у пациентов с разными стадиями ХБП и трансплантированной почкой, а также разными типами диализа и проверить, связан ли дефицит селена и цинка с разными суррогатными и твердыми клиническими исходами.
- Провести клинические исследования с достаточной статистической достоверностью и достаточной длительностью для оценки способности восполнения селена и цинка улучшать различные суррогатные маркеры воспаления и БЭН, липидные параметры, заживление ран, дисгевзию и другие показатели здоровья у дефицитных пациентов с ХБП и пациентов на ПГД в зависимости от дозы. Ограниченные данные наводят на мысль, что в дальнейшем в рандомизированные исследования нужно набирать именно пациентов с дефицитом селена.
- Кроме того, нужно определить безопасность назначения цинка пациентам на диализе без дефицита микроэлементов.

Рекомендация №6: Электролиты**6.1 Положения, касающиеся кислотной нагрузки**

Диетический контроль суммарной эндогенной продукции кислот (NEAP)

6.1.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-4 мы предлагаем снижать суммарную эндогенную продукцию кислот (NEAP) за счет увеличенного употребления фруктов и овощей (2C), для того, чтобы уменьшить скорость снижения остаточной функции почек.

Поддержание уровня бикарбонатов

6.1.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Δ мы рекомендуем снижать суммарную эндогенную продукцию кислот (NEAP) за счет увеличения приема бикарбоната или раствора лимонной кислоты/цитрата натрия (1C), для того чтобы уменьшить скорость снижения остаточной функции почек.

6.1.3 У взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5Δ целесообразно поддерживать бикарбонат сыворотки на уровне 24-26 ммоль/л (МНЕНИЕ).

Обоснование

Кислотно-щелочной гомеостаз поддерживается за счет подкисления мочи с использованием титруемых анионов, таких как фосфаты, с захватом протонов, а также выделением аммония с кислой мочой. По мере снижения функции почек общая потребность в ацидификации остаточными нефронами возрастает. Это ведет к повышенной выработке аммония каждым остаточным нефроном и требует доставки глутамина к остаточным нефронам в качестве источника выделяемого аммония. Возросшая нагрузка на нефрон в связи с повышением ацидификации и аммонийногенеза, частично контролируемая эндотелином, может привести к дальнейшему повреждению остаточных нефронов. Задержка кислоты также может способствовать истощению мышц как часть гомеостатических процессов нормализации кислотно-щелочного статуса. Метаболический ацидоз повышает протеолиз скелетных мышц через убиквитин-протеасомный метаболический путь, который расщепляет актин, потенциально оказывая неблагоприятное воздействие на нутриционный статус, сопровождаемый увеличением PCR.

Доказательная база

В одиннадцати исследованиях изучалась связь между диетической кислотной нагрузкой/пероральным приемом бикарбоната и исходами в популяции с пациентами с ХБП. Из всех включенных исследований 4 представляли собой РКИ [212, 213, 426, 427], 1 – неРКИ [214], 3 – неконтролируемые исследования [428-430], 2 – проспективные когортные исследования [431, 432] и 1 – ретроспективное когортное исследование [433].

Прогрессирование ХБП; Эффект от снижения суммарной эндогенной продукции кислот

Исследования, проводившиеся с целью оценки эффекта от суммарной эндогенной продукции кислот (NEAP), были двух видов; либо прямое снижение NEAP за счет назначения бикарбоната натрия, либо путем изменения диеты с увеличением фруктов и овощей, которые снижают NEAP и изменяют состав и количество потребляемого белка, частично искажая эффект, наблюдаемый только при снижении NEAP.

У взрослых пациентов с ХБП в 4 РКИ [212, 213, 426, 427], 1 неРКИ [214], 2 неконтролируемых исследованиях [429, 430], 2 проспективных когортных исследованиях [431, 432] и 1 ретроспективном когортном исследовании [433] изучали эффект употребления фруктов и овощей или перорального бикарбоната на прогрессирование ХБП. У пациентов с ХБП 2-4 стадии (20-65 мл/мин/1,73 м² в имеющихся исследованиях), более высокие квартили NEAP были связаны с большим снижением СКФ, определение которой проводили с помощью ¹²⁵йоталамата (Р-тренд=0,02) [432]. У пациентов с ХБП 3-5 стадии, не получающих диализ (≤60 мл/мин/1,73 м²), более высокие показатели NEAP связаны с прогрессированием ХБП (P<0,05 для всех групп квартилей) [433]. При ХБП 3-4 стадии (≥15 или <60 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с тертилем наименьшей пищевой кислотной нагрузки, наибольшая кислотная нагрузка характеризовалась большим относительным риском ТХБП (P=0,05) [431].

Исследования снижения NEAP за счет перорального назначения бикарбоната натрия, не искажаются из-за изменения белкового состава пищи, и их легче изучать рандомизированным контролируемым проспективным методом. В исследованиях, проводимых при участии пациентов с ХБП стадии 4-5, в группе, получавшей бикарбонат натрия перорально, клиренс креатинина по прошествии 18 и 24 месяцев был существенно выше (P<0,05). Быстрое прогрессирование ХБП (снижение клиренса креатинина >3 мл/мин/1,73 м² в год) было менее выраженным в группе, получавшей бикарбонат натрия перорально (RR, 0,15; 95%ДИ, 0,06-0,40). Достижение ТХБП происходило медленнее в группе, получавшей бикарбонат натрия перорально (RR, 0,13; 95%ДИ, 0,04-0,40) [426]. В другом исследовании у пациентов с ХБП 4-5 стадии, не получающих диализ, достоверного различия в клиренсе креатинина до и после вмешательства выявлено не было (P>0,05) [430]. В недавнем исследовании, не включенном в данный систематический обзор, были показаны аналогичные результаты у участников, получавших бикарбонат натрия (0,4 мЭкв./кг иДМТ/день) на протяжении 24 месяцев, когда не было выявлено отличий в изменении рСКФ по сравнению с группой, получавшей плацебо [434]. У пациентов с меньшими нарушениями функции почек (ХБП 3 стадии) было продемонстрировано

снижение рСКФ во всех группах. Тем не менее, через 3 года в группе, получавшей бикарбонаты или диету на основе фруктов и овощей, снижение рСКФ было меньшее, чем в группе обычной терапии [213].

В исследовании Goraуа и соавт. [212] у пациентов с ХБП 4 стадии применение фруктов и овощей или бикарбоната натрия в качестве терапевтической интервенции уровни креатинина в плазме были сравнимы между пациентами, получавшими бикарбонаты или фрукты и овощи, в начале терапии и через 1 год наблюдения ($P=0,99$ и $P=0,49$, соответственно), рСКФ были сравнимы в 2 группах в начале терапии и через 1 год наблюдения ($P=0,84$ и $P=0,32$, соответственно). Данное исследование не позволяет в достаточной степени отделить влияние изменения состава пищевого рациона от эффекта NEAP, чтобы установить, какое из вмешательств было связано с наблюдаемыми биологическими эффектами.

Результаты исследований у пациентов с ХБП 1-2 стадии менее выражены и не столь однозначны. Это может быть отчасти связано с более низкой нагрузкой на нефроны, связанной с поддержанием кислотно-щелочного баланса, что ведет либо к уменьшению риска почечной ацидификации ниже критического порога, либо ослаблением выраженности, необходимой для измерения эффекта. Кроме того, на исследования, в которых за счет изменения состава рациона меняется NEAP, могут влиять и другие переменные, например, аминокислотная нагрузка и качество. Одной из исследуемых переменных являлась экскреция альбумина с мочой.

Суммарная экскреция альбумина с мочой не различалась между 3 группами у пациентов с ХБП 1 стадии ($P>0,05$). Тем не менее, у пациентов с ХБП 2 стадии фрукты и овощи способствовали большему снижению экскреции альбумина с мочой, чем в группе применения бикарбоната и в контрольной группе ($P<0,05$), а в группе, получавшей бикарбонат, наблюдалось большее снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с контролем ($P<0,05$) [214]. Следует отметить, что изменение рациона в сторону большего употребления фруктов и овощей является другим более комплексным вмешательством по сравнению с изменением NEAP из-за изменения аминокислотной нагрузки и аминокислотного состава. В случае существенной протеинурии у пациентов это может повлиять на потерю белка с мочой и на прогрессирование заболевания, независимо от NEAP.

Госпитализация

Влияние перорального восполнения бикарбонатов на госпитализацию пациентов с ХБП было смешанным, хотя доказательства ограничены. У взрослых пациентов с ХБП в 2 РКИ [426, 427] изучали влияние перорального восполнения бикарбо-

ната на госпитализацию. Среди пациентов на ПА, по сравнению с группой, получавшей плацебо, в лечебной группе отмечалось меньшее число госпитализаций (тенденция) и меньшая продолжительность госпитализаций ($P=0,07$ и $P=0,02$, соответственно) [427]. У преддиализных пациентов с ХБП 4-5 стадии никаких достоверных различий в частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности между 2 группами отмечено не было ($P=NS$) [426].

Нутриционный статус

У пациентов с ХБП стадии 3-5, включая пациентов на поддерживающем диализе, пероральное восполнение бикарбоната способствовало улучшению нутриционного статуса (например, оценки по шкале SGA, nPCR, а также уровней альбумина и преальбумина) в большинстве исследований. Пероральное восполнение бикарбоната способствовало увеличению оценки по шкале SGA (2,7 г/сут) [427] и снижению nPNA (nPCR) (de Brito-Ashurst и соавт. [426] $\sim 1,800$ мг/сут). За исключением исследования Koontan и соавт. [428] (восполнение бикарбоната в составе диализата и перорально бикарбонатом натрия, 1500-3000 мг, если применение бикарбоната до диализа не привело к достижению желаемого уровня), в остальных трех исследованиях наблюдалось положительное влияние перорального восполнения бикарбоната на уровни альбумина и преальбумина в сыворотке (de Brito-Ashurst и соавт. [426] $\sim 1,800$ мг/сут; Movilli и соавт. [429] средняя доза $2,7\pm 0,94$ г/сут; 1-4 г/день; Verove и соавт. [430] средняя доза $4,5\pm 1,5$ г/сут).

Пероральное восполнение бикарбонатов также не оказывало никакого влияния на результаты измерения ТКСТ [428]. de Brito-Ashurst и соавт. [426] ($\sim 1,800$ мг/сут) отмечали достоверное увеличение величины МАМС при пероральном восполнении бикарбоната, в то время как Koontan и соавт. [428] – не получили такого результата.

В двух РКИ [426, 427] и трех неконтролируемых исследованиях [428-430] изучали влияние перорального восполнения бикарбонатов на нутриционный статус у взрослых пациентов с ХБП. У пациентов на ПА в группе, получавшей бикарбонат перорально, отмечались более высокие оценки по шкале SGA начиная с 24 недели ($P<0,0003$) [427]. У пациентов с ХБП стадии 4-5 (не 5D) в группе, получавшей бикарбонаты перорально, значения nPNA (nPCR) были достоверно ниже по прошествии 12 и 24 мес. ($P<0,05$), а уровни сывороточного альбумина были выше по прошествии 12 и 24 мес. ($P<0,05$) [426].

В группе пациентов, получавших ПГА, напротив, не было отмечено никаких достоверных различий в уровнях альбумина в сыворотке при сравнении значений, полученных в разное время [428]. У пациентов на ПГА бикарбонат натрия, применяемый перорально, способствовал увеличению уровня альбумина в сыворотке ($P=0,01$) [429].

Среди пациентов с ХБП стадии 4-5 (не 5D), пероральное восполнение бикарбонатом натрия способствовало увеличению уровней сывороточного альбумина и преальбумина при сравнении значений до и после вмешательства ($P<0,05$) [430]. Среди пациентов с ХБП 1-2 стадии при сравнении с контрольной группой и группой, получавшей бикарбонат, в группе, получавшей лечение методом добавления фруктов и овощей в рацион, было отмечено достоверно большее снижение массы тела на момент окончания терапии как у пациентов с ХБП 1 стадии, так и у пациентов с ХБП 2 стадии ($P<0,05$ для обоих), при отсутствии отличий между контрольной группой и группой, получавшей бикарбонат [214]. Таким образом, достоверного влияния от снижения NEAP на нутриционный статус у пациентов с ХБП 1-2 стадии не наблюдается. При ХБП 4 стадии по сравнению с группой, получавшей бикарбонаты, в группе, получавшей фрукты и овощи, масса тела была ниже по прошествии 1 года наблюдения ($P<0,01$); исходные показатели МТ достоверно не различались между 2 группами ($P=0,24$) [212]. При ХБП 3 стадии употребление фруктов и овощей способствовало большему снижению массы, чем в группе, получавшей бикарбонат, и в контрольной группе ($P<0,05$); при этом в контрольной группе снижение массы тела было большим, чем в группе, получавшей бикарбонат ($P<0,05$) [213].

Обсуждение отдельных аспектов

В эпидемиологических исследованиях у пациентов с ХБП 5 стадии на ПГД более высокие концентрации бикарбоната в диализате были связаны с повышенной смертностью [435]. В анализе данных DOPPS было указано, что у пациентов на ПГД либо с очень низкими концентрациями бикарбоната (<17 ммоль/л) либо очень высокими концентрациями бикарбоната (>27 ммоль/л) до диализа отмечался максимальный риск смерти [436]. Парадигмы, которые могут применяться к пациентам с остаточной функцией почек или к тем, кто проходит непрерывную терапию, например, ПД, не могут быть непосредственно применены к пациентам на ГД, которые испытывают большие изменения кислотно-щелочного равновесия быстро и/или прерывисто. Более высокие концентрации бикарбоната у пациентов на ГД также могут отражать более низкое потребление белка.

Исследования данного вопроса осложнены тем, что эффект ацидоза различается при различных уровнях остаточной функции почек. По мере прогрессирования ХБП вклад суммарной кислотной нагрузки в процессе утраты функции почек возрастает.

Изменение состава диеты является более сложным вмешательством, потому что влияние определенных аминокислот или других пищевых компонентов на исходы заболевания почек, а также на патофизиологию сосудов и костей (кальций/фосфор) может

играть роль, которая не зависит от их влияния на физиологию кислотно-щелочного баланса.

Рекомендации по применению

- Кислотная нагрузка является следствием белковой нагрузки и обратно пропорциональна потреблению калия. Оценку суммарной эндогенной продукции кислот можно рассчитать по формуле ($NEAP [мЭкв/день] = -10,2 + 54,5 (\text{белок [г/день]} / \text{калий [мЭкв/день]})$). NEAP можно снизить посредством назначения бикарбоната натрия, цитрата натрия или цитрата калия или путем уменьшения содержания кислоты в пищевом рационе за счет изменения режима питания, увеличив потребление фруктов и овощей. Последнее может быть достигнуто за счет уменьшения потребления белка с пищей и изменения состава и режима питания. Низкое потребление белка может иметь дополнительное преимущество в виде замедления скорости прогрессирования заболевания почек за счет других механизмов (см. Раздел 3.1). В исследовании MDRD, у пациентов, которым методом рандомизации было назначено низкое потребление белка, было показано значительное повышение уровня бикарбоната в сыворотке [437], что указывает на наличие взаимосвязи между потреблением белка и кислотной нагрузкой. Разделение эффекта от снижения кислотной нагрузки и эффекта от изменения количества белка в рационе и режима питания на исходы заболевания является сложной задачей.
- При увеличении потребления фруктов и овощей для коррекции кислотной нагрузки следует проявлять осторожность и контролировать уровни калия, а также убедиться в том, что потребление белка и энергии соответствует потребностям.

Мониторинг и оценка

Клинические исследования показали соответствие ожидаемого изменения в кислотно-щелочном статусе, оценка которого проводилась на основании измерения уровня бикарбоната в сыворотке.

Потребление фруктов и овощей в количестве, которое может снизить содержание кислоты в диете на 50%, как правило, положительно влияет на биомаркеры кислотно-щелочного баланса [212-214]. Фрукты и овощи увеличивают общий уровень CO_2 в плазме (хотя и незначительно в 1 исследовании) [214] и снижают потенциальную кислотную нагрузку на почки и чистое выведение кислоты за 8 часов. За исключением исследования Goya и соавт. [214] (0,5 мЭкв/кг в день), пероральное применение бикарбоната также оказывало положительный эффект на биомаркеры кислотно-щелочного баланса за счет повышения общего уровня CO_2 или бикарбоната в плазме и снижения потенциальной кислотной

нагрузки на почки, а также суммарной экскреции кислоты через 8 часов в 6 исследованиях, в которых использовали различные комбинации и дозировки препаратов.

Случаев гиперкалиемии в исследованиях Goraуа и соавт. [212], в которых пациенты с поздними стадиями ХБП получали диету, богатую фруктами и овощами, отмечено не было. Тем не менее, мы отметили, что критерии включения в данных исследованиях отдавали предпочтение пациентам с низким риском гиперкалиемии, не принимавших ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Несмотря на то, что ни в одном из исследований официально не изучалось влияние потребления с пищей калия на риск гиперкалиемии у данных пациентов, мы рекомендуем соблюдать осторожность в случае необходимости назначения диеты, богатой фруктами и овощами, для контроля метаболического ацидоза. Мы рекомендуем тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке/плазме крови, а потребление фруктов/овощей следует временно ограничить, если у пациента есть риск гиперкалиемии. Мониторинг уровня калия в крови особенно рекомендуется пациентам с ХБП 4 стадии и выше, в том числе получающим диализ, потому что при таком диапазоне функции почек отмечается неспособность компенсировать пищевой калий.

Дальнейшие исследования

- Для определения влияния NEAP на потребление белка и прогрессирование болезни почек, а также увеличение экскреции белка с мочой необходимы дальнейшие исследования. На данный момент неизвестно, есть ли вклад кислотной нагрузки в какое-либо из неблагоприятных воздействий белка.
- Считается, что повышенное потребление кислот с пищей способствует потере функции почек и развитию саркопении. Необходимы дальнейшие исследования для понимания оптимальной границы, после которой преимущества начинают сказываться на заболеваемости и смертности.
- Что касается влияния фруктов и овощей, важно отделить воздействие других аспектов, связанных с различиями в составе рациона, содержанием аминокислот и углеводным составом контрольной диеты, от влияния кислотной нагрузки.
- Было показано, что повышение pH во время интермиттирующего ГД не способствует улучшению клинических исходов, хотя большинство исследований основано на эпидемиологических данных. Важно определить оптимальную интрадиализную концентрацию бикарбоната и восполнение бикарбоната пациентам на ПГД во время диализа, а также понять, насколько снижение потребления белка влияет на увеличение уровней бикарбоната в сыворотке у пациентов на ГД.

6.2 Положения, касающиеся кальция

Суммарное потребление кальция

6.2.1 Для взрослых пациентов с ХБП стадии 3-4, не принимающих активные аналоги витамина D, мы предлагаем, что суммарное потребление элементарного кальция должно составлять 800-1000 мг/день (включая кальций в составе продуктов питания, препаратов, а также кальций-содержащих фосфат-биндеров) для поддержания нейтрального баланса кальция (2B).

6.2.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 5A целесообразно скорректировать уровень потребления кальция (включая кальций в составе продуктов питания, препаратов, а также кальций-содержащих фосфат-биндеров) с учетом принимаемых одновременно аналогов витамина D и кальци-миметиков, чтобы избежать гиперкальциемии или перегрузки кальцием (МНЕНИЕ).

Обоснование

Кальций — это поливалентный катион, имеющий важное значение для многих биологических и клеточных функций. Примерно 99% всего кальция в организме находится в составе скелета, а оставшийся кальций обнаруживается во внеклеточном и внутриклеточном пространствах. Помимо своей роли в поддержании состояния костей, кальций играет жизненно важную роль в передаче нервных импульсов, мышечном сокращении, свертывании крови, секреции гормонов и межклеточной адгезии. Баланс кальция строго регулируется согласованным взаимодействием абсорбции кальция в кишечнике, реабсорбции в почках и обменом в костях, которые контролируются кальцийтропными гормонами, вырабатываемыми в ответ на потребность в кальции.

Концентрация кальция в сыворотке сохраняется в пределах нормы до очень поздних стадий ХБП, когда она незначительно снижается [438]. Однако баланс кальция при ХБП изучен недостаточно. Дефицит кальция в результате снижения всасывания кальция в кишечнике является стимулом для развития вторичного гиперпаратиреоза и связанных с ним костных нарушений. Однако, избыток кальция может способствовать внекостной кальцификации, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у данных пациентов [439]. При трансплантации почки баланс кальция еще более сложен и зависит еще от нескольких факторов, таких как посттрансплантационная функция почек, сохранение гиперпаратиреоза, перенесенное заболевание костей и иммуносупрессивная терапия [440].

Доказательная база

Уровни кальция в сыворотке не отражают общий баланс кальция в организме и могут быть не очень

информативными за исключением крайних случаев. Поддержание уровня кальция в сыворотке в нормальном диапазоне при ХБП зависит от нескольких факторов, например, таких как ремоделирование костной ткани, гормоны, регулирующие минеральный обмен, степень сохранности функции почек, использование аналогов витамина D, концентрация кальция в диализате и потребление кальция, особенно пероральных препаратов. Подробный медицинский анамнез и информация о рационе могут дать некоторое представление об адекватности потребления кальция. Тем не менее, из-за многофакторных причин изменения метаболизма кальция при ХБП, установление адекватного количества кальция в рационе является сложной задачей и зависит от исследования баланса кальция.

Обзор доказательных данных включал в себя 3 небольших краткосрочных клинических исследования у пациентов с ХБП, не получающих диализ, в которых изучали влияние потребления кальция с пищей или в составе препаратов на костно-минеральные биомаркеры и баланс кальция. В ходе данных исследований никакие другие исходы не изучались.

Баланс кальция и прочие лабораторные показатели

В неРКИ 51 пациенту с ранней стадией ХБП (клиренс креатинина, 66–82 мл/мин) была назначена диета с низким содержанием белка (40 г/день) и низким содержанием фосфора (600 мг/день) с или без добавления элементарного кальция в дозе 0,5 г/день в течение 10 дней [441]. Снижение уровня интактного ПТГ наблюдалось только в группе, получавшей препарат кальция, при этом никаких изменений в уровнях кальция, фосфора и кальцитриола в сыворотке в других группах обнаружено не было.

В перекрестном исследовании 6 пациентов с ХБП 3 и 4 стадий получали контролируемую диету с высоким (2000 мг/день) и низким содержанием кальция (800 мг/день) на протяжении 9 дней [442]. Баланс кальция был немного смещен в отрицательную сторону или нейтральным как у пациентов, так и у здоровых людей на диете с низким содержанием кальция (-91 ± 113 и -144 ± 174 мг/день, соответственно; $P > 0,05$) и более положительным у пациентов, чем в контрольной группе, среди лиц, получавших диету с высоким содержанием кальция (759 ± 120 и 464 ± 225 мг/день, соответственно; $P < 0,05$). Концентрации кальция и фосфата в сыворотке крови не изменились, а уровни интактного ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снизились в группе, получавшей диету с высоким содержанием кальция.

В ходе 3-недельного перекрестного исследования баланса кальция 8 пациентов с ХБП 3 и 4 стадий были случайным образом распределены в группу с потреблением контролируемого содержания кальция в дозе 2457 мг/день (1500 мг элементар-

ного кальция из карбоната кальция, используемого в качестве фосфат-связывающего препарата + 957 мг/день алиментарного кальция) и плацебо (957 мг/день алиментарного кальция) [443]. Баланс кальция был нейтральным в группе плацебо и положительным в группе, получавшей карбонат кальция (508 ± 61 мг/день, соответственно; $P = 0,002$). Концентрации кальция, фосфатов и интактного ПТГ были неизменными в обеих группах.

Несмотря на небольшое число пациентов, принимавших участие в исследованиях, эти хорошо спланированные и проведенные исследования баланса показали, что потребление кальция с пищей в количестве 800–1000 мг/день может быть достаточно для поддержания баланса кальция у пациентов с ХБП стадии 3 и 4, не получающих активные аналоги витамина D, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. Эти значения близки к текущим расчетным средним потребностям (800–1000 мг/день) и рекомендуемой суточной норме потребления (1000–1200 мг/день) для здоровых людей, предложенным Институтом медицины [371].

Обсуждение отдельных аспектов

У пациентов на поддерживающем диализе баланс кальция более сложный. В дополнение к нагрузке кальция в составе продуктов питания и использованию аналогов витамина D концентрация кальция в диализате и режим диализа также определяют общий баланс кальция. Исследования с использованием математического моделирования показали положительный баланс кальция у пациентов, получающих ПГД [444, 445]. Согласно оценкам и сделанным предположениям, уровни кальция во внеклеточной жидкости увеличивались при ежедневном потреблении элементарного кальция в количестве $>1,5$ г и были еще более выраженными в количественном выражении, когда пациенты получали активные аналоги витамина D [444]. Избыток внеклеточного кальция откладывается как в костях так и в внекостных участках. Экстенсивная кальцификация мягких тканей, широко распространенная у пациентов на ПГД, указывает на то, по-видимому, что кальций длительно откладывается во внекостных областях [446]. При том, что требуются исследования баланса кальция, они необходимы для получения данных, позволяющих дать окончательные рекомендации по потреблению кальция с пищей или препаратами для пациентов на поддерживающем диализе. Примечательно, что в документах KDIGO (CKD-MBD) 2009 и 2017 г., рекомендации по поводу потребления кальция у пациентов на поддерживающем диализе или у пациентов после трансплантации почки отсутствуют [349, 447].

Рекомендации по применению

У пациентов, получающих поддерживающий диализ, гиперкальциемия отмечается относительно

часто. Были накоплены доказательства, связывающие высокие концентрации кальция с повышенной частотой нефатальных сердечно-сосудистых событий [448] и смерти [449-452]. В случае гиперкальциемии рекомендуются следующие корректировки [348]:

- У пациентов, принимающих кальций-содержащие фосфат-связывающие препараты, следует снизить их дозу или перевести пациента на терапию бескальциевыми фосфат-связывающими препаратами.
- У пациентов, принимающих активные аналоги витамина D, следует снизить их дозу или отменить терапию, пока концентрации кальция в сыворотке не достигнут нормы.
- В случае сохранения гиперкальциемии следует рассмотреть возможность использования низкой концентрации кальция в диализате (1,5-2,0 мЭкв/л). При этом следует проявлять осторожность, так как в ходе наблюдательных исследований данный подход был связан с повышенным риском аритмии и сердечной недостаточности [453, 454].

Дальнейшие исследования

- Адекватный контроль потребления кальция с пищей может помочь предотвратить развитие минерально-костных осложнений при ХБП. Тем не менее, для того чтобы восполнить существующий пробел в данной области, остро необходимы дополнительные исследования.
- Для того чтобы получить данные, необходимые для подготовки рекомендаций по безопасным пороговым уровням потребления кальция у пациентов с ХБП на различных стадиях заболевания, включая пациентов на поддерживающем диализе (ПГД и ПД), а также пациентов с трансплантированной почкой необходимы дополнительные исследования баланса кальция.
- Также необходимо изучить влияние различных источников кальция (молочные продукты, продукты, обогащенные кальцием, и препараты кальция) на концентрации кальция в сыворотке.
- Необходимо определить допустимые пороговые значения концентраций кальция в сыворотке для различных стадий ХБП.

6.3 Положения, касающиеся фосфора

Количество фосфора в пищевом рационе

6.3.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5А мы рекомендуем скорректировать потребление фосфора с пищей с целью поддержания уровня фосфатов в сыворотке в нормальном диапазоне (1В).

Источники фосфора в пищевом рационе

6.3.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 1-5 А или после трансплантации при принятии решения об ограничении фосфора целесообразно учитывать биодоступность фосфора в различных источниках (например, в животной, растительной пище, в составе пищевых добавок) (МНЕНИЕ).

Потребление фосфора при гипофосфатемии

6.3.3 Взрослым пациентам с ХБП после трансплантации при гипофосфатемии целесообразно назначить повышенное содержание фосфора (в составе диеты или препаратов) для восполнения уровня фосфатов в сыворотке (МНЕНИЕ).

Обоснование

Потребление фосфора необходимо для роста и минерализации костей, а также для регуляции кислотно-щелочного гомеостаза. Фосфор является незаменимым нутриентом, встречающимся в большинстве продуктов питания – как в качестве натурального компонента, так и в качестве утвержденного ингредиента, добавляемого в процессе переработки пищи. Вследствие того, что у пациентов с ХБП выведение избыточного фосфора затруднено, необходимы дополнительные средства контроля фосфатов в сыворотке, чтобы избежать гиперфосфатемии, которая может приводить к нарушениям минерально-костного метаболизма при ХБП.

На ранних стадиях ХБП включаются физиологические механизмы адаптации, которые предотвращают чрезмерную задержку фосфора, поэтому неспособность увеличить выведение фосфора во избежание его накопления и развитие гиперфосфатемии обычно наблюдается, когда рСКФ снижается до <45 мл/мин [455], и реже – на более ранних стадиях ХБП. В условиях анурии у пациентов, получающих поддерживающий диализ, риск гиперфосфатемии особенно увеличивается [456], а её частота достигает 50% [457].

Доказательная база

Насколько должно быть ограничено количество фосфора/фосфатов, употребляемых с пищей, у взрослых пациентов с ХБП четко не установлено. Обычно в рекомендации по ХБП предлагают, что потребление фосфора у пациентов с ХБП 3-5 стадии, а также у пациентов, получающих поддерживающий диализ, должно оставаться на уровне 800-1000 мг/день для обеспечения уровней фосфатов в сыворотке крови в нормальном диапазоне [67, 160, 348, 349, 458, 459].

Тем не менее, рабочая группа отмечает, что эффективность данной рекомендации не установлена. Кроме того, употребление фосфора с пищей в таком диапазоне превышает рекомендованную до-

пустимую дозу фосфора, употребляемого с пищей, среди взрослого населения в целом (700 мг/день) [460].

Хотя потребление с пищей влияет на уровень фосфатов в сыворотке крови у пациентов с ХБП, другие факторы, кроме абсорбции фосфора/фосфатов в кишечнике (а именно обмен с костной системой и выведение почками у пациентов с остаточной функцией почек), могут являться основными факторами, определяющими уровни фосфатов в сыворотке. Таким образом, рабочая группа предпочитает не предлагать конкретные диапазоны потребления фосфатов в составе рациона, а вместо этого подчеркивает необходимость индивидуального подхода в зависимости от потребностей пациента и клинической оценки, принимая во внимание природные источники органического фосфора (фосфор в составе продуктов питания на основе животного или растительного белка), а также фосфатных добавок в составе переработанных пищевых продуктов [461-463].

Чтобы лучше понять влияние контроля фосфора в рационе, рабочая группа приняла решение в данном анализе доказательств сфокусироваться на отчетах, в которых говорится о потреблении/выведении/балансе фосфора. В результате исследования, в которых указаны только уровни фосфатов в сыворотке, были исключены.

Контроль фосфора

Для предотвращения/лечения осложнений, связанных с высокой фосфатной нагрузкой у пациентов с ХБП 3-5 стадии и пациентов на поддерживающем диализе, может быть рекомендовано ограничение потребления фосфора с пищей (само по себе или в комбинации с ограничением пищевого белка – основного источника фосфора в пище). Этого можно достичь с помощью разработки стратегий по интенсивному обучению пациентов или подготовки индивидуальных планов питания [464]. В данный обзор доказательств включено 5 краткосрочных клинических исследований, в которых проводили оценку влияния снижения фосфора в диете на потребление фосфора, уровни фосфатов и выведение фосфора с мочой, что будет обсуждено далее.

Режимы ограничения потребления фосфатов у пациентов с ХБП, не получающих диализ. В двух РКИ [157, 441] изучали эффект от снижения содержания фосфора в рационе у пациентов с ХБП, не получающих диализ. В данных исследованиях проводили оценку диеты с низким содержанием фосфора как самостоятельного вмешательства или в комбинации с МБД и наблюдали достоверное снижение уровней фосфатов в сыворотке и выведения фосфора с мочой после проведенного вмешательства.

Снижение уровня фосфора за счет ограничения потребления белка у пациентов с ХБП, не получающих диализ. В пяти РКИ пациентов с ХБП 4-5 стадии,

не получающих диализ [146, 147, 154, 167, 177] проводили оценку влияния МБД и сМБД в сочетании с КА на уровни фосфатов в сыворотке. Во всех пяти исследованиях отмечалось статистически значимое [147, 154, 167, 177] или пограничное со значимым [146] снижение уровней фосфатов в сыворотке на момент завершения вмешательства. Заинтересованный читатель может найти более подробную информацию по данному вопросу в анализе доказательств, связанных с ограничением потребления белка, представленном в данных рекомендациях.

Режимы ограничения потребления фосфатов у пациентов на поддерживающем диализе. В двух РКИ [136, 465] изучали эффект от ограничения фосфора в рационе у пациентов с ХБП, находящихся на ПГД. Lou и соавт. [136] проверяли эффект 3-месячного интенсивного диетического консультирования по вопросам питания с целью достижения уровня потребляемого фосфора 800-900 мг/день и наблюдали большее снижение концентраций фосфатов в сыворотке по сравнению с группой стандартной терапии. Sullivan и соавт. [465] проверяли влияние обучения пациентов идентификации продуктов с добавками фосфора и наблюдали – по сравнению с группой стандартной терапии – достоверное снижение уровней фосфатов в сыворотке через 3 месяца. Исследования, в которые были бы включены пациенты на ПД, не обнаружены.

Несмотря на то, что ограничение потребления фосфора с пищей может быть действенной самостоятельной стратегией у пациентов с ХБП 3-4 стадии, рабочая группа отмечает, что в совокупности снижение уровня фосфатов в сыворотке, достигаемое исключительно за счет ограничения потребления с пищей, является умеренным (особенно у пациентов на диализе), и рекомендует данную стратегию только как одну из арсенала вмешательств по поддержанию уровней фосфатов в сыворотке крови в нормальном диапазоне. Что касается других недиетических стратегий по управлению уровнем фосфатов, заинтересованный читатель может обратиться к недавним рекомендациям по лечению минерально-костных нарушений при ХБП [67, 160, 348, 349, 458, 459].

В соответствии с упомянутым руководством мы рекомендуем принимать решение об ограничении фосфора в рационе на основании наличия прогрессирующих или стойко повышенных уровней фосфатов в сыворотке (т.е. тенденции, а не однократно полученного лабораторного значения) и после анализа сопутствующих уровней кальция и ПТГ.

Клинические последствия контроля диетического фосфора

В то время как во многих исследованиях изучалась связь исходов заболевания с уровнями фосфата в сыворотке по всему спектру ХБП, клинические последствия ограничения фосфора в рационе изучены недостаточно.

Прогрессирование ХБП. В трех наблюдательных исследованиях изучали влияние ограничения потребления фосфора с пищей на прогрессирование ХБП. Результаты были смешанными, а доказательства – ограниченными. Williams и соавт. [157] изучали эффект ограничения фосфора в рационе (отдельно или в комбинации с ограничением белка) на клиренс креатинина у 90 пациентов с ХБП с неуказанной причиной или стадией ХБП на протяжении в среднем 19 месяцев. По сравнению со стандартным лечением ограничение белка и фосфатов в рационе или только фосфатов не было связано с достоверными различиями в средней скорости снижения клиренса креатинина. В наблюдательном анализе исследования MDRD большее выведение фосфатов в суточной моче (принятое в данном исследовании в качестве оценки потребления фосфора с пищей) не было связано с риском развития ТХБП в будущем [466]. Мы отметили, что в данном исследовании исходные уровни фосфатов хорошо контролировались и в среднем соответствовали норме, что не всегда возможно в реальных условиях. Небольшой ретроспективный обзорный анализ, проводившийся в Японии и включавший в себя пациентов с 2-5 стадиями ХБП, показал, что более высокая экскреция фосфора в соответствии с клиренсом креатинина была связана с более высоким трехлетним риском прогрессирования ХБП (определяемого как совокупность достижения ТХБП или 50%-ного снижения рСКФ.) [467].

Было высказано предположение, что гиперфосфатемия у додиализных пациентов с 2-5 стадиями ХБП может снизить антипротеинурический эффект ингибирования АПФ [468] или сМБД [469]. В ретроспективном наблюдательном анализе исследования эффективности рамиприла при нефропатии (REIN) Zoccali и соавт. [468] проводили оценку взаимосвязи между концентрацией фосфатов в сыворотке в начале терапии, прогрессированием заболевания и ответом на ингибирование АПФ среди 331 пациента с протеинурическими нефропатиями. Независимо от лечения у пациентов с более высокими уровнями фосфатов отмечалось значительно более быстрое прогрессирование заболевания либо до терминальной стадии болезни почек, либо до достижения комбинированной конечной точки, включавшей в себя удвоение уровня креатинина в сыворотке или терминальную стадию болезни почек, по сравнению с пациентами с уровнями фосфатов ниже среднего, а ренопротекторный эффект рамиприла снижался по мере увеличения уровней фосфатов в сыворотке ($P < 0,008$ для взаимодействия). Еще в одном ретроспективном изучении данных из неРКИ, в котором 99 пациентов с протеинурией и ХБП, последовательно находились на МБД (0,6 г/кг в день) и сМБД (0,3 г/кг в день) в сочетании с КА, на каждой в течение периодов более 1 года, Di Iorio и соавт. [469] отмечали, что суточная протеинурия умеренно сни-

жалась у пациентов, которые поддерживали относительно более высокий уровень фосфата в сыворотке или относительно более высокий уровень фосфатурии, и снижалась максимально у тех, кто достигал самого низкого уровня фосфатов в сыворотке и моче.

Смертность. В наблюдательных исследованиях пациентов с ХБП взаимосвязь между потреблением фосфора в рационе и смертностью имела смешанный характер, находилась под влиянием остаточного искажения и, вероятно, указывала на нулевую взаимозависимость. В трех исследованиях изучали перекрестную взаимосвязь между потреблением фосфора с пищей и смертностью у пациентов с ХБП, не получающих диализ [466, 470, 471]. Murtaugh и соавт. [470] проводили оценку такой взаимосвязи у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² из популяционного исследования US NHANES III и не обнаружили её. Palomino и соавт. [471] изучали пациентов с ИМ из исследования Heart and Soul Study, у большинства из которых функция почек соответствовала норме, и не обнаружили никакой зависимости между выведением фосфора с мочой и общей смертностью, но отметили её наличие с сердечно-сосудистой смертностью (Р-тренд между тертилями = 0,02). Selamet и соавт. [466] включили в исследование пациентов с ХБП, направленных к нефрологам из исследования MDRD и не смогли выявить связи между суточной экскрецией фосфора с мочой и смертностью.

В одном исследовании с участием пациентов на ПГД изучалась связь между потреблением фосфатов (по оценкам на основе 3-дневного пищевого дневника) и смертностью [472]. У пациентов с повышенным потреблением фосфора отмечался более высокий 5-летний риск смертности (Р-тренд между тертилями = 0,04). Lynch и соавт. [473] исследовали связь между предписанным ограничением потребления фосфора и смертностью в ретроспективном анализе исследования гемодиализа (HEMO), которое включало 1751 пациента на ПГД. Изучаемое воздействие определялось целевыми показателями сывороточных уровней фосфатов, которые устанавливаются ежегодно диетологами диализных клинических центров для назначения их диетических рекомендаций. Предписание более ограниченного потребления фосфатов было связано с худшими показателями нутриционного статуса при исходном анализе и постоянно увеличивающейся необходимостью нутриционной поддержки, но не с долгосрочными изменениями в потреблении калорий или белка. Наблюдалась пошаговая тенденция к большей выживаемости при более свободном потреблении фосфатов, которая достигла статистической значимости среди участников, с назначением потребления фосфатов от 1001 до 2000 мг/сут, а также среди тех, у кого не было определенного ограничения в потреблении фосфатов: HR=0,73 (95%ДИ, 0,54-0,97) и 0,71 (95%ДИ, 0,55-0,92), соответственно.

Обсуждение отдельных аспектов

Гипофосфатемия у пациентов с трансплантацией почки. Гипофосфатемия является относительно частым осложнением после трансплантации почки, особенно в первые месяцы, и может привести к остеопорозу и остеодистрофии. Её патогенез связывают с повышенной почечной экскрецией фосфатов из-за повышенного уровня фосфатурических гормонов, действием глюкокортикоидов, стойким повышенным уровнем ПТГ, субоптимальным восстановлением активации витамина D и дисбалансом FGF-23 [474-476].

Было высказано предположение, что повышение содержания фосфора в рационе может решить эту проблему; в 1 небольшом РКИ изучались эффекты 12-недельного приема фосфорной добавки в виде нейтральной фосфатной соли (динатрийфосфата) у пациентов с гипофосфатемией на ранних стадиях после трансплантации [477]. Авторы заметили, что по сравнению с хлоридом натрия добавление фосфора способствовало улучшению гипофосфатемии, а также уровня АТФ в мышцах и способности почек выводить кислоты. Во время данной терапии никакого неблагоприятного воздействия на концентрацию кальция в сыворотке и ПТГ отмечено не было.

Тем не менее, уровень фосфатов в сыворотке, при котором у таких пациентов следует рассмотреть вопрос о назначении восполнения или увеличении дозы, недостаточно изучен и должен определяться на основе потребностей пациента и клинической оценки.

Рекомендации по применению

Рекомендации по снижению потребления фосфора с пищей у пациентов с ХБП принимаются настороженно, часто в связи с риском ограничения потребления других питательных веществ, особенно белка, который является основным источником фосфата в рационе [473, 478, 479]. Эти опасения особенно актуальны для пациентов, получающих диализ, из-за потери белка с диализатом и большего катаболизма белка в результате метаболического стресса [219]. Консультации по питанию, включающие информацию не только о количестве фосфатов, но и об источнике белка, из которого он получен, а также рекомендации о методах приготовления продуктов, богатых фосфатами, могут обеспечить потребление фосфора без ущерба для качества питания или белкового статуса [480].

- Следует рекомендовать выбирать натуральные продукты с более низким содержанием биодоступного фосфора. В состав растительных и животных продуктов входит органический фосфор. Хотя фосфаты животного происхождения всасываются в желудочно-кишечном тракте на 40-60%, абсорбция растительного фосфора

ниже (20%-50%) [481]. В соответствии с этим небольшое перекрестное исследование при участии пациентов с ХБП 4 стадии показало, что 7-дневная вегетарианская диета приводит к более низким уровням фосфатов в сыворотке и снижению уровней FGF-23, чем 7-дневная диета на основе мяса [199]. Кроме того, продукты, содержащие только органический фосфор, обычно более питательны и имеют более высокую пищевую ценность по сравнению с обработанными продуктами, содержащими фосфатные добавки, которые, как правило, имеют более низкую питательную ценность и часто сочетаются с добавками натрия и калия [482].

- При выборе готовых коммерческих продуктов следует рекомендовать выбирать продукты, приготовленные без фосфор-содержащих пищевых добавок. Фосфор-содержащие добавки все чаще вводятся в переработанные продукты и продукты из категории «фаст-фуд» для сохранения влаги или цвета, эмульгирования ингредиентов и улучшения вкуса, а также стабилизации пищевых продуктов. Однако фосфорные добавки содержат неорганический фосфор, который почти на 100% всасывается в кишечнике [480, 481]. В продуктах из мяса и домашней птицы, в которых указывается использование добавок, среднее соотношение фосфатов к белкам намного выше, чем в продуктах без добавок [462, 463]. Наиболее часто используемые фосфорные добавки в пищевой промышленности можно найти, например, в хлебобулочных изделиях, мясных изделиях и плавленых сырах [483].
- Следует рекомендовать выбирать натуральные продукты с низким содержанием органического фосфора по сравнению с высоким содержанием белка. Содержание органического фосфора на 1 г белка широко варьирует в различных пищевых продуктах. Для того чтобы рекомендовать замены, которые могут значительно снизить ежедневное потребление органического фосфора, обеспечивая при этом адекватное потребление белка с пищей, можно использовать таблицы продуктов с указанием соотношения фосфора и белка [481, 484-486].
- Следует рекомендовать готовить пищу дома, используя методы влажного приготовления, например варку (со сливанием воды). Данные методы способны снизить содержание фосфора в пище до 50% [487, 488]. Было показано, что нарезка мяса перед варкой и использование скороварки более эффективны с точки зрения достижения содержания протеина и фосфора [487]. В то же время, эти методы могут удалять другие минералы (например, калий), вызывающие беспокойство у пациентов с ХБП [489]. Однако такие методы ведут и к ухудшению вкусовых качеств и текстуры пищи.

Рабочая группа подчеркивает необходимость индивидуального подбора рекомендаций после соответствующей оценки суточного потребления рациона пациентом. Это требует опыта в области нутрициологии (желательно консультации с диетологом) и должно учитывать замены продуктов, подходящие в данной культурной среде. Консультации по питанию должны начинаться с простой концепции ограничения фосфатов и переходить к возможностям обучения пациента различать органические и неорганические источники фосфатов, а также не допускать потребления фосфатных добавок [137]. Простые образовательные программы, направленные на умение читать этикетки на пищевых продуктах и искать фосфатные добавки, оказались успешными в помощи диализным пациентам в снижении уровня фосфатов в сыворотке [464, 465]. Метаанализ показал, что консультации по питанию, основанные на структурных изменениях поведения, в целом успешно помогают контролировать гиперфосфатемию у этих пациентов [137]. Тем не менее, в данном мета-анализе только около половины исследований были рандомизированными контролируемыми интервенциями с короткой продолжительностью от 1 до 6 месяцев, что требует проведения более специализированных долгосрочных интервенционных исследований по этой теме.

Дальнейшие исследования

Диетическое управление потреблением фосфора – это важная стратегия контроля уровней фосфатов в сыворотке при ХБП. Тем не менее, по сравнению со многими исследованиями, посвященными фармакологическому лечению данного электролитного нарушения (например, использование фосфатсвязывающих препаратов), количество доказательств эффективности такого контроля невелико. Рабочая группа рекомендует проведение дальнейших исследований, чтобы лучше определить эффект этой простой и рентабельной стратегии. Примеры вопросов, на которые все еще нет ответов, включают в себя:

- Исследование, может ли ограничение фосфора с пищей способствовать нормализации уровня фосфатов в сыворотке у пациентов на ПД.
- Исследование, связано ли более высокое потребление фосфора с пищей с худшими клиническими исходами, такими как сердечно-сосудистые события, прогрессирование болезни почек или смертность, а также другие общие результаты лечения пациентов.
- Изучение преимуществ и возможных неблагоприятных нутриционных и метаболических эффектов ограничения фосфора в пище и/или ограничения потребления фосфатных добавок у пациентов с ХБП 3-5 стадии, не получающих диализ, а также находящихся на поддерживающем диализе.

- Изучение влияния консультирования по питанию с акцентом на органические и неорганические источники фосфора, на качество диеты и метаболический баланс у пациентов на поддерживающем диализе, кроме контроля уровня фосфатов в сыворотке.

6.4 Положения, касающиеся калия

Количество калия в пищевом рационе

6.4.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5A или после трансплантации целесообразно скорректировать потребление калия с пищей с целью поддержания уровней калия в сыворотке в нормальном диапазоне (*МНЕНИЕ*).

Потребление калия с пищей и препаратами при гиперкалиемии или гипокалиемии

6.4.2 Для взрослых пациентов с ХБП стадии 3-5A (2D) или после трансплантации (*МНЕНИЕ*) с гиперкалиемией или гипокалиемией мы предлагаем, что уровень потребления калия в составе продуктов питания или препаратов должен основываться на индивидуальных потребностях пациента и врачебном мнении.

Обоснование

Являясь основным внутриклеточным катионом, калий играет важную роль в опосредовании клеточной электрофизиологии, функций сосудов, АД и нервно-мышечных функций. Повышенные или пониженные уровни калия в сыворотке связаны с мышечной слабостью, гипертензией, желудочковой аритмией и смертью. Таким образом, влияние потребления калия с пищей на концентрации калия в сыворотке крови имеет большое клиническое значение. Поскольку механизмы, участвующие в гомеостазе и выведении калия (т. е. адренергическая система, инсулин, альдостерон и клиренс с мочой), обычно нарушены у пациентов с ХБП и ТХБП, гиперкалиемия представляет собой особенно серьезную проблему. Потребление калия с пищей представляет собой одну из важных тем, рассматриваемых в данных рекомендациях (препараты, связывающие калий, не входят в тематику данных рекомендаций).

Доказательная база

Исследований по этой теме крайне мало, и мы не обнаружили клинических исследований того, как изменение диеты может повлиять на уровень калия в сыворотке крови у пациентов с ХБП. Рабочая группа подчеркивает, что на уровень калия в сыворотке влияют и другие факторы, кроме потребления с пищей. К ним относятся лекарственные препараты, функция почек, волемический статус, кислотно-щелочной статус, контроль гликемии, функция надпочечников, состояние катаболизма или желудочно-кишечные проблемы, такие как рвота, диарея, запор и кровотечение. Все эти факторы следует учитывать

при разработке стратегии поддержания уровня калия в сыворотке в пределах нормы.

Последствия потребления калия с пищей у пациентов с ХБП неизвестны. Клинические испытания, в которых непосредственно изучалась бы взаимосвязь между потреблением калия с пищей и уровнями в сыворотке крови или клиническими исходами, не обнаружены. Тем не менее, в нескольких исследованиях использовали выведение калия с мочой или другие суррогатные показатели потребления калия для оценки следующих исходов. Хотя мы признаем, что экскреция калия с мочой не обязательно отражает потребление калия с пищей у этих пациентов, исследования показали следующие результаты.

Смертность

Данные о взаимосвязи между потреблением калия с пищей и выделением с мочой и смертностью у взрослых с ХБП были неоднозначными. Исследование, проводившееся при участии пациентов, получавших ПГД, показало, что по сравнению с минимальным квартилем потребления калия с пищей (879 мг или 22,5 мэкв./24 ч), измеренным с помощью опросника Block Food Frequency Questionnaire, более высокие квартили потребления были связаны с постепенным увеличением 5-летнего риска смертности (P -тенденция=0,03) [490]. Еще одно исследование у пациентов с ХБП 2-4 стадии показало отсутствие существенной взаимосвязи между квартилями выведения калия с мочой и смертностью от любых причин [491]. По сравнению с максимальным квартилем выведения калия с мочой (среднее, 3600 мг, или 92,1 мЭкв./24 ч), у пациентов в трех минимальных квартилях, отмечалась повышенная частота смерти от любых причин ($HR=1,53$ [95%ДИ, 1,15-2,02], 1,7 [95%ДИ, 1,25-2,31] и 1,71 [95%ДИ, 1,23-2,38] для квартилей 3, 2 и 1, соответственно). Результаты остались такими же даже после использования среднего значения экскреции калия с мочой, скорректированного по времени [492].

Прогрессирование ХБП

Данные о взаимосвязи между потреблением калия с пищей и прогрессированием ХБП у взрослых пациентов с ХБП были неоднозначными. У пациентов с ХБП 2-4 стадии экскреция калия с мочой в максимальном квартиле ($>67,1$ ммоль или 2617 мг/24 ч) была в значительной степени связана с прогрессированием ХБП (определяемым как достижение ТХБП или снижение рСКФ в 2 раза по сравнению с исходным уровнем; $HR=1,59$ [98%ДИ, 1,25-2,03]) по сравнению с уровнями в минимальном квартиле ($<39,4$ ммоль или 1541 мг/24 ч) [491]. В другом исследовании у пациентов с 2-4 стадиями исходная экскреция калия с мочой не была в значительной степени связана с почечной недостаточностью (определяемой как необходимость

в диализной терапии или трансплантации) даже при использовании обновленных по времени средних показателей экскреции калия с мочой [492].

Функция нервной системы

В одном рандомизированном исследовании изучали влияние ограничения употребления калия с пищей на прогрессирование периферической нейропатии. У 42 пациентов с ХБП 3-4 стадии, которым случайным образом было назначено либо ограничение калия в рационе, либо обычная диета (изменение содержания калия в рационе -854 мг $\pm$ -343 мг; $P=0,35$), ограничение калия было связано со стабилизацией показателя оценки нейропатии (разница $0,4 \pm 2,2$; $P<0,01$) и нескольких других показателей функции нервной системы или общего состояния здоровья за 24 месяца [493].

Обсуждение отдельных аспектов

Исследования по этой теме осложнены тем, что обмен калия в почках зависит от вида заболевания и стадии ХБП. У преддиализных пациентов с ХБП острые и долгосрочные эффекты пищевой нагрузки калием не всегда отражаются на уровне калия в сыворотке из-за компенсаторных механизмов, которые запускаются для поддержания гомеостаза [494-496]. Исследования и доказательства в этой области также ограничены из-за трудностей с получением надежных данных о потреблении калия с пищей и его абсорбции.

Калий-связывающие препараты связывают калий в кишечнике и предотвращают гиперкалиемию. В теории, применение этих препаратов может обеспечить более свободное потребление рациона, богатого калием (например, фруктов и овощей). Тем не менее, ни в одном из этих исследований, посвященных изучению калий-связывающих препаратов, не оценивали потребление калия с пищей, и ни одно исследование не изучало, как следует изменить потребление калия в случае использования препаратов, связывающих калий. Поскольку основное внимание в этом руководстве уделялось потреблению в составе пищевого рациона, а не фармакологической терапии, калий-связывающие препараты вне рамок данного руководства.

Рекомендации по применению

- Калий входит в состав многочисленных продуктов питания, начиная от фруктов, овощей, бобовых и орехов, так же, как и в состав молочных и мясных продуктов. Следует отметить, что во многих странах содержание калия указано на этикетках пищевых продуктов, и потребители и практикующие врачи могли бы иметь лучшее представление о его содержании, особенно в пищевых продуктах, подвергшихся переработке. Поскольку эти продукты являются богатыми источниками витаминов и минералов, а некоторые содержат

дополнительную пищевую клетчатку, важно, чтобы при ограничении калия в составе рациона также учитывались общие потребности и оздоровительные цели для отдельного пациента.

- При лечении гиперкалиемии врачам рекомендуется сначала попытаться определить факторы, способствующие развитию данного состояния, которые можно исправить, например, такие как гипоинсулинемия или прием определенных лекарственных препаратов. Это поможет сохранить физиологические преимущества, которые может дать высокое потребление калия, такие как предполагаемый антигипертензивный эффект [497]. Если скорректировать гиперкалиемию не удастся, следующим шагом будет определение наиболее важных пищевых источников калия в процессе проведения беседы с пациентом и использования пищевых дневников. Врачи общей практики, которые, предпочтительно должны работать совместно с диетологом, должны рекомендовать фрукты, овощи и другие продукты с низким содержанием калия, которые содержат более высокий уровень клетчатки и других микроэлементов. В данном отношении могут помочь опубликованные таблицы состава пищевых продуктов [498]. Кроме того, варка овощей может снижать содержание в них калия. Любое снижение вкусовых качеств и вкусовой привлекательности пищи, связанное с этой стратегией, можно частично улучшить с помощью использования ароматических трав [499, 500].

Дальнейшие исследования

Учитывая существенные различия в метаболизме калия у преддиализных пациентов и пациентов на диализе, будет целесообразно рассматривать их по отдельности.

- Необходимо изучить, что представляет собой оптимальное потребление калия с пищей в зависимости от различных стадий ХБП, а также то, как потребление калия с пищей влияет на содержание калия в крови и клинические исходы
- Необходимо изучить, как калий-связывающие препараты могут быть интегрированы с диетой для оптимизации потребления калия и общего пищевого рациона.
- У пациентов, получающих ПГД, влияние концентрации калия на сердечно-сосудистый риск, смертность и другие исходы требует дальнейшего изучения.

6.5 Положения, касающиеся натрия

Потребление натрия и артериальное давление

6.5.1 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5 (1В), ХБП стадии 5Д (1С) или после трансплантации (1С) мы рекомендуем ограничить потребление

натрия до уровня менее 100 ммоль/день (или <2,3 г/день) для снижения артериального давления и улучшения волемического статуса.

Потребление натрия и протеинурия

6.5.2 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5 мы предлагаем ограничить потребление натрия до уровня менее 100 ммоль/день (или <2,3 г/день) для снижения протеинурии синергично с фармакологической терапией (2А).

Потребление натрия и сухой вес

6.5.3 Взрослым пациентам с ХБП стадии 3-5Д мы предлагаем снизить потребление натрия в рационе в качестве вспомогательной стратегии по изменению образа жизни с целью достижения лучшего контроля волемического статуса и желательного веса (2В).

Обоснование

Натрий представляет собой внеклеточный катион, отвечающий за гомеостаз жидкости в организме [501]. Нормоволемия поддерживается за счет действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эта система регулирует количество натрия, выделяемого организмом, и, следовательно, объем внеклеточной жидкости и артериальное давление. При избыточном потреблении натрия выводится с мочой, а его уровень в сыворотке строго контролируется, что требует нормальной функции почек и кровеносных сосудов [502]. Однако эта система может быть нарушена из-за чрезмерного потребления натрия и/или недостаточного выведения, что может происходить при ХБП.

Долговременное потребление больших количеств натрия может повлиять на ряд физиологических функций, связанных с сосудистой сетью, сердцем, почками и симпатической нервной системой [503]. Считается, что чрезмерное потребление натрия оказывает токсическое воздействие на кровеносные сосуды через опосредующие факторы, такие как окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция [504]. Особый интерес при ХБП представляет роль снижения натрия в улучшении фармакологического эффекта антигипертензивных препаратов, тем самым контролируя гипертензию.

В общей популяции краткосрочные интервенционные исследования показали значительное снижение АД (подгруппа гипертоников, снижение САД на 5,8 мм рт.ст. и ДАД на 2,82 мм рт.ст.) при снижении потребления натрия на 100 ммоль/день [505]. Результаты небольшого числа долгосрочных исследований (>6 месяцев) свидетельствуют об улучшении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, хотя исследования не обладали достаточной мощностью для адекватного изучения этих результатов [506]. Далее будет представлено изучение доказательств, касающихся ХБП.

Доказательная база

В целом, доказательства, подтверждающие необходимость снижения потребления натрия, были получены в результате краткосрочных РКИ, с ограниченным числом участников. В результате основное внимание уделяется клиническим маркерам, таким как АД, воспаление, масса тела, жидкость и протенинурия. Оценка твердых исходов ограничена, таким образом, она опирается на результаты наблюдательных исследований. Кроме того, достоверность доказательств, указывающих на необходимость снижения содержания натрия, ограничена неточностью и риском необъективности, в частности, систематической ошибкой, связанной с выбором, идентификацией и проведением исследования.

В РКИ – 1 параллельном [507] и 4 перекрестных исследованиях [508-511] – изучали эффект сниженного потребления натрия с пищей при ХБП (пациенты 2-5 стадии, не получающие диализ). В перекрестных исследованиях использовали препараты натрия [509-511] или назначали рацион [508] на основе низкого содержания натрия, чтобы обеспечить необходимое потребление натрия – высокое (180-200 ммоль/день и дополнительно 100-120 ммоль/день в виде препаратов) или низкое (плацебо, всего от 50 до 0 ммоль натрия в день). РКИ в параллельных группах представляло собой максимальное по продолжительности исследование (6 месяцев), проводившееся на выборке иммигрантов из Бангладеша в Соединенном Королевстве ($n=48$) [507]. Участников случайным образом распределяли по группам, получающим индивидуально подобранную терапию, включая кулинарные уроки, во время которых участники изучали модифицированные традиционные рецепты, в комбинации с регулярными телефонными звонками диетолога. Начиная с исходного потребления натрия на уровне примерно 260 ммоль, исследуемая группа достигла 138 ммоль/день (снижение на >120 ммоль), в то время как в группе стандартной терапии потребление в целом оставалось стабильным (до 247 ммоль/день).

Два более поздних исследования основываются на этой доказательной базе и включают в себя параллельно-групповое [512] и перекрестное исследование [513] Meuleman и соавт. [512] провели трехмесячное открытое РКИ при участии 138 взрослых пациентов с ХБП, гипертензией и высоким уровнем экскреции натрия с мочой (>120 ммоль/день). Терапевтическое вмешательство заключалось в рекомендации по самоконтролю и по снижению натрия (цель <100 ммоль/день), а также мониторингу АД или в обычной терапии. В последнем перекрестном исследовании Saran и соавт. [513] оценивали эффект ограничения натрия <2 г/день по сравнению с обычной диетой в течение 4 недель (с 2-недельным перерывом между ними) у пациентов с 3 и 4 стадиями ХБП. Данное исследование было лучше, чем предыдущие перекрестные исследования, так как

в нем использовали консультирование по вопросам питания, а не включение препаратов натрия, чтобы достичь различий между обычным и ограниченным потреблением натрия.

В популяции пациентов на поддерживающем диализе было проведено 4 исследования: 1 РКИ у пациентов на ПД [514], 2 РКИ у пациентов на ПГА [515, 516] и 1 нерандомизированное исследование при участии пациентов на ПД и ПГА [517]. В исследовании, проводившемся при участии пациентов на ПГА, существенного снижения АД не отмечено [516]. Разница между этим исследованием и всеми остальными исследованиями на диализе заключается в том, что для достижения умеренного сокращения в употреблении натрия использовали назначение диеты (а не препаратов натрия) (цель, довести содержание натрия на 34 ммоль/день ниже, чем при обычном уровне употребления). Это сравнимо с другими видами терапевтического вмешательства при поддерживающем диализе с использованием препаратов натрия, в которых был достигнут намного больший градиент отличия в употреблении натрия между группами низкого и высокого потребления (разница в 100 ммоль/л или 2,3 г натрия).

Одно исследование было проведено у пациентов после трансплантации почки [518]. Это было параллельно-групповое РКИ терапевтического вмешательства продолжительностью 12 недель, которое включало в себя консультации диетолога по целевому уровню потребления натрия, составлявшему 80-100 ммоль/день, по сравнению с обычным лечением. Данное исследование продемонстрировало существенное снижение потребления натрия в экспериментальной группе (со 190 ± 75 до 106 ± 48 ммоль/день) за счет консультаций с диетологом при отсутствии достоверных изменений в группе обычной терапии (со 191 ± 117 до 237 ± 113 ммоль/день).

В подавляющем большинстве исследований целевой уровень натрия при его ограничении составлял 80-100 ммоль/день (или 2-2,3 г/день). Тем не менее, единое мнение о том, что представляет собой высокое потребление натрия, которое основывалось либо на обычном потреблении, либо на добавлении натрия для обеспечения стабильно высокого потребления, около 200 ммоль или 4 г натрия в день, отсутствовало.

Смертность, прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистые события

Доказательств, на основании которых можно было бы сделать какие-либо заявления о сниженном потреблении натрия и прогрессировании болезни почек, смертности и сердечно-сосудистых явлениях, недостаточно. Доказательства по клиническим конечным точкам получены из наблюдательных исследований, так как РКИ по ограничению натрия при ХБП, в которых бы сообщалось о прогрессиро-

вании ХБП, а также о таких исходах как сердечно-сосудистые события и смертность, не проводились. Они включают в себя исследования с небольшим объемом выборки и максимальной продолжительностью, составляющей всего 6 месяцев [507].

Ретроспективный анализ двух наблюдательных когортных исследований показал смешанные результаты изучения взаимосвязи между потреблением натрия (измеренным с использованием дневника питания) и последующей смертностью у пациентов на ПГД [511] и пациентов на ПД [520]. Ретроспективное когортное исследование, проводившееся при участии 303 пациентов на ПД в Японии, показало, что низкое употребление натрия было достоверно связано с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью. Однако это исследование могло характеризоваться систематической ошибкой, поскольку потребление натрия также было связано с более высоким процентом ТМТ, более молодым возрастом и более высоким ИМТ. Напротив, в ретроспективном анализе проспективной когорты, состоящей из 1770 пациентов на ПГД, Mc Causland и соавт. [519] обнаружили, что более высокое потребление натрия с пищей, связанно с повышенной смертностью.

Более достоверные результаты были продемонстрированы на большой высококачественной проспективной когорте (исследование хронической почечной недостаточности [CRIC]) пациентов с ХБП, не получающих диализ, на 2-4 стадиях ХБП с использованием экскреции натрия с мочой. В исследовании He и соавт. [491] суточная экскреция натрия с мочой была связана с большей смертностью от любых причин и прогрессированием ХБП (т.е. развитием ТХБП или снижением рСКФ в два раза по сравнению с исходными значениями). Экскреция натрия также была связана с комбинированной сердечно-сосудистой конечной точкой (сердечная недостаточность, ИМ или инсульт) [521].

Артериальное давление

В целом снижение потребления натрия, вероятно, снижает АД при заболевании почек (доказательство умеренной достоверности). В данный обзор доказательств включено 9 небольших (от $n=20$ до $n=52$) рандомизированных клинических исследований (6 перекрестных исследований) короткой продолжительности (от 1 недели до 6 месяцев), в ходе которых проводили оценку влияния сниженного потребления натрия (обычно до уровня <2 г или 90 ммоль/сут) на АД. Сниженное потребление натрия способствовало достоверному снижению САД во всех исследованиях, за исключением одного [516], в котором потребление было снижено всего на 34 ммоль/день по сравнению с >90 ммоль/день в других исследованиях. Тем не менее, достоверность доказательств была ограничена риском систематической ошибки, в частности, риском систематической

ошибки, связанной с отбором, идентификацией и проведением исследования. Когда оценивали доказательства полученные в исследованиях с различными стадиями ХБП, подавляющее большинство из них относилось к преддиализным стадиям ХБП, однако благотворное влияние на АД было подтверждено и у пациентов на диализе [514, 516, 517, 522] и у пациентов после трансплантации [518].

Хотя в данном обзоре не удалось получить сводную оценку, Кокрейновский обзор по этой теме, опубликованный в 2015 году, показал, что снижение содержания натрия в рационе (средняя разность, $-105,9$ [95%ДИ, от $-119,2$ до $-92,5$] ммоль/день) способствовало достоверному снижению САД (средняя разность, $-8,76$ [95%ДИ, от $-11,35$ до $-3,80$] мм рт.ст.) Данные краткосрочные исследования продолжительностью от 1 недели до 6 месяцев [523] показали клинически значимое снижение АД в диапазоне от 2 до 12 мм рт.ст. САД и от 1 до 8 мм рт.ст. ДАД.

Маркеры воспаления

Снижение потребления натрия может практически не оказывать никакого влияния на воспаление (доказательства с низкой достоверностью). В двух РКИ, параллельно-групповом рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов на ПГД [516] и перекрестном на стадиях 3 и 4 [509], изучали влияние ограничения натрия на воспаление, измеряемое уровнями СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . В исследовании Rodrigues Telini и соавт. [516] в экспериментальной группе было показано достоверное снижение всех маркеров воспаления; однако различия между группами не были указаны (так же как и различия в пределах контрольной группы). Единственное перекрестное исследование, проводившееся при участии пациентов с 3-4 стадиями, показало отсутствие различий в степени воспаления при сравнении групп с высоким и низким потреблением натрия [509].

Масса тела и волеический статус

Ограничение потребления натрия может способствовать незначительному снижению массы тела и количества жидкости в организме при недиализной ХБП (доказательства с низкой степенью достоверности). Однако неясно, снижает ли ограничение натрия массу тела и количество жидкости в организме на диализе. Доказательства по недиализным стадиям ХБП были получены в 2 рандомизированных перекрестных испытаниях, в одном из которых использовались препараты натрия для сравнения потребления 60-80 ммоль/день с 180-200 ммоль/день в течение 2 недель [509], вместе с более поздним исследованием Saran и соавт. [513], в котором проводили оценку влияния ограничения натрия <2 г/день по сравнению с обычной диетой в течение 4 недель (с 2-недельным перерывом между ними). В обоих исследованиях было продемонстрировано уменьшение внеклеточного объема. Более того, при

поддерживающем диализе 2 РКИ продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в массе тела при ограничении соли у пациентов на ПД [515] или на ГД и ПД [524]. В 1 нерандомизированном исследовании у пациентов на ГД в группе, которой было рекомендовано ограничить потребление натрия (<3 г/день) и жидкости (<1 л/день), было показано внутригрупповое снижение интердиализного увеличения объемов жидкости, однако изменения в контрольной группе отсутствовали, а различия между группами не достигли значимости [515].

Почечная функция (включая протеинурию)

Ограничение потребления натрия может несколько снижать уровни маркеров функции почек – клиренс креатинина [508, 510, 511, 522], и рСКФ [525], что было продемонстрировано в краткосрочных перекрестных исследованиях в популяции пациентов с ХБП стадии 1-5, не получающих диализ (доказательства с низкой степенью достоверности). В единственном параллельно-групповом РКИ продолжительностью более 6 месяцев, в течение которого пациенты потребляли сниженное количество натрия, de Brito-Ashurst и соавт. [507] не обнаружили различий в рСКФ. Такая несогласованность результатов может быть связана с краткосрочными перекрестными исследованиями, демонстрирующими острую реакцию гиперфильтрации на сниженное потребление натрия по сравнению с более долгосрочным параллельно-групповым исследованием, отражающим более стабильные с клинической точки зрения обстоятельства.

Ограничение потребления натрия может снижать протеинурию, что было показано в 3 РКИ [509-511, 525]. Эти данные подтверждаются дальнейшими параллельно-групповыми рандомизированными контролируемыми и наблюдательными исследованиями. Meuleman и соавт. [512] продемонстрировали снижение протеинурии в течение 3 месяцев на фоне самостоятельно контролируемого снижения потребления натрия <100 ммоль/день, в котором после отмены ограничения в потреблении натрия протеинурия вернулась к исходным показателям. Кроме того, ретроспективный анализ клинических исследований (REIN I и II) у пациентов с протеинурией и диагностированной ХБП показал, что применение диеты с высоким содержанием натрия было связано с повышенным риском прогрессирования до ТХБП по сравнению с диетой с низким содержанием натрия <100 ммоль/день [526].

Рекомендации по применению

- При ХБП рекомендовано снижение потребления натрия, но, однако эта рекомендация может быть особенно сложной к выполнению [527]. Это является результатом необходимости сложного взаимодействия между индивидуальным выбором продуктов питания и приобретением продуктов,

а также рядом других рекомендаций по питанию, связанных с ХБП. Поскольку потребление натрия в основном связано с употреблением переработанных пищевых продуктов, ВОЗ были предложены инициативы по снижению содержания натрия в пищевых продуктах промышленного производства в числе главных приоритетов борьбы с неинфекционными заболеваниями [528]. Соблюдение диеты с низким содержанием натрия, как правило, требует обучения и приобретения навыков (приготовление пищи и чтение этикеток), а также явного выбора в пользу диеты с низким содержанием натрия. Следовательно, необходима согласованная и многогранная стратегия вмешательства, которая будет способствовать потреблению необходимого уровня натрия в клинической практике. Сюда относится изменение индивидуального поведения при выборе диеты вместе с более широкой стратегией общественного здравоохранения, направленной на снижение содержания натрия в пищевых продуктах [528].

- Вмешательства, используемые в клинических исследованиях по снижению уровня потребления натрия, имеют ограниченную применимость на практике. К настоящему времени во многих исследованиях использовались препараты натрия или продукты питания для повышения приверженности в исследованиях краткосрочной эффективности [528]. В литературе описывается мало исследований эффективности и поведенческих вмешательств, направленных на снижение потребления натрия в реальных условиях. Из тех, что существуют, доказательства либо краткосрочные (<6 месяцев), либо демонстрируют, что снижение потребления натрия возможно только при активном вмешательстве [512]. Задача на будущее заключается в том, чтобы разработать доказательную базу для создания успешных стратегий, поддерживающих долгосрочное соблюдение применения диеты со сниженным содержанием натрия.
- Проблемы, связанные с оценкой потребления натрия, включают в себя то, что измерение потребления натрия и, следовательно, точная оценка соблюдения рекомендаций на практике являются чрезвычайно сложной задачей. Потребление натрия можно измерить объективно (в суточном анализе мочи или в произвольно взятом анализе) и на основании самостоятельной оценки (пищевой дневник), а также при использовании комбинации методов. Экскреция натрия с мочой как суррогатный показатель потребления натрия исходит из допущения: 1) стабильное потребление, отраженное в однократном суточном сборе мочи, и 2) экскреция натрия является прямым отражением его потребления. Именно это последнее предположение было недавно оспорено Titze

[529], который обнаружил пул натрия в коже и существенное несоответствие между ежедневным потреблением и экскрецией натрия. Увеличение количества суточных анализов мочи может повысить точность и частично преодолеть эти проблемы; однако в условиях клинической практики данный метод не является практичным. Методы оценки питания на основании самостоятельного подсчета могут быть предвзятыми, сбор данных может занимать много времени и требовать технических знаний для анализа. Поэтому рекомендуется использовать комбинацию методов, потому что ни один из методов не является идеальным и подходящим для адекватной оценки соблюдения назначенной диеты [528].

- Что касается потребления натрия по сравнению с потреблением калия, данные недавних наблюдений показывают, что соотношение натрия и калия при потреблении может иметь такое же, если еще не более важное значение, чем снижение потребления натрия при ХБП [491]. Это являлось предпосылкой исследования DASH-Sodium, которое продемонстрировало преимущества в общей популяции, связанные со снижением потребления натрия, обеспечивающим дополнительное благоприятное влияние на АД при соблюдении диеты DASH [530]. У взрослых с артериальной гипертензией ретроспективный анализ клинических исследований показал, что соотношение натрия и калия может быть более эффективным для снижения АД, чем снижение натрия или повышение уровня калия в качестве самостоятельных видов вмешательства [531]. Тем не менее, существуют пока еще неизвестные аспекты, связанные с безопасностью при ХБП, особенно с риском гиперкалиемии. Изучение относительного преимущества снижения натрия

по сравнению с потреблением калия выходит за рамки текущих рекомендаций, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Доказательства, используемые для подготовки рекомендаций по употреблению калия, рассматриваются отдельно в данных рекомендациях.

- В настоящее время существует слишком много сомнений в доказательствах, чтобы дать рекомендации об эффективности ограничения натрия на основе определенных пороговых значений протеинурии. Однако этот вид вмешательства, судя по всему, эффективен при большом диапазоне протеинурии.

Дальнейшие исследования

- Клинические исследования по изучению поведенческой терапии с использованием подходов, ориентированных на пациента и поддерживающих применение долгосрочных стратегий по снижению потребления натрия. Поведенческая терапия должна включать в себя потребление меньшего количества переработанных пищевых продуктов, навыки приготовления пищи, чтения этикеток, отказ от питания вне дома, кроме того, она должна быть адаптирована к различным уровням грамотности.
- Клинические исследования по оценке безопасности и эффективности низкого потребления натрия относительно увеличения потребления калия и их влиянию на сердечно-сосудистые заболевания и исходы ХБП.
- Клинические исследования по оценке долгосрочной эффективности сниженного потребления натрия и его влияния на твердые исходы.
- Улучшение объективных маркеров потребления и/или улучшение вариантов самостоятельной оценки по мере развития технологий.

БИОГРАФИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ И РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

Джеррилинн Д. Берроуз (Jerrilynn D. Burrowes), PhD, RD, CDN, FNKF

Доктор Берроуз является профессором в области нутрициологии кафедры биомедицины, здравоохранения и диетологии Университета Лонг-Айленда в Бруквилле, штат Нью-Йорк. Доктор Берроуз – автор множества публикаций в рецензируемых научных журналах, она выступала в качестве приглашенного докладчика на нескольких профессиональных совещаниях и конференциях по вопросам питания при заболеваниях почек. Она является соредактором 1-го и 2-го изданий руководства под названием «*Питание при заболеваниях почек*», а в настоящее время она является старшим редактором 3-го издания, которое будет опубликовано издательством «Springer» в начале 2020 года. Доктор Берроуз занимала различные руководящие и консультативные должности в профессиональных организациях и обществах, а также осуществляла деятельность в многочисленных комитетах. В настоящее время, а именно в 2018-2020 гг., она является членом Совета Международного общества питания и метаболизма при заболеваниях почек (ISRNM). В течение последних 8 лет доктор Берроуз являлась главным редактором «*Журнала о питании при заболеваниях почек*» (Journal of Renal Nutrition). Она также являлась членом рабочей группы, разработавшей первоначальные клинические практические рекомендации по питанию при хронической почечной недостаточности в рамках Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек (KDOQI). Доктор Берроуз была удостоена награды «Признанный врач-диетолог, специалист в области заболеваний почек», премии имени Джозела Коппле от Совета по питанию при заболеваниях почек Национального почечного фонда (NKF), а также награды «За выдающиеся заслуги» от Группы по клинической практике лечения заболеваний почек Академии питания и диетологии. Доктор Берроуз получила степень бакалавра по биологии/премедицины в Университете Фиск в Нэшвилле, штат Теннесси, степень магистра в области пищевых продуктов, питания и диетологии в Нью-Йоркском университете и докторскую степень в области питания в Нью-Йоркском университете.

Раскрытие финансовой информации: доктор Берроуз заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

Лаура Д. Байхэм-Грей (Laura D. Byham-Gray), PhD, RDN, FNKF

Доктор Байхэм-Грей является профессором и заместителем председателя по исследовательской дея-

тельности кафедры клинического и профилактического питания Школы медицинских специальностей Раттерского университета. Она получила несколько внеуниверситетских исследовательских грантов от федеральных агентств на изучение расхода энергии и белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Доктор Байхэм-Грей занимала разнообразные выборные и утверждаемые должности на национальном, региональном и местном уровнях в Национальном почечном фонде, Американском обществе парентерального и энтерального питания, а также Академии питания и диетологии. Она также осуществляла деятельность в качестве заместителя редактора при издании «*Журнала о питании при заболеваниях почек*» Национального почечного фонда. Доктор Байхэм-Грей являлась главным редактором двух книг: «*Питание при заболеваниях почек*» (Springer Publications, 2014 г.) и «*Клиническое руководство по нутритивной терапии при заболеваниях почек*» (Академия питания и диетологии, 2013 г.), а также является автором более 100 рецензируемых статей и презентаций.

Раскрытие финансовой информации: доктор Байхэм-Грей заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

Катрина Л. Кэмпбелл (Katrina L. Campbell), PhD, RD

Доктор Кэмпбелл является доцентом Университета Гриффита в Брисбене, Австралия, а также возглавляет исследовательскую группу в области здравоохранения в крупнейшей службе здравоохранения Австралии («Метро Норт Хостипал энд Хэлс Сервис» – Metro North Hospital and Health Service). Являясь диетологом, чей опыт работы охватывает клиническую практику, преподавание и исследовательскую деятельность, доктор Кэмпбелл посвятила свою жизнь разработке доказательной базы для контроля питания при заболеваниях почек. В недавнем исследовании она выступала в качестве клинического исследователя от научного комитета Австралоазиатской сети исследований заболеваний почек, со-исследователя в крупной научной программе BEAT-CKD и единственного диетолога в знаковом исследовании DIET-HD, в котором приняли участие более 10000 человек по всему миру. Ее деятельность включает в себя изменения образа жизни при хронической болезни почек (ХБП), изучение роли модели питания в течение ХБП, а также оценку нутритивного статуса и проблемы кадров, а данные исследований опубликованы более чем в 120 рецензируемых

статьях. Для того чтобы перенести доказательства в практическую деятельность, доктор Кэмпбелл осуществляла руководство инициативами по наращиванию кадрового потенциала, являлась автором многочисленных клинических руководств и систематических обзоров, а также оценивала влияние изменений способов оказания помощи на исследования, включая совместную разработку и оценку проведения мероприятий по изменению образа жизни с использованием технологий.

Раскрытие финансовой информации: доктор Кэмпбелл заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

Хуан-Хесус Карреро, Pharm, PhD
(председатель рабочей группы по изучению доказательств, касающихся применения электролитов)

Доктор Карреро является профессором в области эпидемиологии заболеваний почек Департамента медицинской эпидемиологии и биологической статистики Каролинского института в Стокгольме, Швеция. Доктор Карреро в настоящее время является содиректором учебно-просветительской программы ISRNM и председателем Европейской рабочей группы по питанию при заболеваниях почек в Европейской ассоциации специалистов в области заболеваний почек – Европейской ассоциации специалистов в области диализа и трансплантации почек (ERA-EDTA). В 2014 году он получил премию Джозела Коппле от Национального почечного фонда за свою работу в области исследований питания при заболеваниях почек. Он является автором более чем 400 рецензируемых публикаций и 30 глав в различных книгах. Его научные интересы включают в себя эпидемиологию ХБП, фармакологическую безопасность и БЭН при ХБП, а особое внимание он уделяет составу тела, качеству рациона и прокатболическим нарушениям со стороны эндокринной системы. Он является членом правления Центра гендерной медицины при Каролинском институте, заместителем редактора журнала «Нефрология, диализ и трансплантация» и «Журнала о питании при заболеваниях почек», а также членом редакционной коллегии журнала «Нефрология».

Раскрытие информации: доктор Карреро сообщает о предоставлении финансирования Каролинскому институту для проведения исследований от компаний «АстраЗенека» (AstraZeneca), «Вифофарма» (Viforpharma), «Новартис Астеллас» (Novartis Astellas) и «МСД» (MSD) в областях, не связанных с разработкой данных рекомендаций. Он также консультировал «Фрезениус» (Fresenius), «Рубио» (Rubio), «Астеллас» (Astellas) и «Бакстер» (Baxter) и принимал

участие в качестве спикера на мероприятиях, организованных «Эбботт» (Abbott), «Нутриция» (Nutricia) и «Доктор Скар» (Dr Schar).

Винни Чэн (Winnie Chan), PhD, RD, FNKF

Доктор Чэн является научным сотрудником с докторской степенью в Бирмингемском университете. Она обладает более чем 10-летним опытом работы в качестве клинического диетолога, специализирующегося на питании при заболеваниях почек. Она была назначена руководителем направления по исследованиям диетического питания и последипломного образования, а также являлась диетологом-представителем группы немедицинских клинических академических исследований в больнице Королевы Елизаветы в Бирмингеме. Доктор Чэн получила степень бакалавра в области питания и диплом об окончании аспирантуры по диетологии в Королевском колледже Лондонского университета. Она получила докторскую степень в Бирмингемском университете, финансирование которого осуществлялось со стороны Национальной службы здравоохранения Западного Мидленда и гранта Британского общества специалистов в области заболеваний почек. Она активно занималась исследованиями, а ее клинические интересы сосредоточены в области трансплантации почек. Ее исследовательская деятельность осуществляется в области изучении воздействия питания, состава тела и физической силы на клинические исходы и качество жизни людей, прошедших процедуру трансплантации почки. В качестве исследователя она получила множество наград, выступала с многочисленными презентациями и являлась приглашенным лектором в области академической и клинической экспертизы на национальных и международных конференциях. Помимо постоянных публикаций в авторитетных журналах, доктор Чэн является автором глав в книгах и работы «Практические доказательства в системе знаний о питании» в области питания при заболеваниях почек. Она является членом редакционной коллегии «Журнала о питании при заболеваниях почек». Она также выступает в качестве активного члена группы экспертов, принимающей решения об исследовательских грантах в фонде «Кидни Ресерч ЮК» (Kidney Research UK) и в Британском обществе специалистов в области заболеваний почек. В настоящее время она продолжает выполнять важную роль в качестве консультанта-эксперта Консультативного центра в области заболеваний почек Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE).

Раскрытие финансовой информации: доктор Чан заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

**Лилиан Куппари (Lilian Cuppari), PhD
(Председатель)**

Доктор Куппари является диетологом, получившим степень магистра в области питания и докторскую степень в Федеральном университете Сан-Паулу, Бразилия. В настоящее время она является доцентом кафедры медицины/отделения нефрологии Федерального университета Сан-Паулу и куратором в области питания в отделении заболеваний почек больницы, специализирующей в лечении заболеваний почек, Фонда Освальдо Рамоса в Сан-Паулу, где она руководит исследованиями и группой по клинической практике в области питания и заболеваний почек. Она является консультантом программы по бакалавриату по питанию и нефрологии Федерального университета Сан-Паулу. Ее многочисленные работы в области питания и ХБП опубликованы в виде журнальных статей, книг и глав в книгах. Она выступала в качестве члена редакционной коллегии *«Журнала о питании при заболеваниях почек»*. Она также выступала на различных национальных и международных конференциях в качестве приглашенного докладчика.

Раскрытие финансовой информации: доктор Куппари заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

Денис Фук (Denis Fouque), MD, PhD

Доктор Фук является профессором в области нефрологии в университете Лиона имени Клода Бернара и заведующим нефрологическим отделением больницы Lyon Sud в Лионе, Франция. Ранее он являлся вице-президентом по исследовательской деятельности (вопросам здравоохранения) в университете Лиона имени Клода Бернара, крупнейшем высшем медицинском учебном заведении во Франции. Доктор Фук опубликовал 360 статей, включая обзоры и мета-анализы, а также 21 главу в книгах, среди которых 2 главы в книге *«Почка. Руководство Бреннера и Ректора»*, 2012 и 2015 гг. Его текущий индекс Хирша составляет 64, а количество цитирований – 18500. Области исследований включают в себя питание и метаболизм при ХБП и диализе. Доктор Фук также прошел обучение в области доказательной медицины, основав группу по исследованию заболеваний почек в рамках «Кокрейновского сотрудничества». Доктор Фук являлся президентом ISRNM, соредактором *«Журнала о питании при заболеваниях почек»*, председателем во время разработки «Руководства по питанию» ERA-EDTA и заместителем председателя Европейской группы по передовому опыту в области заболеваний почек ERA-EDTA вплоть до 2017 года. В прошлом он также был председателем Европейской рабочей группы ERA-EDTA по питанию, а в настоящее время является

главным редактором журнала *«Нефрология, диализ и трансплантация»*.

Раскрытие финансовой информации: доктор Фук получал гонорары, оплату командировочных расходов и оплату за лекции от компаний «Санофи» (Sanofi), «Лилли» (Lilly), «Вифор» (Vifor) и «Фрезениус Каби» (Fresenius Kabi).

Аллон Н. Фридман (Allon N. Friedman), MD

Доктор Фридман является адъюнкт-профессором медицины в медицинской школе Индианского университета в Индианаполисе и медицинским директором подведомственного отделения диализа. До поступления в Индианский университет доктор Фридман проходил стажировку в Университете Тафтса и Исследовательском центре питания человека Министерства сельского хозяйства США в Бостоне. Доктор Фридман опубликовал десятки статей, редакционных колонок и глав в книгах по темам, относящимся к взаимосвязи между питанием и заболеваниями почек, и получал грантовое финансирование от Национальных институтов здравоохранения, Национального почечного фонда и других организаций. Он является членом редакционной коллегии журналов *«Питание при заболеваниях почек»* и *«Новые горизонты нефрологии»* и занимал руководящую должность в Американском обществе нефрологов и Американской ассоциации пациентов с заболеваниями почек. В настоящее время он является членом совета ISRNM.

Раскрытие финансовой информации: доктор Фридман является членом научно-консультативного совета «ГИ Дайнэмикс» (GI Dynamics).

Сана Гэддар (Sana Ghaddar), PhD, RDN, RN

Доктор Гэддар некоторое время назад присоединилась к «Лэндмарк Хэлс Кеа» (Landmark Health Care) в качестве старшей медицинской сестры. Ранее она осуществляла деятельность в качестве диетолога в области заболеваний почек и менеджера клиники в «ДаВитаХэлс Кеа» (DaVita Health Care). Она обладает более чем 22-летним опытом работы в области почечной и клинической диетологии. Доктор Гэддар более 15-ти лет преподавала в двух частных университетах и являлась научным руководителем нескольких аспирантов. Она работала в комитете по разработке рекомендаций KDOQI в области анемии. Она является автором нескольких публикаций в рецензируемых журналах, также она являлась членом редакционной коллегии и рецензентом нескольких рецензируемых журналов, включая *«Журнал о питании при заболеваниях почек»* и *«Архивы клинической*

нефрологии». Доктор Гэддар является автором главы 3-его издания руководства «Питание при заболеваниях почек» (в настоящее время данное руководство находится на этапе окончательного рецензирования). Она выступала приглашенным докладчиком на многочисленных национальных и международных профессиональных заседаниях и конференциях. Доктор Гэддар проявляет особый интерес к вопросам питания и метаболизма при ХБН, а также к консультационной деятельности в области когнитивного поведения в целях улучшения результатов лечения пациентов.

Раскрытие финансовой информации: доктор Гэддар заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

Д. Джорди Голдштейн-Фукс (D. Jordi Goldstein-Fuchs), DSc, APRN, NP-C, RD

Доктор Голдштейн-Фукс является медицинской сестрой в области нефрологии и специалистом по питанию при заболеваниях почек в детском нефрологическом отделении больницы Люсиль Паккард в Стэнфорде. Она работала со взрослыми на всех стадиях развития заболевания почек, а некоторое время назад расширила свою область деятельности и включила в нее детскую нефрологию. Доктор Голдштейн-Фукс занимается как фундаментальными, так и клиническими исследованиями и активно публикует работы по питанию и метаболизму при заболеваниях почек. Она является почетным редактором «Журнала о питании при заболеваниях почек», занимая должность соредактора в течение 15 лет. Она осуществляла деятельность в комитетах KDOQI по проблемам сердечно-сосудистой системы и диабету, а также является членом Национального почечного фонда.

Раскрытие финансовой информации: доктор Голдштейн-Фукс заявляет об отсутствии финансовых отношений/финансовых интересов.

Т. Альп Икизлер (T. Alp Ikizler), MD, FASN (Председатель)

Доктор Икизлер является директором отделения нефрологии и гипертензии и профессором медицины медицинской школы Университета Вандербильта (VUSM) в Нэшвилле, штат Теннесси. Он также заведует кафедрой сосудистой биологии имени Кэтрин Маклафлин Хаким. Он является членом Американского общества клинических исследований, Ассоциации американских врачей и Совета директоров Федерации американских обществ по экспериментальной биологии. Он проявляет значительный научный

и клинический интерес к вопросам питания и метаболизма при острых и хронических заболеваниях. В качестве клинического исследователя, специализирующегося на механизмах развития болезни и результатах лечения по оценке пациентов, он является главным специалистом в ряде текущих исследований, направленных на улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов, находящихся на ранних стадиях заболеваний почек, пациентов, находящихся на поддерживающем диализе, и пациентов с острым поражением почек. В настоящее время он является заместителем редактора журнала «Кидни Интернейшнл» (Kidney International), а также являлся президентом ISRNM с 2010 по 2012 год и Национального почечного фонда в Среднем Теннесси с 2002 по 2004 год, заместителем редактора «Журнала Американского общества нефрологов» с 2006 по 2012 год, руководителем программы магистратуры по клиническим исследованиям в VUSM с 2005 по 2017 год, а также членом и председателем комитета по подготовке тестов в области нефрологии Американского совета по сертификации врачей-терапевтов с 2008 по 2018 год. Он является лауреатом премии имени Джоэла Коппле Национального почечного фонда, премии ISRNM имени Томаса Аддиса и награды VUSM «За отличие в наставнической деятельности в отношении ученых, занимающихся междисциплинарными научными исследованиями». Он опубликовал более 250 оригинальных статей, 50 редакционных колонок и 20 глав в книгах. Он является соредактором «Справочника по питанию при заболеваниях почек» (7-е изд.) и книги «Хроническая почечная недостаточность, диализ и трансплантация» (4-е изд.).

Раскрытие финансовой информации: доктор Икизлер является консультантом и получал гонорары за свою консультационную деятельность от компаний «Эбботт Ренал Кэр» (Abbott Renal Care), «Фрезениус Каби» (Fresenius Kabi), «Нестле» (Nestle) и «Реата» (Reata). Он является заместителем редактора журнала «Кидни Интернейшнл» и получает гонорары за свою деятельность.

Джордж А. Кайзен (George A. Kaysen), MD, PhD

Доктор Кайзен является заслуженным профессором медицины, биохимии и молекулярной медицины медицинской школы Калифорнийского университета (UC) в Дэвисе. В течение 23 лет он являлся руководителем отделения нефрологии Калифорнийского университета в Дэвисе и исполнял обязанности заведующего кафедрой биохимии и молекулярной медицины в течение 6 лет. Он также занимал должность главного нефролога медицинского центра Департамента по делам ветеранов и должность заместителя начальника исследовательского отдела данного учреждения. Он являлся председателем ISRNM. Он по-прежнему активно занимается

исследованиями и терапией в условиях стационара. Его научные интересы относятся к взаимосвязи между воспалительными процессами и питанием, исходам сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний и регуляции структуры и функции липопротеинов у пациентов и подопытных животных с ХБН и/или протеинурией, а также к регуляции метаболизма альбумина и транскрипции генов и контролю концентрации в сыворотке крови иных положительных и отрицательных острофазных белков как у пациентов с ХПН, так и с нефротической протеинурией. Он получил степень доктора медицины и доктора философии в медицинском колледже имени Альберта Эйнштейна в Бронксе, штат Нью-Йорк.

Раскрытие финансовой информации: доктор Кайзен заявляет об отсутствии значимых конфликтов интересов и информации, подлежащей раскрытию.

Джоэл Д. Коппле (Joel D. Kopple), MD

Доктор Коппле является заслуженным профессором медицины и общественного здравоохранения медицинской школы Дэвида Геффена при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе (UCLA) и Школы общественного здравоохранения при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе. В период с 1982 по 2007 год он осуществлял деятельность в качестве руководителя отделения нефрологии и гипертензии в медицинском центре Harbor-UCLA. Исследования доктора Коппле сосредоточены на метаболизме аминокислот и белков, нарушениях питания и обмена веществ и их терапии, особенно при заболеваниях почек и почечной недостаточности. Он является автором или соавтором нескольких сотен рецензируемых рукописей, заказных статей и глав в книгах. Он является редактором многих трудов и сборников статей, а также редактором учебника под названием «*Питание при заболеваниях почек*». Он участвовал в создании ISRNM, Международной федерации почечных фондов и Всемирного дня почки, а также был президентом Национального почечного фонда, Американского общества парентерального и энтерального питания и других профессиональных и научных обществ. Доктор Коппле является членом Американской коллегии врачей, Американского общества клинического питания, Американского общества нефрологов и Национального почечного фонда. Обладатель множества наград.

Раскрытие финансовой информации: в последние годы доктор Коппле выступал в качестве консультанта в компаниях «Нефросьютикалс» (Nephroceuticals) и «Доктор Скар» (Dr. Schar) и по-

лучал гранты от компаний «Шир Фармасьютикалс» (Shire Pharmaceuticals) и «Аффикс Хелс» (Affix Health).

Даниэл Тета (Daniel Teta), MD, PhD

Доктор Тета является профессором нефрологии в Лозаннском университете и руководителем многопрофильного нефрологического отделения больницы Hôpital du Valais в Сьоне, Швейцария. Доктор Тета является автором 116 статей, в том числе обзорных статей и описаний клинических случаев, а также 4 глав в книгах. Интересующие его области исследований включают в себя адипоцитокينات при заболеваниях почек, питание и метаболизм при заболеваниях почек. Он прочитал более 150 лекций на национальных и международных заседаниях/конгрессах. Доктор Тета является содиректором курса «Общая диетотерапия при заболеваниях почек», международного специализированного курса для специалистов в области заболеваний почек, посвященного специализированному питанию. Он является членом образовательного комитета Международного общества питания при болезнях почек и метаболизма (ISRNM). Прочие важные обязанности доктора Тета включают в себя должность редактора работ в области питания в журнале «*Нефрология, диализ, трансплантация*» и должность заместителя председателя «Европейской группы по питанию» Европейской ассоциации специалистов в области заболеваний почек.

Раскрытие финансовой информации: доктор Тета заявляет об отсутствии значимой финансовой информации/финансовых интересов.

Анджела Йи-Мун Ванг (Angela Yee-Moon Wang), MD, PhD, FRCP

Доктор Ванг окончила Университет Нового Южного Уэльса в Сиднее, Австралия и является почетным адъюнкт-профессором, консультантом больницы Королевы Марии Университета Гонконга в Гонконге. Она стала лауреатом премии имени Джоэла Коппле от Национального почечного фонда в 2018 году, премии Джона Ф. Махера от Международного общества перитонеального диализа (ISPD) в 2006 году и премии за выездную лекторскую деятельность Азиатско-Тихоокеанской федерации клинической биохимии в 2012 году. В настоящее время она является президентом ISRNM и членом Совета ISPD. Она также является членом регионального совета по Северной и Восточной Азии Международного общества нефрологов (ISN), членом комитета основной группы по содействию проведению клинических исследований ISN и членом исполни-

тельного комитета «Инициативы по стандартизированным результатам в области нефрологии» (SONG), руководящим членом SONG в отношении перитонеального диализа и SONG в отношении сердечно-сосудистых заболеваний при гемодиализе. Она была членом исполнительного комитета программы «Инициатива по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек» (KDIGO; 2015-2017 гг.). Она является членом рабочей группы по разработке «Клинических практических Рекомендаций Национального почечного фонда в области питания при хронической почечной недостаточности» (2015-2019 гг.) и «Практических рекомендаций ISPD в отношении высококачественного целенаправленного перитонеального диализа» (2017-2019 гг.). Она возглавляла группу подготовки «Руководства ISPD в области сердечно-сосудистой системы и метаболизма у взрослых пациентов» (2012-2015 гг.) и является председателем подкомитета ISPD по изучению результатов и клинических подходов к проведению перитонеального диализа (PDOPPS). Она была основным участником при подготовке первого руководства KDIGO о синдроме минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (CKD-MBD) (2007-2009 гг.) и являлась сопредседателем первого саммита по внедрению рекомендаций KDIGO CKD-MBD в Азии в 2018 году.

В настоящее время она осуществляет деятельность в редакционных советах «Журнала Американского общества нефрологов», «Кидни Интернейшнл» (Kidney International), «Клинического журнала Американского общества нефрологов», журнала «Нефрология, диализ и трансплантация» (редактор раздела о сердечно-сосудистых заболеваниях), «Американского журнала нефрологии», журнала «Клиническая практика. Nephron» (заместитель редактора), «Европейском медицинском журнале по нефрологии» (главный редактор), «Заместительная почечная терапия» (заместитель редактора), «Журнала о питании при заболеваниях почек», «Журнала о диабете», журнала «Методы очистки крови и лечение почек» и др. Ранее она являлась заместителем редактора «Американского журнала о заболеваниях почек» и международным редактором «Клинического журнала Американского общества нефрологов». Она опубликовала более 150 оригинальных статей и 10 глав в книгах, а также прочитала более 100 докладов на международных и региональных мероприятиях. Ее основные научные интересы связаны с сердечно-сосудистыми, метаболическими и нутриционными осложнениями при ХБН и диализе.

Раскрытие финансовой информации: доктор Ван получала гонорары за выступления с докладами от компаний «Санофи Ренал» (Sanofi Renal) и «Фрезениус Каби» (Fresenius Kabi). Она получала гранты на проведение исследований от «Санофи Ренал» (Sanofi Renal) и «Бакстер Хэлскэр Корпорейшн» (Baxter Healthcare Corporation).

Группа по сбору и анализу доказательств

Мэри Розга (Mary Rozga), PhD, PDN

Доктор Розга является ученым-исследователем в области питания в Центре анализа фактических данных Академии питания и диетологии. В данном учреждении она осуществляет деятельность в качестве методиста по систематическому обзору и составлению рекомендаций, а также взаимодействует с опытными практикующими специалистами, исследователями и защитниками интересов пациентов касательно широкого круга вопросов в области питания в целях предоставления научно обоснованной информации диетологам. До получения данной должности доктор Розга работала в университетской среде, обращая особое внимание на исследования в области грудного вскармливания, а также предоставляла консультации по грудному вскармливанию малообеспеченным женщинам в амбулаторных условиях. Она являлась доцентом в Государственном университете Боулинг-Грин, где она подготовила магистерский курс по экологическому питанию. Доктор Розга публиковала результаты основных и дополнительных исследований в рецензируемых журналах, таких как «Журнал Академии питания и диетологии», «Общественное питание» и «Журнал о здоровье матери и ребенка». Доктор Розга получила степень бакалавра в области диетологии в Центральном Мичиганском университете, степень магистра в области исследований питания в Университете Бастира и научную степень в области питания в Университете штата Мичиган, где она также прошла стажировку по программе диетологии.

Раскрытие финансовой информации: доктор Розга заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

Дипа Ханду (Deepa Handu), PhD

Доктор Ханду является старшим директором по научным исследованиям Библиотеки по анализу доказательств (EAL) Академии питания и диетологии. Она обладает методологическими знаниями в области проведения систематических обзоров и количественного анализа в области питания. Занимая должность в Академии питания и диетологии, она руководила разработкой ряда систематических обзоров и руководств по клинической практике, а также проводила исследования по совершенствованию научно-обоснованных методов EAL. Доктор Ханду ранее осуществляла деятельность в качестве руководителя программы интернатуры по диетологии в больнице для ветеранов имени Эдварда Хайнсамладшего, руководителя магистерской программы в области питания и здорового образа жизни в Бенедиктинском университете, а также являлась практикующим доцентом в Университете Лойолы. На-

учные интересы доктора Ханду относятся к области доказательных методов/методологии исследований, общественного питания, распространенности избыточного веса среди молодых людей и риска ожирения, а также диабета. Ее работы были опубликованы в рецензируемых журналах, она также выпустила книгу по методологии исследований и выступала с многочисленными профессиональными презентациями на местном, региональном и национальном уровнях. Доктор Ханду получила докторскую степень в области питания человека в Университете штата Мичиган.

Раскрытие финансовой информации: доктор Ханду заявляет об отсутствии значимых финансовых отношений/финансовых интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительный файл 1 (PDF) на сайте журнала American Journal of Kidney Diseases:

<https://www.ajkd.org/cms/10.1053/j.ajkd.2020.05.006/attachment/d446e971-0897-4548-bacb-bd61e3b060f1/mmc1.pdf>

Сводные таблицы с доказательной базой

Рекомендация №1: Оценка

Таблица S1. Технические устройства и антропометрические показатели, используемые для измерения состава тела

Таблица S2. Лабораторные показатели состава тела

Таблица S3. Сила сжатия кисти

Таблица S4. Методы оценки потребностей в энергии

Таблица S5. Комплексные индексы, используемые для оценки нутритивного статуса у пациентов с ХБП

Таблица S6. Инструменты/методы, используемые для оценки потребления белков и калорий

Рекомендация №2: Нутритивная терапия

Таблица S7. Нутритивная терапия

Рекомендация №3: Потребление белка и энергии

Таблица S8. Ограничение потребления белка (Ограничение белка + кетоаналоги аминокислот; Ограничение только потребления белка)

Таблица S9. Тип белка при ХБП.

Таблица S10. Модели питания (Фрукты и овощи; Средиземноморская диета)

Рекомендация №4: Нутритивная поддержка

Таблица S11. Нутритивная поддержка – Пероральное, энтеральное и парентеральное питание

Таблица S12. Нутритивная поддержка через диализат

Таблица S13. Длинноцепочечные омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Рекомендация №5: Микронутриенты

Таблица S14. Фолиевая кислота (в комбинации с витаминами В или без)

Таблица S15. Тиамин в комбинации с витамином В6

Таблица S16. Витамин В12

Таблица S17. Витамин С

Таблица S18. Витамин D

Таблица S19. Витамин E

Таблица S20. Витамин К

Таблица S21. Селен

Таблица S22. Цинк

Рекомендация №6: Электролиты

Таблица S23. Кислотно-щелочной баланс

Таблица S24. Кальций

Таблица S25. Магний

Таблица S26. Фосфор

Таблица S27. Калий

Таблица S28. Натрий

ЛИТЕРАТУРА

1. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al, eds. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011:4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209546/>. Accessed May 24, 2020.
2. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-157.
3. GRADE Workgroup; Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. 2013. <https://gradepro.org/4.04.html>. Accessed May 24, 2020.
4. Carrero JJ, Avesani CM. Pros and cons of body mass index as a nutritional and risk assessment tool in dialysis patients. *Semin Dial.* 2015;28(1):48-58.
5. Chumlea WC, Dwyer JT, Han H, Kelly MP. Nutritional assessment in chronic kidney disease. In: Byham-Gray LD, Chertow GM, Burrowes JD, eds. Nutrition in Kidney Disease. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:49-118.
6. Donadio C, Halim AB, Caprio F, Grassi G, Khedr B, Mazzantini M. Single- and multi-frequency bioelectrical impedance analyses to analyse body composition in maintenance haemodialysis patients: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *Physiol Meas.* 2008;29(6 suppl 43):S517-S524.
7. Furstenberg A, Davenport A. Comparison of multi-frequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy x-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1):123-129.
8. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, et al. Influence of fluid status on techniques used to assess body composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2003;23(2):184-190.
9. Rigalleau V, Lasseur C, Chauveau P, et al. Body composition in diabetic subjects with chronic kidney disease: interest of bioimpedance analysis, and anthropometry. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(6):409-413.
10. Abad S, Sotomayor G, Vega A, et al. The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia.* 2011;31(6):670-676.
11. Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clin Nutr scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3812-3817.
12. Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M, Strausova Z, Boldizsar J. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. *J Ren Nutr.* 2014;24(3):172-176.
13. Cheng CH, Chen MY, Lee YJ, et al. Assessment of nutritional status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a comparison of bioelectric impedance and conventional methods. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2000;63(10):758-764.
14. Mancini A, Grandaliano G, Magarelli P, Allegretti A. Nutritional status in hemodialysis patients and bioimpedance vector analysis. *J Ren Nutr.* 2003;13(3):199-204.
15. Ohashi Y, Otani T, Tai R, Tanaka Y, Sakai K, Aikawa A. Assessment of body composition using dry mass index and ratio of total body water to estimated volume based on bioelectrical impedance analysis in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(1):28-36.
16. Rodrigues NC, Sala PC, Horie LM, et al. Bioelectrical impedance analysis and skinfold thickness sum in assessing body fat mass of renal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(4):409-415.
17. Nakao T, Kanazawa Y, Nagaoka Y, et al. Body protein index based on bioelectrical impedance analysis is a useful new marker assessing nutritional status: applications to patients with chronic renal failure on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol.* 2007;155: 18-28.
18. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, et al. Assessment of body composition by dual energy x-ray absorptiometry, skinfold thickness and creatinine kinetics in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2289-2295.
19. Bross R, Chandramohan G, Kovessy CP, et al. Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(5):885-896.
20. Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M, Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy x-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):101-105.
21. Woodrow G, Oldroyd B, Smith MA, Turney JH. Measurement of body composition in chronic renal failure: comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance with dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50(5):295-301.
22. Araujo IC, Kamimura MA, Draibe SA, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):27-35.
23. Aatif T, Hassani K, Alayoud A, et al. Parameters to assess nutritional status in a Moroccan hemodialysis cohort. *Arab J Nephrol Transplant.* 2013;6(2):89-97.
24. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(7):1732-1738.
25. Kamimura MA, Jose Dos Santos NS, Avesani CM, Fernandes Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(2):195-199.
26. Oe B, de Fijter CW, Oe PL, Stevens P, de Vries PM. Four-site skinfold anthropometry (FSA) versus body impedance analysis (BIA) in assessing nutritional status of patients on maintenance hemodialysis: which method is to be preferred in routine patient care? *Clin Nephrol.* 1998;49(3):180-185.

27. Stall SH, Ginsberg NS, DeVita MV, et al. Comparison of five body-composition methods in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):125-130.
28. Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index (ht^2/R) significant in predicting total body water? *Am J Clin Nutr.* 1992;56(5):835-838.
29. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47(1):7-14.
30. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* 1986;60(4):1327-1332.
31. Steinkamp RC, Cohen NL, Siri WE, Sargent TW, Walsh HE. Measures of body fat and related factors in normal adults. I. Intro-duction and methodology. *J Chronic Dis.* 1965;18:1279-1291.
32. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32: 77-97.
33. Kaizu Y, Ohkawa S, Kumagai H. Muscle mass index in haemodialysis patients: a comparison of indices obtained by routine clinical examinations. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):442-448.
34. de Roij van Zijdewijn CL, ter Wee PM, Chapdelaine I, et al. A comparison of 8 nutrition-related tests to predict mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(5):412-419.
35. Walther CP, Carter CW, Low CL, et al. Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):771-776.
36. Borovnicar DJ, Wong KC, Kerr PG, et al. Total body protein status assessed by different estimates of fat-free mass in adult peritoneal dialysis patients. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50(9):607-616.
37. Szeto CC, Kong J, Wu AK, Wong TY, Wang AY, Li PK. The role of lean body mass as a nutritional index in Chinese peritoneal dialysis patients-comparison of creatinine kinetics method and anthropometric method. *Perit Dial Int.* 2000;20(6):708-714.
38. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CAN-USA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(2):198-207.
39. Bazanelli AP, Kamimura MA, Manfredi SR, Draibe SA, Cuppari L. Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):790-795.
40. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):562-568.
41. Badve SV, Paul SK, Klein K, et al. The association between body mass index and mortality in incident dialysis patients. *PLoS One.* 2014;9(12):e114897.
42. Chazot C, Gassia JP, Di Benedetto A, Cesare S, Ponce P, Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in Southern European haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2871-2876.
43. Hanks LJ, Tanner RM, Muntner P, et al. Metabolic subtypes and risk of mortality in normal weight, overweight, and obese individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(12):2064-2071.
44. Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ, et al. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):280-288.
45. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3): 489-500.
46. Kim YK, Kim SH, Kim HW, et al. The association between body mass index and mortality on peritoneal dialysis: a prospective cohort study. *Perit Dial Int.* 2014;34(4):383-389.
47. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(12):2386-2394.
48. Leinig C, Pecoits-Filho R, Nascimento MM, Goncalves S, Riella MC, Martins C. Association between body mass index and body fat in chronic kidney disease stages 3 to 5, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2008;18(5):424-429.
49. Lieveense H, Kalantar-Zadeh K, Lukowsky LR, et al. Relationship of body size and initial dialysis modality on subsequent transplantation, mortality and weight gain of ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3631-3638.
50. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Body mass index and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):404-411.
51. Mathew S, Abraham G, Vijayan M, et al. Body composition monitoring and nutrition in maintenance hemodialysis and CAPD patients-a multicenter longitudinal study. *Ren Fail.* 2015;37(1):66-72.
52. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patientpopulations. *JAm Soc Nephrol.* 2003;14(11):2894-2901.
53. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant.* 2011;11(4): 725-736.
54. Wiesholzer M, Harm F, Schuster K, et al. Initial body mass indexes have contrary effects on change in body weight and mortality of patients on maintenance hemodialysis treatment. *J Ren Nutr.* 2003;13(3):174-185.
55. Yen TH, Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu CW. Association between body mass and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010;14(4):400-408.
56. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al. Nutritional and

inflammatory status of hemodialysis patients in relation to their body mass index. *J Ren Nutr.* 2009;19(3):238-247.

57. Kadiri Mel M, Nechba RB, Oualim Z. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(4):695-704.

58. Kahraman S, Yilmaz R, Akinci D, et al. U-Shaped association of body mass index with inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005;15(4):377-386.

59. Steiber A, Leon JB, Secker D, et al. Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr.* 2007;17(5):336-342.

60. Visser R, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Reliability of the 7-point subjective global assessment scale in assessing nutritional status of dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1999;15:222-225.

61. Doshi M, Streja E, Rhee CM, et al. Examining the robustness of the obesity paradox in maintenance hemodialysis patients: a marginal structural model analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(8):1310-1319.

62. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Racial and ethnic differences in the association of body mass index and survival in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4): 574-582.

63. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, et al. Association of body mass index with mortality in peritoneal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Perit Dial Int.* 2016;36(3):315-325.

64. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, et al. Association of body mass index with clinical outcomes in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med.* 2015;6(1):37-49.

65. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;40(4):315-324.

66. Hamwi G. Changing dietary concepts in diabetes mellitus. In: Danowski T, ed. *Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment.* Vol 1. New York, NY: American Diabetes Association; 1964: 73-78.

67. KDOQI Work Group. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6 suppl 2):S1-S140.

68. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;56(3):1136-1148.

69. Karkeck J. Adjusted body weight for obesity. In: American Dietetic Association Renal Practice Group Newsletter. 1984;3(6).

70. McCann L, ed. *Pocket Guide to Nutrition Assessment of the Patient With Chronic Kidney Disease.* 5th ed. New York, NY: National Kidney Foundation Council on Renal Nutrition; 2015.

71. Byham-Gray L, Stover J, Wiesen K, eds. *A Clinical Guide for the Nutrition Care of Kidney Disease.* 2nd ed. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2013.

72. Campbell KL, MacLaughlin HL. Unintentional weight loss is an independent predictor of mortality in a hemodialysis population. *J Ren Nutr.* 2010;20(6):414-418.

73. Jones CH, Akbani H, Croft DC, Worth DP. The relationship between serum albumin and hydration status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2002;12(4):209-212.

74. Malgorzewicz S, Debska-Slizien A, Rutkowski B, Lysiak-Szydłowska W. Serum concentration of amino acids versus nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2008;18(2): 239-247.

75. Molino A, Heymsfield SB, Zhu F, et al. Prealbumin is associated with visceral fat mass in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2013;23(6):406-410.

76. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, et al. Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. *Clin Transplant.* 2010;24(4):481-487.

77. Gurreebun F, Hartley GH, Brown AL, Ward MC, Goodship TH. Nutritional screening in patients on hemodialysis: is subjective global assessment an appropriate tool? *J Ren Nutr.* 2007;17(2):114-117.

78. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(2):176-183.

79. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):787-793.

80. Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC, Martin LC, Barretti P. Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 81

81. DiSilvestro RA, Blostein-Fujii A. Moderate zinc deficiency in rats enhances lipoprotein oxidation in vitro. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(4):739-742.

82. de Araujo Antunes A, Vannini FD, Martin LC, et al. Inflammation and overweight in peritoneal dialysis: is there an association? *Ren Fail.* 2009;31(7):549-554.

83. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10): 1720-1728.

84. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, et al. Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):102-111.

85. Cigarran S, Pousa M, Castro MJ, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2013;23(5):e89-e95.

86. Wing MR, Yang W, Teal V, et al. Race modifies the association between adiposity and inflammation in patients with chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(5):1359-1366.

87. Harty JC, Boulton H, Curwell J, et al. The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. *Kidney Int.* 1994;45(1):103-109.

88. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(10):1094-1098.

89. Amparo FC, Cordeiro AC, Carrero JJ, et al. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(4):283-287.

90. Hasheminejad N, Namdari M, Mahmoodi MR, Bah-rampour A, Azmandian J. Association of handgrip strength with malnutritioninflammation score as an assessment of nutritional status in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10(1):30-35.
91. Silva LF, Matos CM, Lopes GB, et al. Handgrip strength as a simple indicator of possible malnutrition and inflammation in men and women on maintenance hemodi-lysis. *J Ren Nutr.* 2011;21(3):235-245.
92. Gundmi S, Maiya AG, Bhat AK, Ravishankar N, Hande MH, Rajagopal KV. Hand dysfunction in type 2 dia-betes mellitus: sys-tematic review with meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018;61(2):99-104.
93. Byham-Gray L, Parrott JS, Ho WY, Sundell MB, Iki-zler TA. Development of a predictive energy equation for maintenance he-modialysis patients: a pilot study. *J Ren Nutr.* 2014;24(1):32-41.
94. Dias Rodrigues JC, Lamarca F, Lacroix de Oliveira C, Cuppari L, Louren^o RA, Avesani CM. Agreement between prediction equations and indirect calorimetry to estimate resting energy expenditure in elderly patients on hemodi-lysis. *e-SPEN J.* 2014;9(2):e91-e96.
95. Kamimura MA, Avesani CM, Bazanelli AP, Baria F, Draibe SA, Cuppari L. Are prediction equations reliable for estimating resting energy expenditure in chronic kidney dis-ease patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):544-550.
96. Lee SW, Kim HJ, Kwon HK, Son SM, Song JH, Kim MJ. Agreements between indirect calorimetry and predic-tion equations of resting energy expenditure in end-stage renal disease patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Yonsei Med J.* 2008;49(2):255-264.
97. Neyra R, Chen KY, Sun M, Shyr Y, Hakim RM, Iki-zler TA. Increased resting energy expenditure in patients with endstage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1): 36-42.
98. Vilar E, Machado A, Garrett A, Kozarski R, Wellsted D, Farrington K. Disease-specific predictive formulas for energy expenditure in the dialysis population. *J Ren Nutr.* 2014;24(4):243-251.
99. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, et al. Compari-son analysis of nutritional scores for serial monitoring of nutritional status in hemo-dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):443-451.
100. Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, et al. Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: a two-year prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3): 328-332.
101. Lawson CS, Campbell KL, Dimakopoulos I, Dock-rell ME. Assessing the validity and reliability of the MUST and MST nutrition screening tools in renal inpatients. *J Ren Nutr.* 2012;22(5): 499-506.
102. Afsar B, Sezer S, Arat Z, Tatal E, Ozdemir FN, Haberal M. Reliability of mini nutritional assessment in he-modialysis compared with subjective global assessment. *J Ren Nutr.* 2006;16(3):277-282.
103. Santin FG, Bigogno FG, Dias Rodrigues JC, Cup-pari L, Avesani CM. Concurrent and predictive validity of composite methods to assess nutritional status in older adults on hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2016;26(1):18-25.
104. Erdogan E, Tatal E, Uyar ME, et al. Reliability of bioelectrical impedance analysis in the evaluation of the nutritional status of he-modialysis patients - a compari-son with Mini Nutritional Assessment. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3485-3488.
105. Campbell KL, Bauer JD, Ikehiro A, Johnson DW. Role of nutrition impact symptoms in predicting nutritional status and clinical outcome in hemodialysis patients: a po-tential screening tool. *J Ren Nutr.* 2013;23(4):302-307.
106. Bennett PN, Breugelmans L, Meade A, Parkhurst D. A simple nutrition screening tool for hemodialysis nurses. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):59-62.
107. Xia YA, Healy A, Kruger R. Developing and vali-dating a renal nutrition screening tool to effectively iden-tify undernutrition risk among renal inpatients. *J Ren Nutr.* 2016;26(5):299-307.
108. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, et al. A simple proteinenergy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2014;24(6):395-400.
109. Jones CH, Wolfenden RC, Wells LM. Is subjective global assessment a reliable measure of nutritional status in hemodialysis? *J Ren Nutr.* 2004;14(1):26-30.
110. Perez Vogt B, Costa Teixeira Caramori J. Are nutri-tional composed scoring systems and protein-energy wasting score associated with mortality in maintenance hemodialysis patients? *J Ren Nutr.* 2016;26(3):183-189.
111. Tapiawala S, Vora H, Patel Z, Badve S, Shah B. Sub-jective global assessment of nutritional status of patients with chronic renal insufficiency and end stage renal disease on dialysis. *J Assoc Physicians India.* 2006;54:923-926.
112. Garagarza C, Joao-Matias P, Sousa-Guerreiro C, et al. Nutritional status and overhydration: can bioimpedance spectroscopy be useful in haemodialysis patients? *Nefrologia.* 2013;33(5): 667-674.
113. Passadakis P, Sud K, Dutta A, et al. Bioelectrical impedance analysis in the evaluation of the nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 1999;15:147-152.
114. Hou Y, Li X, Hong D, et al. Comparison of dif-ferent assessments for evaluating malnutrition in Chinese patients with endstage renal disease with maintenance he-modialysis. *Nutr Res.* 2012;32(4):266-271.
115. Chen KH, Wu CH, Hsu CW, et al. Protein nutri-tion index as a function of patient survival rate in peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(3):174-180.
116. Blumberg Benyamini S, Katzir Z, Biro A, et al. Nu-trition assessment and risk prediction in dialysis patients-a new integrative score. *J Ren Nutr.* 2014;24(6):401-410.
117. Silva DA, Petroski EL, Peres MA. Accuracy and measures of association of anthropometric indexes of obesity to identify the presence of hypertension in adults: a population-based study in Southern Brazil. *Eur J Nutr.* 2013;52(1):237-246.
118. Avesani CM, Kamimura MA, Draibe SA, Cuppari L. Is energy intake underestimated in nondialyzed chronic kidney disease patients? *J Ren Nutr.* 2005;15(1):159-165.

119. Bazanelli AP, Kamimura MA, Vassalai P, Draibe SA, Cuppari L. Underreporting of energy intake in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010;20(4):263-269.
120. Griffiths A, Russell L, Breslin M, Russell G, Davies S. A comparison of two methods of dietary assessment in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 1999;9(1):26-31.
121. Kai H, Doi M, Okada M, et al. Evaluation of the validity of a novel CKD assessment checklist used in the Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan Study. *J Ren Nutr.* 2016;26(5): 334-340.
122. Kloppenburg WD, Stegeman CA, de Jong PE, Huisman RM. Anthropometry-based equations overestimate the urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;59(3):1165-1174.
123. Laxton JC, Harrison SP, Shaw AB. Assessment of protein intake in early progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(1):17-20.
124. Shapiro BB, Bross R, Morrison G, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Self-reported interview-assisted diet records underreport energy intake in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(4):357-363.
125. Delgado C, Ward P, Chertow GM, et al. Calibration of the brief food frequency questionnaire among patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2014;24(3):151-156.e151.
126. Lorenzo V, de Bonis E, Rufino M, et al. Caloric rather than protein deficiency predominates in stable chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(10): 1885-1889.
127. Virga G, Viglino G, Gandolfo C, Alois E, Cavalli PL. Normalization of protein equivalent of nitrogen appearance and dialytic adequacy in CAPD. *Perit Dial Int.* 1996;16(suppl 1):S185-S189.
128. American Diabetes Association. Choose Your Foods: Food Lists for Weight Management. 1st ed. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2014.
129. Campbell KL, Ash S, Davies PS, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):748-758.
130. Howden EJ, Leano R, Petchey W, Coombes JS, Isbel NM, Marwick TH. Effects of exercise and lifestyle intervention on car-diovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9): 1494-1501.
131. Flesher M, Woo P, Chiu A, Charlebois A, Warburton DE, Leslie B. Self-management and biomedical outcomes of a cooking, and exercise program for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(2):188-195.
132. Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr.* 2013;23(3):164-171.
133. Leon JB, Majerle AD, Soinski JA, Kushner I, Ohri-Vachaspati P, Sehgal AR. Can a nutrition intervention improve albumin levels among hemodialysis patients? A pilot study. *J Ren Nutr.* 2001;11(1):9-15.
134. Orazio LK, Isbel NM, Armstrong KA, et al. Evaluation of dietetic advice for modification of cardiovascular disease risk factors in renal transplant recipients. *J Ren Nutr.* 2011;21(6):462-471.
135. Ashurst Ide B, Dobbie H. A randomized controlled trial of an educational intervention to improve phosphate levels in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2003;13(4):267-274.
136. Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyper-phosphoremia. *Clin Nephrol.* 2012;77(6):476-483.
137. Karavetian M, de Vries N, Rizk R, Elzein H. Dietary educational interventions for management of hyperphosphatemia in he-modialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2014;72(7):471-482.
138. Morey B, Walker R, Davenport A. More dietetic time, better outcome? A randomized prospective study investigating the effect of more dietetic time on phosphate control in end-stage kidney failure haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(3):c173-c180.
139. Hernandez Morante JJ, Sanchez-Villazala A, Cutillas RC, Fuentes MC. Effectiveness of a nutrition education program for the prevention and treatment of malnutrition in end-stage renal disease. *J Ren Nutr.* 2014;24(1):42-49.
140. Reese PP, Mgbako O, Mussell A, et al. A pilot randomized trial of financial incentives or coaching to lower serum phosphorus in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(6):510-517.
141. Sutton D, Higgins B, Stevens JM. Continuous ambulatory peritoneal dialysis patients are unable to increase dietary intake to recommended levels. *J Ren Nutr.* 2007;17(5):329-335.
142. Karavetian M, Ghaddar S. Nutritional education for the management of osteodystrophy (NEMO) in patients on haemodialysis: a randomised controlled trial. *J Ren Care.* 2013;39(1):19-30.
143. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library. Medical Nutrition Therapy Effectiveness (MNT) Systematic Review (2013-2015). 2015. <https://www.andeal.org/topic.cfm?menu=5284>. Accessed May 24, 2020.
144. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1765-1776.
145. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(3):245-251.
146. Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):129-136.
147. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2164-2176.
148. Herselman MG, Albertse EC, Lombard CJ, Swanepoel CR, Hough FS. Supplemented low-protein diets-are they superior in chronic renal failure? *S Afr Med J.* 1995;85(5):361-365.
149. Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hovinga TK, et al. Effect of prescribing a high protein diet and increasing

the dose of dialysis on nutrition in stable chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1212-1223.

150. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;52(3):778-791.

151. Kuhlmann MK, Schmidt F, Kohler H. High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(4-6):306-310.

152. Li H, Long Q, Shao C, et al. Effect of short-term low-protein diet supplemented with keto acids on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):33-40.

153. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet.* 1991;337(8753):1299-1304.

154. Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007;17(3):179-188.

155. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004;14(2):89-96.

156. Sanchez C, Aranda P, Planells E, et al. Influence of low-protein dietetic foods consumption on quality of life and levels of B vitamins and homocysteine in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp.* 2010;25(2):238-244.

157. Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone JM. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med.* 1991;81(294):837-855.

158. Kopple JD, Shinaberger JH, Coburn JW, Sorensen MK, Rubini ME. Optimal dietary protein treatment during chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1969;15:302-308.

159. Slomowitz LA, Monteon FJ, Grosvenor M, Laidlaw SA, Kopple JD. Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1989;35(2):704-711.

160. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(suppl 2):ii45-ii87.

161. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, et al. Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1052-1061.

162. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5-a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):636-644.

163. D'Amico G, Gentile MG, Fellin G, Manna G, Co-fano F. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol*

Dial Transplant. 1994;9(11): 1590-1594.

164. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;62(1):220-228.

165. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):494-501.

166. Locatelli F. Controlled study of protein-restricted diet in chronic renal failure. *Contrib Nephrol.* 1989;75:141-146.

167. Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:S96-S102.

168. Rosman JB, ter Wee PM, Piers-Becht GP, et al. Early protein restriction in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc.* 1985;21:567-573.

169. Rosman JB, ter Wee PM. Relationship between proteinuria and response to low protein diets early in chronic renal failure. *Blood Purif.* 1989;7(1):52-57.

170. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr.* 2002;12(2):96-101.

171. Coggins CH, Dwyer JT, Greene T, Petot G, Snetelaar LG, Van Lente F. Serum lipid changes associated with modified protein diets: results from the feasibility phase of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(4):514-523.

172. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Keto-acid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients.* 2019;11(9):2071.

173. Jiang N, Qian J, Sun W, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2551-2558.

174. Jungers P, Chauveau P, Ployard F, Lebikiri B, Ciancioni C, Man NK. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int Suppl.* 1987;22:S67-S71.

175. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-884.

176. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(5):652-663.

177. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(5):481-486.

178. Menon V, Wang X, Greene T, et al. Homocysteine in chronic kidney disease: effect of low protein diet and repletion with B vitamins. *Kidney Int.* 2005;67(4):1539-1546.

179. Jiang Z, Tang Y, Yang L, Mi X, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(4):687-694.

180. KDOQI Workgroup. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 suppl 2):S12-S154.
181. KDIGO Workgroup. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
182. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care.* 1993;16(2):483-492.
183. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr.* 2005;15(4):398-406.
184. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(12): 1200-1207.
185. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):579-585.
186. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet.* 1989;2(8677):1411-1415.
187. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324(2):78-84.
188. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2013;3(5):e002934.
189. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4: CD002181.
190. Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, McAllister CJ, Kopple JD. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *J Ren Nutr.* 2003;13(1):15-25.
191. Ravel VA, Molnar MZ, Streja E, et al. Low protein nitrogen appearance as a surrogate of low dietary protein intake is associated with higher all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *J Nutr.* 2013;143(7):1084-1092.
192. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary approaches in the management of diabetic patients with kidney disease. *Nutrients.* 2017;9(8):824.
193. Chauveau P, Barthe N, Rigalleau V, et al. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):500-507.
194. Neumann D, Lamprecht J, Robinski M, Mau W, Girndt M. Social relationships and their impact on health-related outcomes in peritoneal versus haemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1235-1244.
195. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, et al. Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study. *Int J Cancer.* 2013;133(4):952-960.
196. Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2016;35(1):117-124.
197. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. Soya protein attenuates abnormalities of the renin-angiotensin system in adipose tissue from obese rats. *Br J Nutr.* 2012;107(1):36-44.
198. Iwasaki K, Gleiser CA, Masoro EJ, McMahan CA, Seo EJ, Yu BP. The influence of dietary protein source on longevity and age-related disease processes of Fischer rats. *J Gerontol.* 1988;43(1): B5-B12.
199. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):257-264.
200. Soroka N, Silverberg DS, Greenland M, et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron.* 1998;79(2):173-180.
201. Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation-correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2239-2246.
202. Tabibi H, Imani H, Hedayati M, Atabak S, Rahmani L. Effects of soy consumption on serum lipids and apoproteins in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial. *Perit Dial Int.* 2010;30(6):611-618.
203. Chen W, Liu Y, Yang Q, et al. The effect of protein-enriched meal replacement on waist circumference reduction among overweight and obese Chinese with hyperlipidemia. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(3):236-244.
204. Leech RM, Worsley A, Timperio A, McNaughton SA. Understanding meal patterns: definitions, methodology and impact on nutrient intake and diet quality. *Nutr Res Rev.* 2015;28(1):1-21.
205. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
206. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-1290.
207. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition.* 2013;29(4):611-618.
208. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014;17(12):2769-2782.
209. Mekki K, Bouzidi-bekada N, Kaddous A, Bouchenak M. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food Funct.* 2010;1(1):110-115.

210. Di Daniele N, Di Renzo L, Noce A, et al. Effects of Italian Mediterranean organic diet vs. low-protein diet in nephropathic patients according to MTHFR genotypes. *J Nephrol.* 2014;27(5):529-536.
211. Stachowska E, Wesolowska T, Olszewska M, et al. Elements of Mediterranean diet improve oxidative status in blood of kidney graft recipients. *Br J Nutr.* 2005;93(3):345-352.
212. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):371-381.
213. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angio-tensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2014;86(5):1031-1038.
214. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(1):86-93.
215. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):272-279.
216. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011998.
217. Joshi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Adequacy of plant-based proteins in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2019;29(2):112-117.
218. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84(6):1096-1107.
219. Carrero JJ, 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.
220. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, et al. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):245-256.
221. Allman MA, Stewart PM, Tiller DJ, Horvath JS, Duggin GG, Truswell AS. Energy supplementation and the nutritional status of hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(4):558-562.
222. Bolasco P, Caria S, Cupisti A, Secci R, Saverio Dioguardi F. A novel amino acids oral supplementation in hemodialysis patients: a pilot study. *Ren Fail.* 2011;33(1):1-5.
223. Calegari A, Barros EG, Veronese FV, Thome FS. Malnourished patients on hemodialysis improve after receiving a nutritional intervention. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):394-401.
224. Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R, et al. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2902-2910.
225. Gonzalez-Espinoza L, Gutierrez-Chavez J, del Campo FM, et al. Randomized, open label, controlled clinical trial of oral administration of an egg albumin-based protein supplement to patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2005;25(2): 173-180.
226. Hung SC, Tarng DC. Adiposity and insulin resistance in nondiabetic hemodialysis patients: effects of high energy supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):64-69.
227. Moretti HD, Johnson AM, Keeling-Hathaway TJ. Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(4):298-303.
228. Teixido-Planas J, Ortiz A, Coronel F, et al. Oral proteinenergy supplements in peritoneal dialysis: a multicenter study. *Perit Dial Int.* 2005;25(2):163-172.
229. Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ, Wilund KR. Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(3):276-283.
230. Wilson B, Fernandez-Madrid A, Hayes A, Hermann K, Smith J, Wassell A. Comparison of the effects of two early intervention strategies on the health outcomes of malnourished hemo-dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2001;11(3):166-171.
231. Wu HL, Sung JM, Kao MD, Wang MC, Tseng CC, Chen ST. Nonprotein calorie supplement improves adherence to low-protein diet and exerts beneficial responses on renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2013;23(4):271-276.
232. Cheu C, Pearson J, Dahlerus C, et al. Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):100-107.
233. Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas 3rd J, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(2):145-152.
234. Sezer S, Bal Z, Tural E, Uyar ME, Acar NO. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):960-965.
235. Hiroshige K, Iwamoto M, Kabashima N, Mutoh Y, Yuu K, Ohtani A. Prolonged use of intradialysis parenteral nutrition in elderly malnourished chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(8):2081-2087.
236. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(9):1856-1862.
237. Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2583-2591.
238. Toigo G, Situlin R, Tamaro G, et al. Effect of intravenous supplementation of a new essential amino acid formulation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:S278-S281.
239. Marsen TA, Beer J, Mann H. Intradialytic paren-

teral nutrition in maintenance hemodialysis patients suffering from protein-energy wasting. Results of a multicenter, open, prospective, randomized trial. *Clin Nutr.* 2017;36(1):107-117.

240. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(3):157-163.

241. Akpele L, Bailey JL. Nutrition counseling impacts serum albumin levels. *J Ren Nutr.* 2004;14(3):143-148.

242. Park MS, Choi SR, Song YS, Yoon SY, Lee SY, Han DS. New insight of amino acid-based dialysis solutions. *Kidney Int.* 2006;70:S110-S114.

243. Tjiong HL, Swart R, Van den Berg JW, Fieren MW. Dialysate as food as an option for automated peritoneal dialysis. *NDT Plus.* 2008;1(suppl 4):iv36-iv40.

244. Kopple JD, Bernard D, Messana J, et al. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int.* 1995;47(4):1148-1157.

245. Jones M, Hagen T, Boyle CA, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):761-769.

246. Li FK, Chan LY, Woo JC, et al. A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(1):173-183.

247. Misra M, Reaveley DA, Ashworth J, Muller B, Seed M, Brown EA. Six-month prospective cross-over study to determine the effects of 1.1% amino acid dialysate on lipid metabolism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1997;17(3):279-286.

248. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al. Low blood levels of long-chain Omega-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):451-458.

249. Lemos JR, Alencastro MG, Konrath AV, Cargnin M, Manfro RC. Flaxseed oil supplementation decreases C-reactive protein levels in chronic hemodialysis patients. *Nutr Res.* 2012;32(12):921-927.

250. Khalatbari Soltani S, Jamaluddin R, Tabibi H, et al. Effects of flaxseed consumption on systemic inflammation and serum lipid profile in hemodialysis patients with lipid abnormalities. *Hemodial Int.* 2013;17(2):275-281.

251. Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. OMEGA-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):780-786.

252. Berthouix FC, Guerin C, Burgard G, Berthouix P, Alamartine E. One-year randomized controlled trial with omega-3 fatty acid-fish oil in clinical renal transplantation. *Transplant Proc.* 1992;24(6):2578-2582.

253. Maachi K, Berthouix P, Burgard G, Alamartine E, Berthouix F. Results of a 1-year randomized controlled trial with omega-3 fatty acid fish oil in renal transplantation under triple immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 1995;27(1):846-849.

254. Lok CE, Moist L, Hemmelgarn BR, et al. Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascu-

lar events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(17):1809-1816.

255. Bowden RG, Jitomir J, Wilson RL, Gentile M. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on lipid levels in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(4):259-266.

256. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME. Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):184-190.

257. Irish AB, Viecelli AK, Hawley CM, et al. Effect of fish oil supplementation and aspirin use on arteriovenous fistula failure in patients requiring hemodialysis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):184-193.

258. Bennett WM, Carpenter CB, Shapiro ME, et al. Delayed omega-3 fatty acid supplements in renal transplantation. A double-blind, placebo-controlled study. *Transplantation.* 1995;59(3):352-356.

259. Bouzidi N, Mekki K, Boukaddoum A, Dida N, Kaddous A, Bouchenak M. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty-acid supplementation on redox status in chronic renal failure patients with dyslipidemia. *J Ren Nutr.* 2010;20(5):321-328.

260. Guebre-Egziabher F, Debarde C, Drai J, et al. Differential dose effect of fish oil on inflammation and adipose tissue gene expression in chronic kidney disease patients. *Nutrition.* 2013;29(5): 730-736.

261. Mori TA, Burke V, Puddey I, et al. The effects of [omega]3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2009;27(9):1863-1872.

262. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB. The effect of Omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(1):77-83.

263. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2000;10(4):191-195.

264. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj-Aissa A, Fouque D. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2005;15(1):116-120.

265. Daud ZA, Tubie B, Adams J, et al. Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:187-195.

266. Ewers B, Riserus U, Marckmann P. Effects of unsaturated fat dietary supplements on blood lipids, and on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(5):401-411.

267. Khajehdehi P. Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34(1): 62-66.

268. Kooshki A, Taleban FA, Tabibi H, Hedayati M. Effects of omega-3 fatty acids on serum lipids, lipoprotein (a), and hematologic factors in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2011;33(9):892-898.

269. Poulia KA, Panagiotakos DB, Tourlede E, et al.

Omega-3 fatty acids supplementation does not affect serum lipids in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(6):479-484.

270. Saifullah A, Watkins BA, Saha C, Li Y, Moe SM, Friedman AN. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients-a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3561-3567.

271. Sorensen GV, Svensson M, Strandhave C, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. The effect of Omega-3 fatty acids on small dense low-density lipoproteins in patients with end-stage renal disease: a randomized placebo-controlled intervention study. *J Ren Nutr*. 2015;25(4):376-380.

272. Tayebi-Khosroshahi H, Dehgan R, Habibi Asl B, et al. Effect of omega-3 supplementation on serum level of homocysteine in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7(6):479-484.

273. Taziki O, Lessan-Pezeshki M, Akha O, Vasheghani F. The effect of low dose omega-3 on plasma lipids in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007;18(4):571-576.

274. Ramezani M, Nazemian F, Shamsara J, Koohrokhi R, Mohammadpour AH. Effect of omega-3 fatty acids on plasma level of 8-isoprostane in kidney transplant patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(2): 196-199.

275. Madsen T, Schmidt EB, Christensen JH. The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2007;17(4):258-263.

276. Gharekhani A, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, et al. Effects of oral supplementation with omega-3 fatty acids on nutritional state and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2014;24(3):177-185.

277. Harving F, Svensson M, Flyvbjerg A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and adiponectin in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2015;83(5):279-285.

278. Hung AM, Booker C, Ellis CD, et al. Omega-3 fatty acids inhibit the up-regulation of endothelial chemokines in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):266-274.

279. Deike E, Bowden RG, Moreillon JJ, et al. The effects of fish oil supplementation on markers of inflammation in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2012;22(6):572-577.

280. Himmelfarb J, Phinney S, Ikizler TA, Kane J, McMonagle E, Miller G. Gamma-tocopherol and docosahexaenoic acid decrease inflammation in dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2007;17(5):296-304.

281. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296(15):1885-1899.

282. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(21):2747-2757.

283. Strobel C, Jahreis G, Kuhnt K. Survey of Omega-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products. *Lipids Health Dis*. 2012;11:144.

284. Kleiner AC, Cladis DP, Santerre CR. A comparison of actual versus stated label amounts of EPA and DHA in commercial omega-3 dietary supplements in the United

States. *J Sci Food Agric*. 2015;95(6):1260-1266.

285. Omega-3 Fatty Acids: Fact Sheet for Health Professionals. National Institutes of Health; 2018. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>. Accessed May 24, 2020.

286. Lok CE. Protection against Incidences of Serious Cardiovascular Events Study (PISCES). 2013. <http://www.isrctn.com/ISRCTN00691795>. Accessed May 20, 2020.

287. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.

288. Frank T, Czeche K, Bitsch R, Stein G. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *Int J Vitam Nutr Res*. 2000;70(4):159-166.

289. Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(5):941-947.

290. Ihara M, Ito T, Yanagihara C, Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 1999;101(2):118-121.

291. Porrini M, Simonetti P, Ciappellano S, et al. Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency. *Int J Vitam Nutr Res*. 1989;59(3):304-308.

292. Corken M, Porter J. Is vitamin B(6) deficiency an underrecognized risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000-2010. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(7):619-625.

293. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Trace elements and vitamins in maintenance dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(3):170-182.

294. Kopple JD, Mercurio K, Blumenkrantz MJ, et al. Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1981;19(5):694-704.

295. Singer R, Rhodes HC, Chin G, Kulkarni H, Ferrari P. High prevalence of ascorbate deficiency in an Australian peritoneal dialysis population. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(1):17-22.

296. Zhang K, Li Y, Cheng X, et al. Cross-over study of influence of oral vitamin C supplementation on inflammatory status in maintenance hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:252.

297. Caluwe R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1385-1390.

298. Holden RM, Morton AR, Garland JS, Pavlov A, Day AG, Booth SL. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):590-597.

299. Schlieper G, Westenfeld R, Kruger T, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix Gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):387-395.

300. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72(8):1004-1013.

301. Tucker BM, Safadi S, Friedman AN. Is routine mul-

tivitamin supplementation necessary in US chronic adult hemodialysis patients? A systematic review. *J Ren Nutr*. 2015;25(3): 257-264.

302. Jankowska M, Rutkowski B, Debska-Slizien A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017;9(3):282.

303. Kosmadakis G, Da Costa Correia E, Carceles O, Somda F, Aguilera D. Vitamins in dialysis: who, when and how much? *Ren Fail*. 2014;36(4):638-650.

304. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation*. 2011;123(16):1763-1770.

305. Heinz J, Kropf S, Domrose U, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010;121(12):1432-1438.

306. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(10):1163-1170.

307. Mann JF, Sheridan P, McQueen MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease-results of the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):645-653.

308. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation*. 2000;102(8):871-875.

309. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(1):106-112.

310. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, et al. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit*. 2003;9(4):PI19-PI24.

311. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyper-homocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int*. 2007;11(2):210-216.

312. Wrona EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):420-426.

313. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1108-1116.

314. Chang TY, Chou KJ, Tseng CF, et al. Effects of folic acid and vitamin B complex on serum C-reactive protein and albumin levels in stable hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(8):1879-1886.

315. Tungkasereerak P, Ong-ajyooth L, Chaiyasoot W, et al. Effect of short-term folate and vitamin B supplementa-

tion on blood homocysteine level and carotid artery wall thickness in chronic hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(8):1187-1193.

316. Xu X, Qin X, Li Y, et al. Efficacy of folic acid therapy on the progression of chronic kidney disease: the renal substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1443-1450.

317. Alvares Delfino VD, de Andrade Vianna AC, Mocelin AJ, Barbosa DS, Mise RA, Matsuo T. Folic acid therapy reduces plasma homocysteine levels and improves plasma antioxidant capacity in hemodialysis patients. *Nutrition*. 2007;23(3):242-247.

318. Bernasconi AR, Liste A, Del Pino N, Rosa Diez GJ, Heguilen RM. Folic acid 5 or 15 mg/d similarly reduces plasma homocysteine in patients with moderate-advanced chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(2):137-141.

319. De Vecchi AF, Patrosso C, Novembrino C, et al. Folate supplementation in peritoneal dialysis patients with normal erythrocyte folate: effect on plasma homocysteine. *Nephron*. 2001;89(3): 297-302.

320. McGregor D, Shand B, Lynn K. A controlled trial of the effect of folate supplements on homocysteine, lipids and hemorheology in end-stage renal disease. *Nephron*. 2000;85(3):215-220.

321. Nafar M, Khatami F, Kardavani B, et al. Role of folic acid in atherosclerosis after kidney transplant: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Transplant*. 2009;7(1):33-39.

322. Ossareh S, Shayan-Moghaddam H, Salimi A, Asgari M, Farrokhi F. Different doses of oral folic acid for homocysteine-lowering therapy in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis*. 2009;3(4):227-233.

323. Sunder-Plassmann G, Fodinger M, Buchmayer H, et al. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(6):1106-1116.

324. Azadibakhsh N, Hosseini RS, Atabak S, Nateghiyani N, Golestan B, Rad AH. Efficacy of folate and vitamin B12 in lowering homocysteine concentrations in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(5):779-788.

325. Bostom AG, Shemin D, Nadeau MR, et al. Short term betaine therapy fails to lower elevated fasting total plasma homocysteine concentrations in hemodialysis patients maintained on chronic folic acid supplementation. *Atherosclerosis*. 1995;113(1): 129-132.

326. Chiu YW, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Pharmacological dose of vitamin B12 is as effective as low-dose folinic acid in correcting hyperhomocysteinemia of hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2009;31(4):278-283.

327. Gonin JM, Nguyen H, Gonin R, et al. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B12 and B6, intravenous folinic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD. *J Nephrol*. 2003;16(4):522-534.

328. Nakhoul F, Abassi Z, Plawner M, et al. Comparative study of response to treatment with supraphysiologic doses of B-vitamins in hyperhomocysteinemic hemodialysis patients. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(4):213-217.

329. Tamadon MR, Jamshidi L, Solieman A, Ghorbani

- R, Malek F, Malek M. Effect of different doses of folic acid on serum homocysteine level in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5(2): 93-96.
330. Trimarchi H, Schiel A, Freixas E, Diaz M. Randomized trial of methylcobalamin and folate effects on homocysteine in hemodialysis patients. *Nephron.* 2002;91(1):58-63.
331. Abdollahzad H, Eghtesadi S, Nourmohammadi I, Khadem-Ansari M, Nejad-Gashti H, Esmailzadeh A. Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress and lipid profiles in hemodialysis patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009;79(5-6):281-287.
332. Biniaz V, Tayebi A, Ebadi A, Sadeghi Shermeh M, Einoollahi B. Effect of vitamin C supplementation on serum uric acid in patients undergoing hemodialysis: a randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(5):401-407.
333. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C, et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1874-1879.
334. Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, Rais-Jalali GA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1448-1451.
335. Singer RF. Vitamin C supplementation in kidney failure: effect on uraemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2): 614-620.
336. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):540-549.
337. De Vriese AS, Borrey D, Mahieu E, et al. Oral vitamin C administration increases lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(1):c28-c34.
338. Ono K. The effect of vitamin C supplementation and withdrawal on the mortality and morbidity of regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1989;31(1):31-34.
339. IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
340. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.
341. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1026-1033.
342. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2006;66(4):247-255.
343. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
344. Barreto Silva MI, Cavalieri VV, Lemos CC, Klein MR, Bregman R. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: a cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition.* 2017;33:240-247.
345. Caravaca-Fontan F, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca F. Relative importance of the determinants of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2016;36(5):510-516.
346. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *J Ren Nutr.* 2008;18(5):408-414.
347. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int.* 2003;64(2):414-420.
348. KDIGO Workgroup. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59.
349. KDOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 suppl 3):S1-S201.
350. Bhan I, Dobens D, Tamez H, et al. Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):611-619.
351. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, et al. Ergocalciferol supplementation in hemodialysis patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(6):1801-1810.
352. Alvarez JA, Law J, Coakley KE, et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):672-679.
353. Alvarez JA, Zughaier SM, Law J, et al. Effects of high-dose cholecalciferol on serum markers of inflammation and immunity in patients with early chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(3):264-269.
354. Armas LA, Andukuri R, Barger-Lux J, Heaney RP, Lund R. 25-Hydroxyvitamin D response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1428-1434.
355. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract.* 2008;14(1):10-17.
356. Delanaye P, Weekers L, Warling X, et al. Cholecalciferol in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, proof-of-concept and safety study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7): 1779-1786.
357. Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1143-1149.
358. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR, Jindal K, Senior PA. Vitamin D3 supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: results of an open label randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2017;36(3):686-696.
359. Marckmann P, Agerskov H, Thinesh Kumar S, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis

D. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(9):3523-3531.

360. Massart A, Debelles FD, Racape J, et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results from the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5): 696-705.

361. Meireles MS, Kamimura MA, Dalboni MA, Giffoni de Carvalho JT, Aoike DT, Cuppari L. Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1251-1258.

362. Seibert E, Lehmann U, Riedel A, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):621-634.

363. Tokmak F, Quack I, Schieren G, et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):4016-4020.

364. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber Jr MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):50-62.

365. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):69-77.

366. Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and the 5-year incidence of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):58-66.

367. Levin A, Tang M, Perry T, et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1447-1460.

368. Susantitaphong P, Nakwan S, Peerapornratana S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of combined calcitriol and ergocalciferol versus ergocalciferol alone in chronic kidney disease with proteinuria. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):19.

369. National Kidney Foundation. Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). New York, NY: National Kidney Foundation; 2010. https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-390B_LBA_KDOQI_BoneGuide.pdf. Accessed May 18, 2020.

370. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-1364.

371. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

372. Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.

373. Takouli L, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, et al. Vitamin E-coated cellulose acetate dialysis membrane: long-term effect on inflammation and oxidative stress. *Ren Fail.* 2010;32(3):287-293.

374. Yang S-K, Xiao L, Xu B, Xu X-X, Liu F-Y, Sun L. Effects of vitamin E-coated dialyzer on oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2014;36(5):722-731.

375. Huang J, Yi B, Li AM, Zhang H. Effects of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia, nutrition and dyslipidemia status in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2015;37(3):398-407.

376. Ahmadi A, Mazooji N, Roozbeh J, et al. Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(6):461-467.

377. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;356(9237):1213-1218.

378. Daud ZA, Tubie B, Sheyman M, et al. Vitamin E tocotrienol supplementation improves lipid profiles in chronic hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:747-761.

379. Himmelfarb J, Ikizler TA, Ellis C, et al. Provision of antioxidant therapy in hemodialysis (PATH): a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):623-633.

380. Hodkova M, Dusilova-Sulkova S, Kalousova M, et al. Influence of oral vitamin E therapy on micro-inflammation and cardio-vascular disease markers in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(5):395-399.

381. Mann JF, Lonn EM, Yi Q, et al. Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study. *Kidney Int.* 2004;65(4):1375-1380.

382. Ramos LF, Kane J, McMonagle E, et al. Effects of combination tocopherols and alpha lipoic acid therapy on oxidative stress and inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(3):211-218.

383. Harshman SG, Saltzman E, Booth SL. Vitamin K: dietary intake and requirements in different clinical conditions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(6):531-538.

384. Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: current knowledge and future research. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1590-1600.

385. Institute of Medicine (IOM) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academies Press (US); 2001.

386. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res.* 2014;55(3): 345-362.

387. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2017;36(2):601-607.

388. Pineo GF, Gallus AS, Hirsh J. Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. *Can Med Assoc J.*

1973;109(9):880-883.

389. Williams KJ, Bax RP, Brown H, Machin SJ. Antibiotic treatment and associated prolonged prothrombin time. *J Clin Pathol.* 1991;44(9):738-741.

390. Cheung CL, Sahni S, Cheung BM, et al. Vitamin K intake and mortality in people with chronic kidney disease from NHANES III. *Clin Nutr.* 2015;34(2):235-240.

391. Thamrattanakoon S, Susantitaphong P, Tumkosit M, et al. Correlations of plasma desphosphorylated uncarboxylated matrix Gla protein with vascular calcification and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Nephron.* 2017;135(3):167-172.

392. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):186-195.

393. Holden RM, Booth SL, Day AG, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in hemodialysis patients (IPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:17.

394. Krueger T, Schlieper G, Schurgers L, et al. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1633-1638.

395. De Vriese AS, Caluwe R, Pyfferoen L, et al. Multi-center randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(1):186-196.

396. Chen B, Lamberts LV, Behets GJ, et al. Selenium, lead, and cadmium levels in renal failure patients in China. *Biol Trace Elem Res.* 2009;131(1):1-12.

397. Chen J, Peng H, Zhang K, et al. The insufficiency intake of dietary micronutrients associated with malnutrition-inflammation score in hemodialysis population. *PLoS One.* 2013;8(6):e66841.

398. Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, et al. Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3331-3338.

399. Marti del Moral L, Agil A, Navarro-Alarcon M, Lopez-Ga de la Serrana H, Palomares-Bayo M, Oliveras-Lopez MJ. Altered serum selenium and uric acid levels and dyslipidemia in hemodialysis patients could be associated with enhanced cardiovascular risk. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144(1-3):496-503.

400. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol.* 2008;43(5):370-377.

401. Foster M, Samman S. Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients.* 2012;4(7):676-694.

402. Prasad AS. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014;1:14.

403. Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB

and PPAR signaling. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(5):577-587.

404. Cooper-Capetini V, de Vasconcelos DAA, Martins AR, et al. Zinc supplementation improves glucose homeostasis in high fat-fed mice by enhancing pancreatic beta-cell function. *Nutrients.* 2017;9(10):1150.

405. Ott ES, Shay NF. Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(9):841-846.

406. Bozalioglu S, Ozkan Y, Turan M, Simsek B. Prevalence of zinc deficiency and immune response in short-term hemodialysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;18(3):243-249.

407. Hsieh YY, Shen WS, Lee LY, Wu TL, Ning HC, Sun CF. Long-term changes in trace elements in patients undergoing chronic hemodialysis. *Biol Trace Elem Res.* 2006;109(2):115-121.

408. Kiziltaş H, Ekin S, Erkoç R. Trace element status of chronic renal patients undergoing hemodialysis. *Biol Trace Elem Res.* 2008;124(2):103-109.

409. Koenig S, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadfa I, Dru ml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr.* 1997;109(1):13-19.

410. Stockler-Pinto MB, Lobo J, Moraes C, et al. Effect of Brazil nut supplementation on plasma levels of selenium in hemodialysis patients: 12 months of follow-up. *J Ren Nutr.* 2012;22(4):434-439.

411. Temple KA, Smith AM, Cockram DB. Selenate-supplemented nutritional formula increases plasma selenium in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2000;10(1):16-23.

412. Tonelli M, Wiebe N, Thompson S, et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2015;16:52.

413. Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, et al. Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):716-723.

414. Adamowicz A, Trafikowska U, Trafikowska A, Zachara B, Manitus J. Effect of erythropoietin therapy and selenium supplementation on selected antioxidant parameters in blood of uremic patients on long-term hemodialysis. *Med Sci Monit.* 2002;8(3):CR202-CR205.

415. Argani H, Mahdavi R, Ghorbani-haghjo A, Razzaghi R, Nikniaz L, Gaemmaghami SJ. Effects of zinc supplementation on serum zinc and leptin levels, BMI, and body composition in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):35-38.

416. Guo CH, Chen PC, Hsu GS, Wang CL. Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: a pilot study. *Nutrients.* 2013;5(4):1456-1470.

417. Jern NA, VanBeber AD, Gorman MA, Weber CG, Liepa GU, Cochran CC. The effects of zinc supplementation on serum zinc concentration and protein catabolic rate in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2000;10(3):148-153.

418. Chevalier CA, Liepa G, Murphy MD, et al. The effects of zinc supplementation on serum zinc and cholesterol concentrations in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2002;12(3):183-189.

419. Rahimi-Ardabili B, Argani H, Ghorbanihaghjo A, et al. Paraoxonase enzyme activity is enhanced by zinc supplementation in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012;34(9):1123-1128.
420. Roozbeh J, Hedayati P, Sagheb MM, et al. Effect of zinc supplementation on triglyceride, cholesterol, LDL, and HDL levels in zinc-deficient hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31(9):798-801.
421. Pakfetrat M, Malekmakan L, Hasheminasab M. Diminished selenium levels in hemodialysis and continuous ambulatory perito-neal dialysis patients. *Biol Trace Elem Res.* 2010;137(3):335-339.
422. Guo CH, Wang CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. *Int J Med Sci.* 2013;10(1):79-89.
423. Mazani M, Argani H, Rashtchizadeh N, et al. Effects of zinc supplementation on antioxidant status and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(3):180-184.
424. Zachara BA, Adamowicz A, Trafikowska U, Trafikowska A, Manitus J, Nartowicz E. Selenium and glutathione levels, and glutathione peroxidase activities in blood components of uremic patients on hemodialysis supplemented with selenium and treated with erythropoietin. *J Trace Elem Med Biol.* 2001;15(4):201-208.
425. Nagraj SK, Naresh S, Srinivas K, et al. Interventions for the management of taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD010470.
426. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2075-2084.
427. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2119-2126.
428. Kooman JP, Deutz NE, Zijlman P, et al. The influence of bicarbonate supplementation on plasma levels of branched-chain amino acids in haemodialysis patients with metabolic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2397-2401.
429. Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1719-1722.
430. Verove C, Maisonneuve N, El Azouzi A, Boldron A, Azar R. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2002;12(4): 224-228.
431. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, et al. High dietary acid load predicts ESRD among adults with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1693-1700.
432. Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, et al. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int.* 2012;82(1):106-112.
433. Kanda E, Ai M, Kuriyama R, Yoshida M, Shiigai T. Dietary acid intake and kidney disease progression in the elderly. *Am J Nephrol.* 2014;39(2):145-152.
434. Melamed ML, Horwitz EJ, Dobie MA, et al. Effects of sodium bicarbonate in CKD stages 3 and 4: a randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(2): 225-234.
435. Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. Predialysis and postdialysis pH and bicarbonate and risk of all-cause and cardiovascular mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):469-478.
436. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):661-671.
437. Gennari FJ, Hood VL, Greene T, Wang X, Levey AS. Effect of dietary protein intake on serum total CO₂ concentration in chronic kidney disease: Modification of Diet in Renal Disease Study findings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):52-57.
438. 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):31-38.
439. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1241-1248.
440. Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, Fukagawa M. Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: reversible, irreversible, and de novo abnormalities. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(4): 543-555.
441. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyper-parathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(4):496-502.
442. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int.* 2012;81(11):1116-1122.
443. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(5):959-966.
444. Bushinsky DA. Contribution of intestine, bone, kidney, and dialysis to extracellular fluid calcium content. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(suppl 1):S12-S22.
445. Gotch F, Levin NW, Kotanko P. Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif.* 2010;29(2):163-176.
446. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731-1740.
447. KDIGO Workgroup. KDIGO clinical practice

guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1-S130.

448. Gallieni M, Caputo F, Filippini A, et al. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Bone.* 2012;51(3):332-337.

449. Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2010;11:10.

450. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1948-1955.

451. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):979-987.

452. Markaki A, Kyriazis J, Stylianou K, et al. The role of serum magnesium and calcium on the association between adiponectin levels and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *PLoS One.* 2012;7(12):e52350.

453. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, Cooper K, Bradbury BD. Facility dialysate calcium practices and clinical outcomes among patients receiving hemodialysis: a retrospective observational study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(4):655-665.

454. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(5):797-803.

455. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):164-171.

456. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-617.

457. Blayney MJ, Tentori F. Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Care.* 2009;35(suppl 1):7-13.

458. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):737-751.

459. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36.

460. Institute of Medicine (IOM) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington, DC: National Academies Press; 199.

461. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extraphosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(4):303-308.

462. Parpia AS, L'Abbe M, Goldstein M, Arcand J, Magnuson B, Darling P. The impact of additives on the phosphorus, potassium, and sodium content of commonly consumed meat, poultry, and fish products among patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2018;28(2):83-90.

463. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1370-1373.

464. Caldeira D, Amaral T, David C, Sampaio C. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with metaanalysis. *J Ren Nutr.* 2011;21(4):285-294.

465. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(6):629-635.

466. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016;89(1):176-184.

467. Kawasaki T, Maeda Y, Matsuki H, Matsumoto Y, Akazawa M, Kuyama T. Urinary phosphorus excretion per creatinine clearance as a prognostic marker for progression of chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2015;16:116.

468. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(10):1923-1930.

469. Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A, et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):632-640.

470. Murtaugh MA, Filipowicz R, Baird BC, Wei G, Greene T, Beddhu S. Dietary phosphorus intake and mortality in moderate chronic kidney disease: NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):990-996.

471. Palomino HL, Rifkin DE, Anderson C, Criqui MH, Whooley MA, Ix JH. 24-Hour urine phosphorus excretion and mortality and cardiovascular events. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1202-1210.

472. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):683-692.

473. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):620-629.

474. Sakhae K. Post-renal transplantation hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(2):213-220.

475. Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone.* 2012;51(4):729-736.

476. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, et al. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):839-847.

477. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(5):875-883.
478. Rufino M, de Bonis E, Martin M, et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(suppl 3):65-67.
479. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1511-1518.
480. St-Jules DE, Woolf K, Pompeii ML, Kalantar-Zadeh K, Sevcik MA. Reexamining the phosphorus-protein dilemma: does phosphorus restriction compromise protein status? *J Ren Nutr.* 2016;26(3):136-140.
481. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3): 519-530.
482. Gutierrez OM. Sodium- and phosphorus-based food additives: persistent but surmountable hurdles in the management of nutrition in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(2):150-156.
483. Karalis M, Murphy-Gutekunst L. Patient education. Enhanced foods: hidden phosphorus and sodium in foods commonly eaten. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):79-81.
484. Barril-Cuadrado G, Puchulu MB, Sanchez-Tomero JA. Table showing dietary phosphorus/protein ratio for the Spanish population. Usefulness in chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2013;33(3):362-371.
485. Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):180-190.
486. Cupisti A, Morelli E, D'Alessandro C, Lupetti S, Barsotti G. Phosphate control in chronic uremia: don't forget diet. *J Nephrol.* 2003;16(1):29-33.
487. Ando S, Sakuma M, Morimoto Y, Arai H. The effect of various boiling conditions on reduction of phosphorus and protein in meat. *J Ren Nutr.* 2015;25(6):504-509.
488. Cupisti A, Comar F, Benini O, et al. Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):36-40.
489. Bethke PC, Jansky SH. The effects of boiling and leaching on the content of potassium and other minerals in potatoes. *J Food Sci.* 2008;73(5):H80-H85.
490. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):338-347.
491. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(4): 1202-1212.
492. Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urine potassium excretion, kidney failure, and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3):341-349.
493. Arnold R, Pianta TJ, Pussell BA, et al. Randomized, controlled trial of the effect of dietary potassium restriction on nerve function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1569-1577.
494. Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA. Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol.* 1984;246(2, pt 1): E174-E180.
495. Hayes Jr CP, McLeod ME, Robinson RR. An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians.* 1967;80:207-216.
496. Sterns RH, Feig PU, Pring M, Guzzo J, Singer I. Disposition of intravenous potassium in anuric man: a kinetic analysis. *Kidney Int.* 1979;15(6):651-660.
497. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium surfeit and potassium deficit: keys to the pathogenesis of hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(3):203-213.
498. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalemia in patients with decreased kidney function. *Nutrients.* 2018;10(3):261.
499. Burrowes JD, Ramer NJ. Removal of potassium from tuberous root vegetables by leaching. *J Ren Nutr.* 2006;16(4):304-311.
500. Burrowes JD, Ramer NJ. Changes in potassium content of different potato varieties after cooking. *J Ren Nutr.* 2008;18(6):530-534.
501. Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol.* 2008;93(2):177-209.
502. Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Pflugers Arch.* 2015;467(3):565-576.
503. Kotchen TA, Cowley Jr AW, Frohlich ED. Salt in health and disease—a delicate balance. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1229-1237.
504. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrisobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int.* 2014;2014:406960.
505. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4: CD004937.
506. Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD009217.
507. de Brito-Ashurst I, Perry L, Sanders TA, et al. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Heart.* 2013;99(17):1256-1260.
508. Konishi Y, Okada N, Okamura M, et al. Sodium sensitivity of blood pressure appearing before hypertension and related to histological damage in immunoglobulin a nephropathy. *Hypertension.* 2001;38(1):81-85.
509. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-2103.
510. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al.

Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343: d4366.

511. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the anti-proteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):999-1007.

512. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, et al. Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):576-586.

513. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):399-407.

514. Fine A, Fontaine B, Ma M. Commonly prescribed salt intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is too restrictive: results of a double-blind crossover study. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(8):1311-1314.

515. Liang X, Wang W, Li H. Water and sodium restriction on cardiovascular disease in young chronic hemodialysis patients. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(9):1667-1672.

516. Rodrigues Telini LS, de Carvalho Beduschi G, Caramori JC, Castro JH, Martin LC, Barretti P. Effect of dietary sodium restriction on body water, blood pressure, and inflammation in hemodialysis patients: a prospective randomized controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(1):91-97.

517. Magden K, Hur E, Yildiz G, et al. The effects of strict salt control on blood pressure and cardiac condition in end-stage renal disease: prospective-study. *Ren Fail*. 2013;35(10):1344-1347.

518. Keven K, Yalcin S, Canbakan B, et al. The impact of daily sodium intake on posttransplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(5):1323-1326.

519. Mc Causland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2012;82(2):204-211.

520. Dong J, Li Y, Yang Z, Luo J. Low dietary sodium intake increases the death risk in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):240-247.

521. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200-2210.

522. Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ, Delawie IM. Sodium balance in renal failure. A comparison of patients with normal subjects under extremes of sodium intake. *Hypertension*. 1985;7(5): 714-721.

523. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD010070.

524. Sevvick MA, Piraino BM, St-Jules DE, et al. No difference in average interdialytic weight gain observed in a randomized trial with a technology-supported behavioral intervention to reduce dietary sodium intake in adults undergoing maintenance hemodialysis in the United States: primary outcomes of the BalanceWise Study. *J Ren Nutr*. 2016;26(3):149-158.

525. Campbell KL, Johnson DW, Bauer JD, et al. A randomized trial of sodium-restriction on kidney function, fluid volume and adipokines in CKD patients. *BMC Nephrol*. 2014;15:57.

526. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):165-173.

527. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, van der Boog PJM, van Dijk S. Perceived sodium reduction barriers among patients with chronic kidney disease: which barriers are important and which patients experience barriers? *Int J Behav Med*. 2018;25(1): 93-102.

528. McMahon EJ, Campbell KL, Mudge DW, Bauer JD. Achieving salt restriction in chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2012;2012:720429.

529. Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(2):101-105.

530. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2841-2848.

531. Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(9):987-995.

Дата получения статьи: 24.04.2022

Дата принятия к печати: 24.04.2022

Submitted: 24.04.2022

Accepted: 24.04.2022