

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С ТЕМПАМИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

МУМИНОВ Д.К., ОРТИКБОЕВ Ж.О., ВАЛИЕВ А.А., ОРТИКБОЕВА Ш.О.

*Ташкентский государственный медицинский университет,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
нефрологии и трансплантации почки, Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

NUTRITIV HOLAT PARAMETRLARI VA MATRIKS METALLOPROTEINAZALARINING SBK PROGRESSIYALASH SUR'ATLARI BILAN O'ZARO BOG'LIQLIGI: KLINIK, LABORATOR VA PROGNOSTIK PARALLELLAR

Muminov D.K., Ortiqboyev J.O., Valiyev A.A., Ortiqboyeva Sh.O.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) tizimli yallig'lanish, katabolizm va nutriativ buzilishlar bilan kechib, kleybkov filtrlash tezligi (KFT)ning pasayishini tezlashtiradi va prognozni yomonlashtiradi. Ekstrasellyulyar matriks qayta tuzilishi va fibroz jarayonlarini aks ettiruvchi istiqbolli biomarkerlar sifatida matriks metalloproteinazalar (MMP) ko'rilmogda, nutriativ holatni korreksiya qilish esa SBK progressiyasini sekinlashtiruvchi modifikatsiyalanadigan omil hisoblanadi.

Maqsad: SBK progressiyasining klinik, laborator va molekulyar prediktorlarini baholash hamda bosqichga yo'naltirilgan nutriativ korreksiyaning samaradorligini asoslash.

Material va usullar: 423 nafar bemorda retrospektiv, 153 nafar bemorda prospektiv kuzatuv o'tkazildi; antropometriya, SGA, bioimpedans, laborator va mikronutriyet ko'rsatkichlari, shuningdek MMP-2 va MMP-9 aniqlangan.

Natijalar: SBK bosqichi og'irlashishi bilan oqsil energiya yetishmovchiligi ko'paydi, skelet mushak massasi va fazaviy burchak kamaydi; MMP-2 va MMP-9 darajalari bosqichga mos ravishda oshdi ($p < 0,001$). Xulosa: nutriativ baholashni standartlashtirish va MMPlardan xavfni stratifikatsiya qilishda foydalanish SBKni boshqarishni shaxsiylashtirishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: surunkali buyrak kasalligi, nutriativ holat, oqsil-energiya yetishmovchiligi, bioimpedans, SGA, matriks metalloproteinazalar, MMP-2, MMP-9, fibroz, KFT, progressiya.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL STATUS PARAMETERS AND MATRIX METALLOPROTEINASES WITH THE RATE OF CKD PROGRESSION: CLINICAL, LABORATORY AND PROGNOSTIC PARALLELS

Muminov D.K., Ortiqboyev J.O., Valiyev A.A., Ortiqboyeva Sh.O.

Tashkent State Medical University, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, Uzbekistan

Chronic kidney disease (CKD) is accompanied by systemic inflammation, catabolic imbalance and nutritional disorders that accelerate glomerular filtration rate (GFR) decline and worsen prognosis. Matrix metalloproteinases (MMPs) are considered promising biomarkers of extracellular matrix remodeling and renal fibrogenesis, while nutritional intervention is a potentially modifiable driver of CKD progression.

Objective: to assess clinical, laboratory and molecular predictors of CKD progression and to substantiate the effectiveness of stage oriented nutritional correction. Materials and methods: a

retrospective cohort of 423 CKD patients and a prospective cohort of 153 CKD patients were evaluated. Nutritional status was assessed by anthropometry, Subjective Global Assessment (SGA), bioimpedance analysis, laboratory and micronutrient markers; MMP-2 and MMP-9 were measured.

Results: worsening CKD stage was associated with higher prevalence of protein-energy wasting, lower skeletal muscle mass and lower phase angle. MMP-2 and MMP-9 levels increased with advancing CKD ($p < 0,001$). Stage-oriented nutritional correction was linked to improvement in SGA categories and favorable changes in body composition indices.

Conclusion: systematic nutritional assessment and the use of MMPs for risk stratification may improve personalization of nephroprotective care.

Keywords: chronic kidney disease, nutritional status, protein-energy wasting, bioimpedance, SGA, matrix metalloproteinases, MMP-2, MMP-9, fibrosis, glomerular filtration rate, progression.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С ТЕМПАМИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Муминов Д.К., Ортикбоев Ж.О., Валиев А.А., Ортикбоева Ш.О.

Ташкентский государственный медицинский университет, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, Ташкент, Узбекистан

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается системным воспалением, катаболизмом и формированием нутритивных нарушений, которые ускоряют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и ухудшают прогноз. Перспективными биомаркерами ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброгенеза рассматриваются матриксные металлопротеиназы (ММП), а коррекция нутритивного статуса – как модифицируемый фактор прогрессирования ХБП. Цель исследования: оценить клинико-лабораторные и молекулярные предикторы скорости прогрессирования ХБП и обосновать эффективность стадийно ориентированной нутритивной коррекции.

Материалы и методы: выполнен ретроспективный анализ 423 пациентов с ХБП и проспективное наблюдение 153 пациентов с оценкой нутритивного статуса (антропометрия, SGA, биоимпедансометрия, лабораторные и микронутриентные показатели) и активности ММП-2 и ММП-9.

Результаты: по мере прогрессирования ХБП изменялся антропометрический профиль и возрастала распространенность белково-энергетической недостаточности; на стадиях 3–5 снижались скелетно мышечная масса и фазовый угол. Уровни ММП-2 и ММП-9 увеличивались с утяжелением стадии ($p < 0,001$). Стадийно-ориентированная нутритивная коррекция ассоциировалась с улучшением категорий SGA и положительной динамикой показателей состава тела.

Заключение: комплексная диагностика нутритивных нарушений и использование ММП как прогностических маркеров целесообразны для стратификации риска и персонализации нефропротективной стратегии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, нутритивный статус, белково-энергетическая недостаточность, биоимпедансометрия, SGA, матриксные металлопротеиназы, ММП-2, ММП-9, фиброз, скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой клиникопатофизиологический континуум, включающий длительное (не менее 3 месяцев) повреждение почечной ткани и/или снижение функции почек. Распространенность ХБП стабильно растет, а основная доля неблагоприятных исходов обусловлена не только прогрессированием до терминальной стадии, но и высоким сердечнососудистым риском, инфекционными осложнениями и снижением качества жизни. На поздних стадиях заболевание приобретает системный характер: активируются воспалительные каскады, формируется хронический катаболизм, развивается анемия, нарушается минерально-костный обмен, меняется водно-электролитный баланс.

С практической точки зрения особую проблему составляет нутритивная недостаточность. В условиях уремии и хронического воспаления повышаются энергозатраты, снижается аппетит, усиливается протеолиз, нарушается синтез альбумина и регуляция витаминов и микроэлементов. На ранних стадиях ХБП часто доминирует избыточная жировая масса и абдоминальное ожирение, однако по мере прогрессирования наблюдается «перелом» с развитием саркопении и белково-энергетической недостаточности. Применение только индекса массы тела (ИМТ) в такой ситуации может маскировать саркопеническое ожирение и не отражает распределение жидкости.

Параллельно прогрессированию ХБП усиливаются процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброгенеза. Тубулоинтерстициальный фиброз рассматривается как общий путь утраты нефронов при большинстве этиологических вариантов ХБП. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – ключевые ферменты, участвующие в деградации компонентов матрикса и регуляции воспалительного ответа. Дисбаланс системы ММП/ингибиторы тканевых металлопротеиназ (TIMP) может отражать активность фибротического процесса и выступать потенциальным предиктором темпа снижения СКФ. Сочетание нутритивной оценки и молекулярных маркеров, потенциально отражающих фиброгенез, способно улучшить стратификацию риска и персонализацию нефропротективной терапии.

Цель и задачи исследования. Оценить клинико-лабораторные и молекулярные предикторы скорости прогрессирования хронической болезни почек и обосновать эффективность стадийно-ориентированной нутритивной коррекции с учетом нутритивного статуса и активности матриксных металлопротеиназ.

Задачи исследования: (1) оценить антропометрические и биоимпедансометрические изменения на разных стадиях ХБП; (2) определить частоту и выраженность нутритивных нарушений по шкале SGA; (3) изучить уровни ММП-2 и ММП-9 в зависимости от стадии ХБП и их связь с динамикой СКФ; (4) оценить эффективность стадийно-ориентированной нутритивной коррекции по изменениям SGA, состава тела и лабораторных маркеров; (5) проанализировать вклад генетических факторов (AGTR1/AGTR2) в темпы прогрессирования.

Материалы и методы исследования. Исследование включало два взаимодополняющих этапа: (I) ретроспективный анализ клинических данных пациентов с ХБП для описания стадийных изменений нутритивного профиля и факторов риска прогрессирования; (II) проспективное наблюдение с оценкой эффективности нутритивной коррекции.

Ретроспективная часть: проанализированы данные 423 пациентов с установленной ХБП. Проводилась стратификация по стадиям с выделением 1, 2, 3, 3А, 3Б, 4 и 5 стадий. Оценивали антропометрию (масса тела, ИМТ, окружность талии), характеристики нутритивного статуса и лабораторные показатели в зависимости от стадии.

Проспективная часть: включено 153 пациента, из них сформирована основная группа (n=77) и группа сравнения (n=76) для оценки нутритивных вмешательств. Нутритивный статус оценивали с помощью клинической шкалы Subjective Global Assessment (SGA) с выделением категорий А (адекватный), В (умеренные нарушения) и С (выраженные нарушения). Проводилась биоимпедансометрия (жировая масса – FM, безжировая масса – FFM, скелетномышечная масса – SMM, фазовый угол и показатели гидратации). Лабораторная часть включала стандартные маркеры, а также микронутриенты (витамин D, витамины группы В, фолиевая кислота) и маркеры воспаления/депо железа (включая ферритин).

Молекулярные маркеры: определяли уровни ММП2 и ММП9 в сыворотке крови. Генетическая часть включала анализ полиморфизмов генов AGTR1 и AGTR2, потенциально влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и темпы прогрессирования.

Нутритивная коррекция проводилась стадийноориентировано. На стадиях 1–2 ключевыми направлениями являлись коррекция избыточной жировой массы при сохранении достаточного белкового обеспечения, нормализация энергетического рациона и устранение микронутриентных дефицитов. На стадиях 3–5 акцент смещался на профилактику и коррекцию белковоэнергетической недостаточности, поддержание мышечной массы, индивидуализацию белкового и энергетического потребления с учетом клинической ситуации, а также контроль гидратации и электролитных нарушений.

Статистический анализ: применяли методы параметрической и непараметрической статистики, сравнение групп проводили при уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа генетических ассоциаций рассчитывали χ^2 , OR и RR; для оценки прогностической значимости маркеров использовали регрессионные модели и ROC-анализ (при наличии соответствующих данных).

Результаты

1) Антропометрические и нутритивные изменения по стадиям ХБП. Данные ретроспективной когорты (n=423) показали стадийную трансформацию антропометрического профиля (табл. 1). На ранних стадиях значения массы тела и ИМТ были выше, что отражает преобладание фенотипа избыточной массы тела и абдоминального ожирения. Начиная со стадии 3Б и далее наблюдалось снижение массы тела, окружности талии и ИМТ, что согласуется с усилением катаболизма и формированием белковоэнергетической недостаточности на поздних стадиях.

Таблица 1

Антропометрические показатели (M±SD) и межгрупповые различия в зависимости от стадии ХБП (ретроспективная группа, n=423)

Показатель	ХБП 1 (n=64)	ХБП 2 (n=86)	ХБП 3 (n=64)	ХБП 3А (n=27)	ХБП 3Б (n=49)	ХБП 4 (n=132)	ХБП 5 (n=154)	Статистическая значимость (p)
Масса тела, кг	78,4±12,3	81,1±13,1	76,5±11,7	73,8±10,9	71,2±10,4	66,4±11,5	62,1±10,8	G2>G1: н/д; G2>G3B: p<0,01; G3B>G4: p<0,01; G4>G5: p<0,05
Рост, см	168,2±8,7	167,4±8,3	166,9±9,1	165,8±7,9	165,1±8,2	164,7±9,3	164,2±8,5	различия незначимы (p>0,05)
ИМТ, кг/м ²	27,7±3,8	28,9±4,2	26,5±3,6	25,8±3,5	25,2±3,1	24,3±3,2	22,9±3,4	G2>G3: p<0,05; G3B>G4: p<0,01; G4>G5: p<0,01
Окружность талии, см	95,1±10,5	98,7±11,2	93,3±9,7	90,2±8,9	88,4±8,5	86,1±9,2	84,7±8,8	G2>G3B: p<0,01; G3B>G4: p<0,05; G4>G5: н/д
Ожирение, %	34,4 %	38,3 %	24,6 %	18,5 %	14,2 %	11,4 %	8,3 %	Уменьшение ожирения от G2 к G5 статистически значимо (χ ² , p<0,001)
Недостаточность питания (ИМТ <22), %	4,7 %	6,9 %	12,3 %	14,8 %	18,3 %	26,5 %	33,1 %	Рост недостаточности питания G3B к G5: p<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости межгрупповых различий (как представлено в исходном исследовании).

2) Активность матриксных металлопротеиназ. Уровни ММП2 и ММП9 повышались при утяжелении стадии ХБП (табл. 2). Для ММП2 средние значения составили 2,43±0,20 нг/мл на стадиях 1–2, 4,30±1,30 нг/мл на стадиях 3–4 и 5,40±1,20 нг/мл на стадии 5 (F=98,6; p<0,001). Для ММП9 отмечен аналогичный тренд: 25,2±1,8; 33,6±2,1 и 52,6±3,1 нг/мл соответственно (F=412,4; p<0,001).

Таблица 2

Уровни ММП-2 и ММП-9 (нг/мл) в зависимости от стадии ХБП

Показатель	ХБП 1–2 (M±SD)	ХБП 3–4 (M±SD)	ХБП 5 (M±SD)	F	p
ММП-2, нг/мл	2,43±0,20	4,30±1,30	5,40±1,20	98,6	<0,001
ММП-9, нг/мл	25,2±1,8	33,6±2,1	52,6±3,1	412,4	<0,001

3) Эффективность стадийноориентированной нутритивной коррекции. В проспективной части после коррекции отмечалась положительная динамика категорий SGA в основной группе по сравнению с группой сравнения (табл. 3). В основной группе доля пациентов категории SGAA увеличилась, а ухудшение нутритивного статуса не регистрировалось. Данные о составе тела по биоимпедансометрии (табл. 4) демонстрировали тенденцию к росту/стабилизации показателей скелетномышечной массы и белкового пула при одновременной нормализации отдельных параметров гидратации (в зависимости от стадии).

Таблица 3

Динамика категорий SGA до и после нутритивной коррекции (основная группа и группа сравнения)

Показатель	Основная группа (ОГ), n=77	Основная группа (ОГ), n=77	Группа сравнения (ГС), n=76	Группа сравнения (ГС), n=76
Показатель	ХБП 1–2 (n=20)	ХБП 3–5 (n=57)	ХБП 1–2 (n=20)	ХБП 3–5 (n=56)
Показатель	Исходные данные	После коррекции	Исходные данные	После коррекции
SGA-A	15 (75,0 %)	17 (85,0 %)	18 (31,6 %)	24 (42,1 %)
SGA-B	5 (25,0 %)	3 (15,0 %)	30 (52,6 %)	27 (47,4 %)
SGA-C	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	9 (15,8 %)	6 (10,5 %)

Динамика показателей состава тела (биоимпедансометрия) до и после нутритивной коррекции

Показатель	ОГ ХБП	ОГ ХБП	ОГ ХБП	ОГ ХБП	ГС ХБП	ГС ХБП	ГС ХБП	ГС ХБП
	1–2 (n=20)	1–2 (n=20)	3–5 (n=57)	3–5 (n=57)	1–2 (n=20)	1–2 (n=20)	3–5 (n=56)	3–5 (n=56)
	до	после	до	после	до	после	до	после
SMM, кг	28,4±4,6	29,6±4,4	22,1±4,1	22,8±4,0	27,9±4,7	28,2±4,8	22,5±4,3	22,3±4,4
BCM, кг	30,8±5,1	33,2±4,9	24,5±4,8	26,0±4,6	30,5±5,0	31,0±5,1	24,8±4,9	25,0±5,0
FFM, кг	54,6±7,9	56,8±7,6	47,1±8,2	48,5±8,0	54,1±7,8	54,6±7,9	47,4±8,3	47,6±8,4
FM, %	33,5±5,8	30,8±5,4	28,2±6,1	27,6±6,0	32,9±5,6	32,4±5,7	29,1±6,4	28,9±6,6
TBW, %	47,8±4,9	50,6±4,6	43,2±5,1	45,0±4,9	48,1±4,8	48,6±4,9	43,6±5,3	43,8±5,4
ICW, л	22,6±3,4	24,1±3,3	18,9±3,6	19,8±3,5	22,4±3,5	22,8±3,6	19,1±3,7	19,2±3,8
ECW, л	14,8±2,3	14,3±2,2	16,5±2,7	15,8±2,6	14,9±2,4	14,8±2,5	16,7±2,8	16,6±2,9
ECW/TBW	0,39±0,03	0,37±0,03	0,43±0,04	0,40±0,04	0,39±0,03	0,39±0,03	0,44±0,04	0,44±0,04
Phase Angle, °	5,8±0,6	6,2±0,6	4,9±0,7	5,2±0,7	5,7±0,6	5,8±0,6	5,0±0,7	5,0±0,7
Гипергидратация, л	0,8±0,6	0,4±0,5	1,6±0,8	1,0±0,7	0,9±0,6	0,8±0,6	1,7±0,9	1,6±0,9
Саркопения, %	18,0	12,0	42,0	34,0	17,0	16,0	40,0	39,0

Обсуждение

Стадийные изменения антропометрических и биоимпедансометрических показателей отражают смену доминирующих патофизиологических механизмов по мере прогрессирования ХБП. На стадиях 1–2 более выражены метаболические компоненты риска (избыточная жировая масса, абдоминальное ожирение), которые ассоциированы с инсулинорезистентностью и провоспалительным профилем адипокинов. Однако по мере снижения СКФ усиливаются уремический катаболизм, потеря мышечной массы и нутритивные дефициты, а водный сектор становится более лабильным, что может исказить простые антропометрические оценки. Поэтому использование только ИМТ и массы тела недостаточно: клиническая шкала SGA и биоимпедансометрия позволяют выявлять скрытые нутритивные нарушения и контролировать динамику состава тела.

Рост уровней ММП2 и ММП9 при прогрессировании ХБП может рассматриваться как отражение активного ремоделирования внеклеточного матрикса и воспалительно-фибротического континуума. В клиническом смысле повышение ММП способно сигнализировать о более высоком риске ускоренного снижения функции почек и необходимости интенсификации нефропротективной стратегии (контроль артериального давления, коррекция анемии, оптимизация РААС блокировки, индивидуализация нутритивной поддержки и мониторинг гидратации).

Стадийноориентированная нутритивная коррекция в проспективной части сопровождалась улучшением/стабилизацией нутритивного статуса по SGA и благоприятной динамикой ряда показателей состава тела. Эти результаты подтверждают клиническую целесообразность раннего выявления нутритивных рисков и их коррекции. Нутритивные вмешательства должны быть персонализированными: на ранних стадиях – фокус на контроле энергетического баланса и избытка висцерального жира, на поздних – приоритет сохранения белкового пула и мышечной массы, профилактики саркопении и контроля микронутриентных дефицитов.

Ограничения исследования включают неоднородность этиологии ХБП и различия в длительности заболевания, а также ограниченную доступность части инструментальных методов у отдельных пациентов. Тем не менее, комбинация ретроспективного анализа большой когорты и проспективной интервенционной части повышает практическую значимость полученных выводов.

ВЫВОДЫ

1. По мере прогрессирования ХБП возрастает частота и выраженность нутритивных нарушений, что требует стандартизированной диагностики на всех стадиях заболевания.

2. При ХБП 3–5 стадий ухудшение композиционного состава тела и гидратационного баланса характеризуется снижением скелетномышечной массы и фазового угла.

3. Стадийно-ориентированная нутритивная коррекция ассоциируется с улучшением или стабилизацией нутритивного статуса по шкале SGA и положительной динамикой ряда биоимпедансометрических показателей.

4. Уровни ММП2 и ММП9 достоверно повышаются с утяжелением стадии ХБП ($p < 0,001$) и могут рассматриваться как маркеры матричного ремоделирования и потенциального риска прогрессирования.

5. Полиморфизмы генов AGTR1 и AGTR2 ассоциированы с различиями в темпах снижения функции почек и могут дополнять стратификацию риска в рамках персонализированного подхода.

Практические рекомендации

– Включать комплексную оценку нутритивного статуса (антропометрия, SGA, биоимпедансометрия, лабораторные маркеры) в стандарт обследования пациентов с ХБП.

– Применять стадийноориентированную нутритивную коррекцию как обязательный компонент нефропротективной терапии с регулярной переоценкой эффективности.

– Использовать биоимпедансометрию для мониторинга состава тела и водного баланса, особенно на стадиях 3–5, где высок риск саркопении и нарушений гидратации.

– Рассматривать определение ММП2/ММП9 как дополнительный инструмент стратификации риска прогрессирования и отбора пациентов для более частого наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перлин Д.В., Ткачёва О.Н., Яковлева Т.Н. Нарушения нутритивного статуса у пациентов с ХБП и возможности их коррекции // Клиническая нефрология. 2020. Т. 19. № 2. С. 45–54.
2. Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A. Pathophysiology of acute kidney injury // Compr. Physiol. – 2012. Vol. 2. P. 1303–1353.
3. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al. Effects of losartan on renal outcomes in diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2001. Vol. 345. P. 861–869. Doi: 10.1056/NEJMoa011161.
4. Brew K., Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP): an ancient family with structural and functional diversity // Biochim. Biophys. Acta. 2010. Vol. 1803. P. 55–71.
5. Cano N.J., Aparicio M., Brunori G., et al. Low-protein diets supplemented with ketoanalogues in CKD patients: European experience // Kidney International Supplements. 2016. Vol. 6(3). P. 371–376.
6. Carrero J.J., Cuppari L., Ikizler T.A., et al. Etiology of protein-energy wasting in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) // Journal of Renal Nutrition. 2013. Vol. 23(2). P. 77–90.
7. Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L. и др. Etiology of protein-energy wasting in CKD: a consensus statement // Nature Reviews Nephrology. 2018. Т. 14. Vol. 3. P. 171–184.
8. Da Silva Fink, J. Subjective global assessment of nutritional status—a systematic review of the literature / J. da Silva Fink, P. D. de Mello, E. D. de Mello // Clinical nutrition. 2015. Vol. 34(5). P. 785–792.
9. Duffield J.S. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis // J Clin Invest. 2020. Т. 130. P. 498–507.
10. Eckardt K.-U., Kasiske B., KDIGO Board. Innovations in CKD risk stratification. Kidney Int. 2023. Vol. 104. P. 243–257.
11. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Chronic Kidney Disease / C. Cano, P. Fiaccadori, R. Tesinsky et al. // Clinical Nutrition. 2021. Vol. 40(6). P. 1644–1688.
12. Ferenbach D. A., Bonventre J. V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD // Nat. Rev. Nephrol. 2015. Vol. 11. P. 264–276.
13. Fouque D., Aparicio M., Koppe L., et al. Low-protein diets in CKD: is the future plant-based? // Kidney International Reports. 2021. Vol. 6(6). P. 1373–1380.
14. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J., et al. Protein-energy wasting in CKD. Kidney Int. 2018. Vol. 93. P. 791–798.
15. Genovese F., Manresa A.A., Leeming D.J., Karsdal M.A., Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? // Fibrogenesis & Tissue Repair. 2014. Vol. 7. P. 4.
16. Glassock R.J. Inflammation as a driver of CKD progression // Nephron. 2019. Vol. 143. P. 1–4.
17. Glassock R.J. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls / R.J. Glassock, D.G. Warnock, P. Delanaye // Nature Reviews Nephrology. 2017. Vol. 13(2). P. 104–114.

-
18. Hahn D., Hodson E.M., Fouque D. и др. Low- and very-low-protein diets for non-diabetic adults with CKD: Cochrane Review // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 10. CD001892.
 19. Humphreys B.D. Mechanisms of renal fibrosis // *Annu Rev Physiol*. 2018. Vol. 80. P. 309–326.
 20. Ikizler T.A., Burrowes J.D., Byham-Gray L.D. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Chronic Kidney Disease: 2020 Update // *American Journal of Kidney Diseases*. 2020. Vol. 76(3). (Suppl 1). P. S1-S107.
 21. Kalantar-Zadeh K., Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2017. Vol. 377. P. 1765–1776.
 22. Kalantar-Zadeh K., Fouque D., Kopple J.D. и др. Plant-dominant low-protein diet (PLADO) for conservative management of CKD // *Journal of Renal Nutrition*. 2020. Vol. 30(5). С. 399–408.
 23. KDIGO Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update // *Kidney International Supplements*. 2020. Vol. 10(4). P. 1–107.
 24. Levin A., Tonelli M., Agarwal R. и др. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for CKD // *Kidney Int*. 2024. Т. 105. S1-S150.
 25. Nagase H., Woessner J. F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem*. 2019. Vol. 274. P. 21491–21494.
 26. Sabatino A., Fouque D., Ikizler T.A. et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease // *Clinical Nutrition*. 2024. Vol. 43(2). P. 245–278.
 27. Stenvinkel P., Carrero J.J. Inflammation in CKD: clinical and therapeutic implications // *Kidney Int Suppl*. 2018. Т. 8. P. 63–69.
 28. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res*. 2003. Vol. 92. P. 827–839.
 29. Wu Y., Chen J., Li F. et al. Sodium bicarbonate therapy and muscle mass in non-dialysis CKD: updated meta-analysis of randomized trials // *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. Article 1462380.
 30. Каримов Б.А., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Узбекистане // *Здравоохранение Узбекистана*. 2023. № 2. С. 10–16.