ЭПИДЕМИОЛОГИЯ + ПАТОГЕНЕЗ

метаболического ацидоза при хронической болезни почек

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность

Поражаются ~15% всех пациентов с ХБП, распространенность выше на поздних стадиях ХБП

Определение

Состояние, при котором происходит избыточное накопление в организме кислот, определяемое как содержание **бикарбоната в сыворотке пациента <22 мЭкв/л**

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ БАЛАНС

Поступление

Накопление кислот из пищи и в результате метаболизма белков

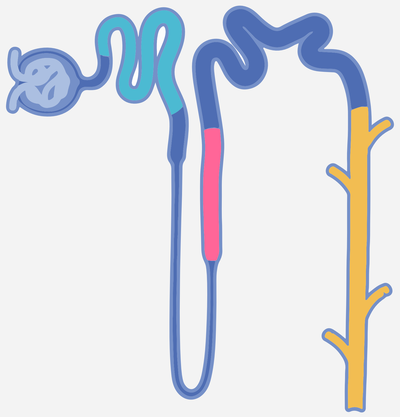
Выведение

Легкие (CO_2)

Почки (NH_4^+ и титруемые кислоты)

МЕХАНИЗМ

Почечная экскреция кислот при хронической болезни почек снижена вследствие уменьшения массы действующих нефронов



Проксимальный каналец

~80% профильтровавшегося бикарбоната реабсорбируется

Метаболизм глутамина приводит к образованию NH_4^+ и HCO_3^-

$NH4^+$ секретируется в просвет канальца с помощью NHE3 (Na-водородный обменник 3) или H^+/АТФазы (протонный насос).

На всем протяжении нефрона

HPO_4^{2-} связывается с секретированными H^+

При pH мочи ≤5.5 практически весь фосфат связан с протонами, и выведению титруемых кислот способствуют буферы, такие как мочевая кислота и креатинин

Толстый восходящий отдел

15% профильтровавшегося бикарбоната реабсорбируется

NH_4^+ поступает в клетки с помощью NKCC2 (Na-K-Cl котранспортер 2)

NH_4^+ попадает в интерстиций с помощью NHE4 (натрий-водородный обменник 4) и создает концентрационный градиент NH_4^+ в интерстиции

Собирательные трубки

NH_3 соединяется с H^+ с образованием NH_4^+, который выделяется с мочой

АММОНИЙ (NH_4^+)

Образуется преимущественно в проксимальных канальцах в результате **метаболизма глутамина**

Основные источники глутамина - **из пищи и в результате деградации белка мышц**

Экскретируется с мочой в качестве о**сновного адаптивного ответа почек** на кислотную нагрузку

ТИТРУЕМЫЕ КИСЛОТЫ

Мочевые буферы, поступающие из системного кровотока

Основной титруемый буфер - это HPO_4^{2-} (90% экскреции титруемых кислот в виде $\mathbf{H_2PO_4^-}$)

ССЫЛКИ

Chen W, Levy DS, Abramowitz MK. Acid Base Balance and Progression of Kidney Disease. Semin Nephrol. 2019;39(4):406-417.

Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2232-2242.

Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019;74(2):263-275.

Разработано при поддержке Tricida

Оригинальная инфографика Dr Michelle Lim @whatsthegfr

ПОСЛЕДСТВИЯ (1)

метаболического ацидоза при хронической болезни почек

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность

Поражаются **~15% всех пациентов с ХБП**, распространенность выше на поздних стадиях ХБП

Недостаточно лечится

Лишь 2.7% пациентов с ХБП и уровнем бикарбоната крови ≤22 мЭкв/л получают пероральную щелочную терапию

Почему нужно лечить?

Метаболический ацидоз связан с ускоренным прогрессированием ХБП и повышенным риском смерти

В многочисленных исследованиях показано, что лечение может замедлить снижение почечной функции

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХБП

Метаболический ацидоз

↓

Повышение медиаторов в ответ на H^+ стресс

- **Ангиотензин II** → **Тубулоинтерстициальное повреждение и фиброз**
- **Эндотелин-1 & Альдостерон** → **Тубулоинтерстициальное повреждение и фиброз**
- **Внутрипочечный аммоний** → **Активация комплемента** → **Тубулоинтерстициальное повреждение и фиброз**

↓

Прогрессирование ХБП

Ангиотензин II

Может вызывать интерстициальное воспаление, фиброз, канальцевую атрофию и протеинурию, что приводит к постепенному снижению функцию почек.

Усиливает аммониогенез и выработку почками ЭТ-1 и альдостерона, возможно, ускоряя таким образом прогрессирование дисфункции почек.

Это может быть уменьшено приемом бикарбоната и потреблением продуктов-источников оснований, и может таким образом замедлить темп снижения рСКФ у пациентов с ХБП.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) и альдостерон

Стойко повышенный уровень ЭТ-1 ассоциирован с **повышенным тубулоинтерстициальным повреждением, воспалением и фиброзом**, приводя к повышению проницаемости клубочков и снижению СКФ

Выработка альдостерона (в ответ на стимуляцию внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) **повышает ацидификацию дистальных отделов нефрона и вызывает гемодинамические и профибротические эффекты, способствующие повреждению почек**

Было показано, что щелочная терапия уменьшает опосредованное ЭТ-1 повреждение почек и снижает **выработку альдостерона в корковом слое почек** (на модели остаточной почки крысы).

Аммониогенез

Аммиак связывается с С3 комплементом с образованием С3-конвертазы, которая **активирует альтернативный путь системы комплемента**, усугубляя воспаление и тубулоинтерстициальное повреждение

ССЫЛКИ

Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019;74(2):263-275.

Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):670-8.

Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):289-297.

Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2020;31(3):469-482.

Разработано при поддержке Tricida

Оригинальная инфографика Dr Michelle Lim @whatsthegfr

ПОСЛЕДСТВИЯ (2)

метаболического ацидоза при хронической болезни почек

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность

Поражаются ~15% всех пациентов с ХБП, распространенность выше на поздних стадиях ХБП

Недостаточно лечится

Лишь 2.7% пациентов с ХБП и уровнем бикарбоната крови ≤22 мЭкв/л получают пероральную щелочную терапию

Почему нужно лечить?

Метаболический ацидоз связан с ускоренным прогрессированием ХБП и повышенным риском смерти

В многочисленных исследованиях показано, что лечение может замедлить снижение почечной функции

КАТАБОЛИЗМ БЕЛКА

Метаболический Ацидоз

↑ Провоспалительные цитокины

↓ pH в мышцах

↑ Глюкокортикоиды

Активация убиквитин-протеасомного пути деградации

↑ Каспаза-3 Протеолиз

↓ Инсулин/ ИФР-1 сигнальный путь

Деградация белка мышц + Потеря

Потеря мышечной массы

Характеризуется повышением **скорости обмена в мышечной ткани** и атрофией мышечных волокон II типа

Связана с повышенной **деградацией мышечного белка** без изменения его синтеза

Назначение щелочной терапии пациентам с ХБП додиализных стадий или уже находящимся на поддерживающем диализе **увеличивало безжировую массу тела, повышало силу мышц и потребление белка с пищей, снижало скорость катаболизма белка, повышало уровень сывороточного альбумина и улучшало физическое функционирование.**

КОСТНАЯ БОЛЕЗНЬ

↓ pH интерстиция костной ткани

системный pH

внутриклеточный pH остеокластов и остеобластов

Повышение растворения минеральных веществ в кости

Снижение образования костной ткани

Повышение клеточно-опосредованной резорбции кости

Остеомаляция

Фиброзно-кистозный остеит

ССЫЛКИ

Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019;74(2):263-275.

Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):670-8.

Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):289-297.

Разработано при поддержке Tricida

Оригинальная инфографика Dr Michelle Lim @whatsthegfr

ПОСЛЕДСТВИЯ (3)

метаболического ацидоза при хронической болезни почек

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность

Поражаются ~15% всех пациентов с ХБП, распространенность выше на поздних стадиях ХБП

Недостаточно лечится

Лишь 2.7% пациентов с ХБП и уровнем бикарбоната крови ≤22 мЭкв/л получают пероральную щелочную терапию

Почему нужно лечить?

Метаболический ацидоз связан с ускоренным прогрессированием ХБП и повышенным риском смерти

В многочисленных исследованиях показано, что лечение может замедлить снижение почечной функции

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Метаболический Ацидоз

Снижение связывания инсулина с родственным ему рецептором из-за кислой среды

Вмешательство в индуцированную инсулином внутриклеточную передачу сигналов путем подавления активности PI3K (фосфоинозитид -3-киназы) в мышцах

Снижение чувствительности к инсулину

Инсулинорезистентность коррелирует с выраженностью метаболического ацидоза у пациентов с ХБП без диабета

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)

Снижен уровень при метаболическом ацидозе

Хуже ответ на **введение фармакологических доз гормона роста (СТГ)**

Коррекция метаболического ацидоза **улучшала ИФР-1** ответ на введение СТГ

Функция щитовидной железы

Индукция метаболического ацидоза у людей с нормальной функцией почек вызывала изменения, соответствующие гипотиреозу

У пациентов с ХБП, не получавших диализ или находящихся на поддерживающем гемодиализе, наблюдались **низкие уровни Т3 и Т4 в плазме с нормальным уровнем ТТГ и плохим ответом на ТРГ**

Только коррекция метаболического ацидоза повышала **уровни свободного Т3, свободного Т4 и общего Т3.**

КОГНИТИВНОСТЬ

Низкий уровень бикарбоната сыворотки независимо ассоциирован с **низкими результатами тестов**, оценивающих общие **когнитивные/исполнительные функции**

Возможные механизмы ацидоз-индуцированной дисфункции нейронов включают:

Ингибирование NMDA (N-метил-D-аспартат)-активированных токов при ацидозе приводит к **перевозбуждению нейронных сетей**

Ацидоз, вызванный западной диетой (независимо от рСКФ), способствует развитию **экситотоксичности нейронов** и последующих когнитивных нарушений

ССЫЛКИ

Raphael KL. **Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019.** Am J Kidney Dis. 2019;74(2):263-275.

Dobre M, Yang W, Chen J, et al. **Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study.** Am J Kidney Dis. 2013;62(4):670-8.

Kraut JA, Madias NE. **Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease.** Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):289-297.

Dobre M, Gaussoin SA, Bates JT, et al. **Serum Bicarbonate Concentration and Cognitive Function in Hypertensive Adults.** Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(4):596-603.

Разработано при поддержке Tricida

Оригинальная инфографика Dr Michelle Lim @whatsthegfr

МОДИФИКАЦИЯ ДИЕТЫ

при метаболическом ацидозе и хронической болезни почек

ВВЕДЕНИЕ

Существующие рекомендации

Поддерживать нормальный уровень бикарбоната крови **(22-29 мЭкв/л)**

Как этого достичь?

Снижение эндогенной продукции кислот применением **диеты с источниками оснований** и минимизацией потребления животного белка

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Диета, включающая источники оснований, повышала уровень бикарбоната сыворотки, снижала уровень ангиотензиногена в моче и способствовала сохранению рСКФ в сравнении с обычной диетой

МЕХАНИЗМ

Сниженная СКФ

Диета-источник оснований ⊣

H^+ ↑ Накопление ионов водорода

Высвобождение медиаторов адаптивного ответа на H^+ стресс
(почечный аммиак, АТ II, ЭТ-1, альдостерон)

Краткосрочные последствия метаболического ацидоза

H^+ ↑ Повышение экскреции H^+ с мочой оставшимися нефронами

Отдаленные последствия метаболического ацидоза

СКФ ↘ **Дальнейшее снижение СКФ**

Усиление интерстициального воспаления и фиброза в почках

ДИЕТА С СОДЕРЖАНИЕМ ОСНОВАНИЙ

Включает преимущественно фрукты и овощи

Соблюдение осторожности в отношении содержания калия

ВЫВОД

Диета с **источниками оснований, состоящая преимущественно из фруктов и овощей**, может быть эффективным вариантом **коррекции метаболического ацидоза и сохранения функции почек**

ССЫЛКИ

Goraya N, Wesson DE. Novel dietary and pharmacologic approaches for acid-base modulation to preserve kidney function and manage uremia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020;29(1):39-48.

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 angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. Kidney Int. 2014;86(5):1031-8.

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.

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):371-81.

Разработано при поддержке Tricida

Оригинальная инфографика Dr Michelle Lim @whatsthegfr

ЛЕЧЕНИЕ: ПРИМЕНЕНИЕ БИКАРБОНАТА

при метаболическом ацидозе при хронической болезни почек

ВВЕДЕНИЕ

Когда следует начинать лечение?

Это зависит от тяжести ацидоза, артериального давления, волемического статуса и наличия гиперкалиемии

Лечение метаболического ацидоза (HCO_3^- <22 mEq/L) обосновано, если не выявлено обратимых причин

Какие есть варианты?

Единственными доступными в настоящее время вариантами лечения метаболического ацидоза являются такие добавки, как бикарбонат натрия и цитрат натрия

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

БИКАРБОНАТ

Реагирует с соляной кислотой в просвете желудка → Выделение CO_2 → Вздутие живота и отрыжка

Общее для обоих:
Плохие вкусовые качества

ЦИТРАТ

Легко связывается с алюминием → Попадает в кровоток и усиливает всасывание алюминия в кишечнике → Острая алюминиевая энцефалопатия

КАТИОН

Важен ли сопутствующий катион?

Как правило, это натрий.

Количество натрия может быть значительным (600 мг бикарбоната натрия три раза в день даёт **~500 мг натрия/сут**).

Это может привести к **прибавке веса** и **гипертензии** из-за накопления жидкости.

Повышенное потребление натрия снижает эффективность блокады ренин-антиотензин-альдостероновой системы в замедлении прогрессирования ХБП.

Соли калия являются вариантом, однако это связано с **риском жизнеугрожающей гиперкалиемии.**

ССЫЛКИ

Raphael KL. **Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019.** Am J Kidney Dis. 2019;74(2):263-275.

Dobre M, Yang W, Chen J, et al. **Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study.** Am J Kidney Dis. 2013;62(4):670-8.

Kraut JA, Madias NE. **Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease.** Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):289-297.

Lambers Heerspink HJ, et al. **Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers.** Kidney Int. 2012;82(3):330-7.

Vegter S,et al. **Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD.** J Am Soc Nephrol. 2012;23(1):165-73.

Разработано при поддержке Tricida

Оригинальная инфографика Dr Michelle Lim @whatsthegfr