



СПбГУ, ПСПбГМУ им. И.П.Павлова



МИКРОБИОТА И МКН-ХБП

А.Ш. Румянцев

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2023

10.03.2023

Санкт-Петербург

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

При ХБП уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая

- ✓ дефицит витамина D,
- ✓ изменение чувствительности и функции рецепторов к витамину D (VDR) околощитовидных желез ,
- ✓ снижение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта,
- ✓ изменение чувствительности и функции кальций-чувствительных рецепторов (CaSR)
- ✓ гиперплазию клеток околощитовидных желез,
- ✓ увеличение синтеза паратгормона
- ✓ повышение уровня фактора роста фибробластов -23 (FGF-23) в сыворотке крови,
- ✓ повышение уровня неорганического фосфата в сыворотке крови,
- ✓ кальцификацию сосудов и мягких тканей.

НАРУШЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ: ТЕРМИНОЛОГИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (МКН-ХБП)

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одного или комбинацией следующих состояний:

- отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов 23, кальция, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы и витамина D;
- нарушениями обновления костной ткани, ее минерализации и объема, а также линейного роста и прочности кости;
- кальцификацией сосудов и/или мягких тканей.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2009; (113):S1–130

Ермоленко В.М. и соавт. *Нефрология и диализ.* 2011;13 (1):33–51.

ОСТЕОПОРОЗ

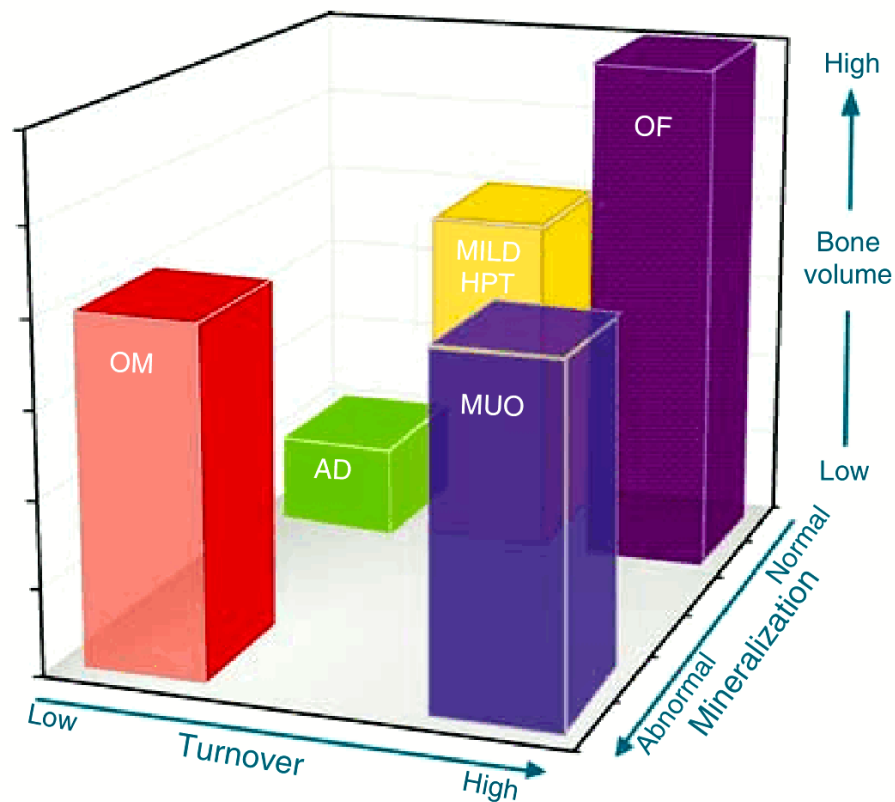
состояние, характеризующееся

- низкой костной массой
- и/или качественными нарушениями микроархитектоники кости,

что приводит к ее хрупкости и склонности к переломам.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.* JAMA 2001; 285: 785–795

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХБП



красный OM (osteomalacia) – остеомалация: снижены обмен и минерализация, объем кости от низкого до среднего,
зеленый AD (adynamic bone disease) – адинамическая болезнь кости: резко снижен обмен, минерализация от сниженной до нормальной, объем кости низкий,
желтый Mild HPT (mild hyperparathyroid-related bone disease) – умеренно выраженная гиперпаратиреоидная болезнь: обмен кости от низкого до среднего, нормальная минерализация, любой объем костной ткани,
фиолетовый OF (osteitis fibrosa) – фиброзный остеит: скорость обмена кости высокая, минерализация нормальная, объем костной ткани увеличен за счет образования кист
синий MUO (mixed uremic osteodystrophy) – смешанная уремическая остеодистрофия – высокая скорость обмена с низкой минерализацией, нормальный объем кости.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХБП

Rosen C.J ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 2013 , с дополнениями

I. Высокообменная болезнь кости

- a. иПТГ > 500 пг/мл
- b. ↑ общая ЩФ >150 Ед/л или костноспецифическая ЩФ (остаза) > 25 мкг/л
- c. ↑ склеростин > 160 нг/л, но в меньшей степени по сравнению с адинамической болезнью кости

II. Низкообменная болезнь кости

a. Адинамическая болезнь кости

1. иПТГ < 100 пг/мл
2. Нормальный уровень общей ЩФ <150 Ед/л и костноспецифической ЩФ (остаза) < 25 мкг/л
3. ↓ остеокальцин < 2нг/мл
4. Раннее повышение уровня склеростина > 160 нг/л (до ХБП 5 стадии)

b. Остеомаляция

1. иПТГ < 100 пг/мл
2. Нормальный уровень общей ЩФ <150 Ед/л и костноспецифической ЩФ (остаза) < 25 мкг/л
3. ↓ уровень остеокальцина < 2нг/мл
4. ↑ уровень Al^{+3} >15 мкг/л

III. Смешанная уремическая остео дистрофия

- a. иПТГ > 300 пг/мл
- b. ↑ уровень Al^{+3} >15 мкг/л

IV. Неклассифицируемая

- a. иПТГ 100-500 пг/мл

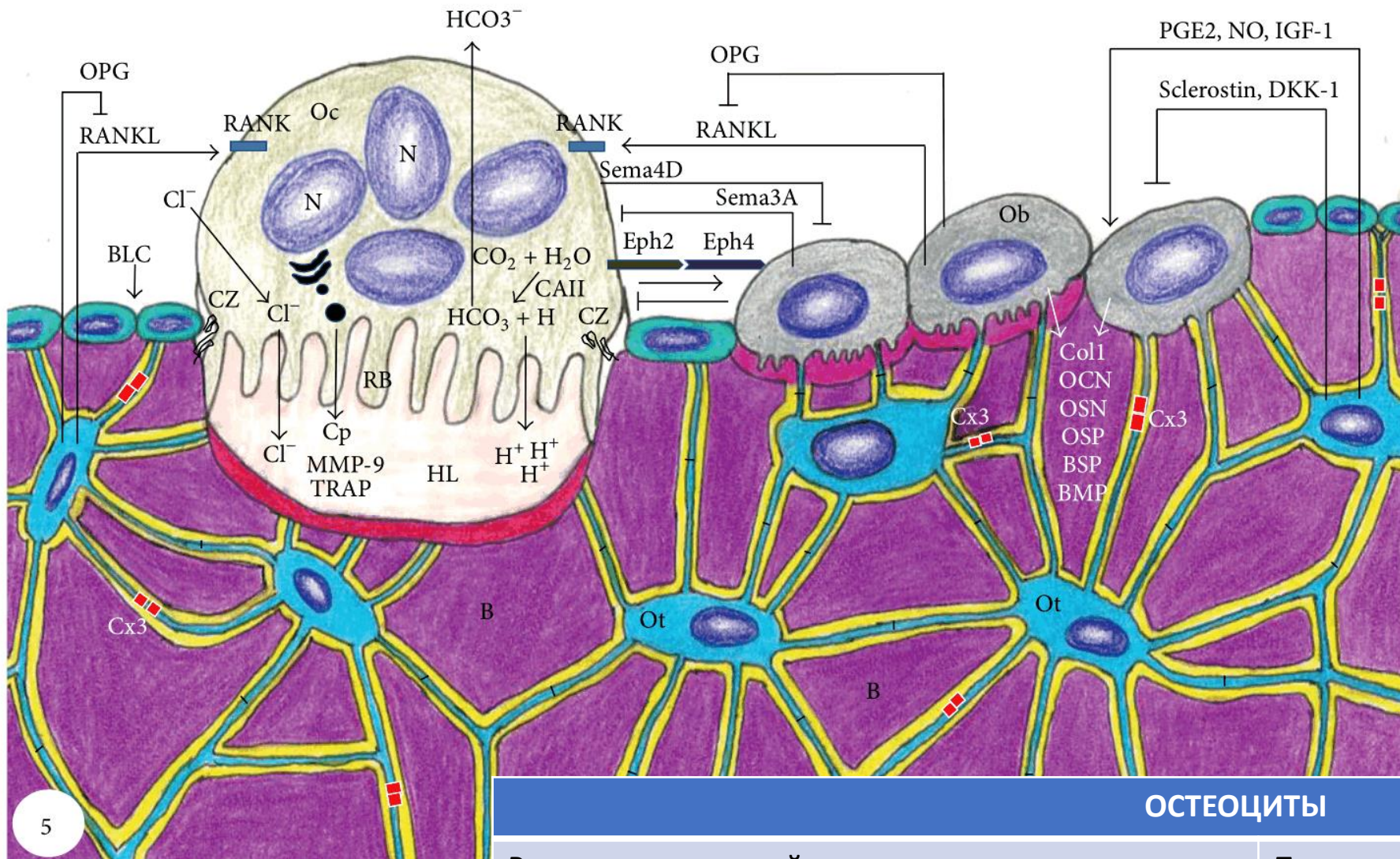
Клинические рекомендации
Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9
Возрастная группа: взрослые
Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

Разработчик клинических рекомендаций:
• Ассоциация нефрологов



В табл. 11. Распространенность системных осложнений ХБП нет МКН-ХБП
Рекомендаций по определению уровня Al нет



Костная ткань - динамическая система с высокой активностью обмена веществ, развитым кровоснабжением, с процессами (непрерывными) новообразования и разрушения для поддержания механической прочности

3 типа клеток

остеоциты



osteобласты

остеокласты

ОСТЕОЦИТЫ

Разрушение костной ткани

↑ Osteoclasts (production of receptor activator of nuclear factor kappa- β , RANKL)

↓ Osteoblasts (secretion of sclerostin, and dickkopf-1 (DKK-1) – inhibitor of the Wnt signaling pathway)

Продукция костной ткани

↑ Osteoblasts (PGE2, NO, insulin-like growth factor 1 (IGF1))

↓ Osteoclasts (osteoprotegerin)

При СКФ <30мл/мин
резистентность к кальцитриол
регуляции секреции ПТГ



↓VDR



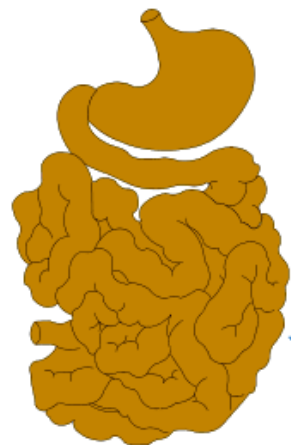
↓CaSR



Гиперплазия → аденомы

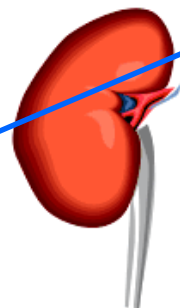
↑ PTH

в к-ке ↑реабсорбцию Ca⁺ и P⁺ в
почках реабсорбцию ↑Ca, но ↓P



↓Ca absorption

↓Calcitriol



CKD

↑ P excretion

↓ P excretion
↓Klotho

↑FGF-23



Bone remodeling

Sclerostin, FGF-23,
↓ calcitriol,
Uremic toxins
PTH hyporesponse

High turnover

Low turnover

Osteoporosis

КЛАССИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О
МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ МКН-ХБП

МИКРОБИОЛОГИЯ: ТЕРМИНОЛОГИЯ

Флора (микрофлора, кишечная флора) – скопление микроорганизмов, которые обычно обитают в кишечнике. Считалось, что кишечная флора состоит в основном из бактерий, поэтому термин относится к бактериальной популяции кишечника.

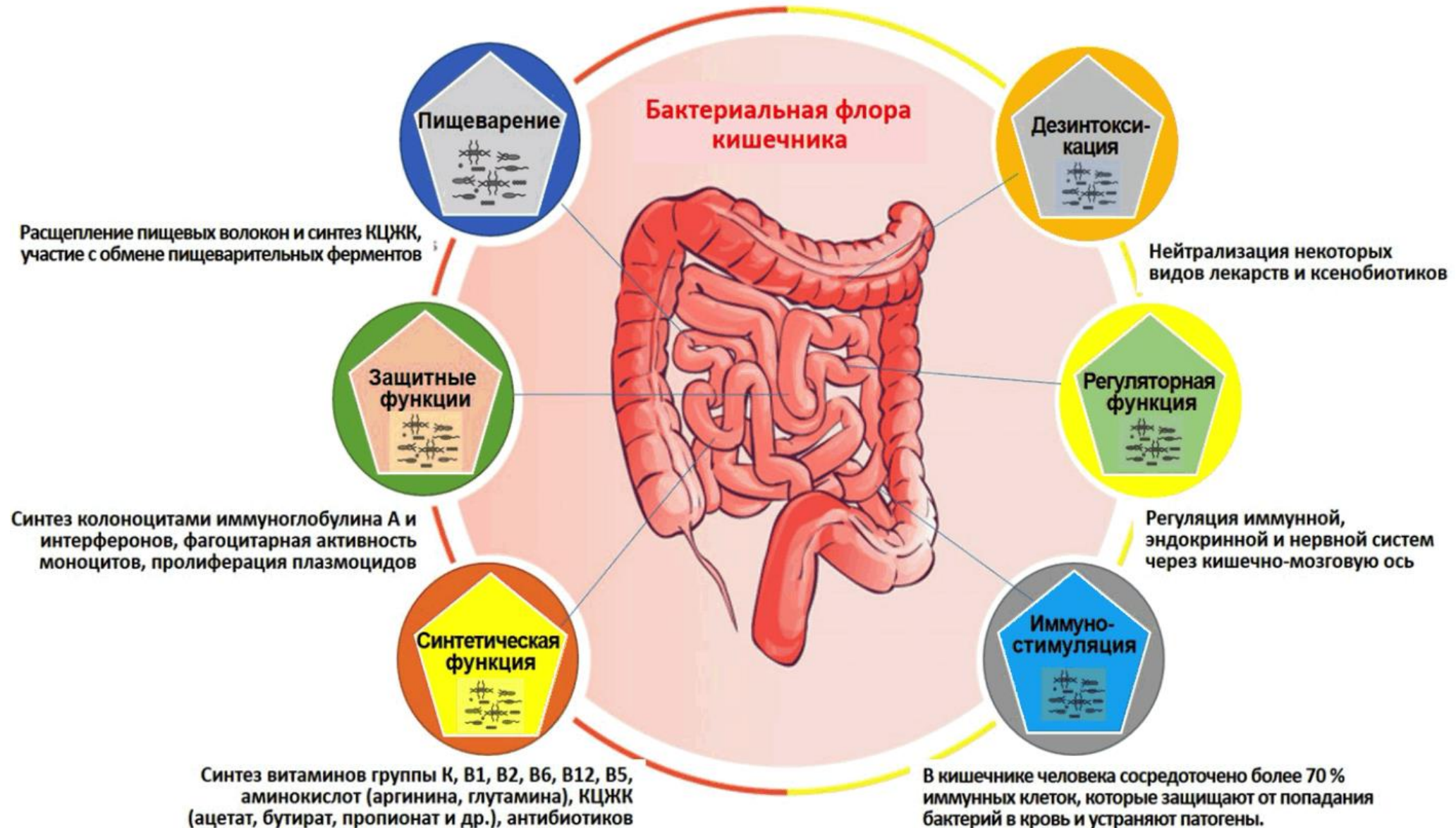
Микробиота – популяция микроорганизмов (бактерий, вирусов и т.д.), обитающих в определенной области тела

Микробиом – генетический материал этого сообщества.

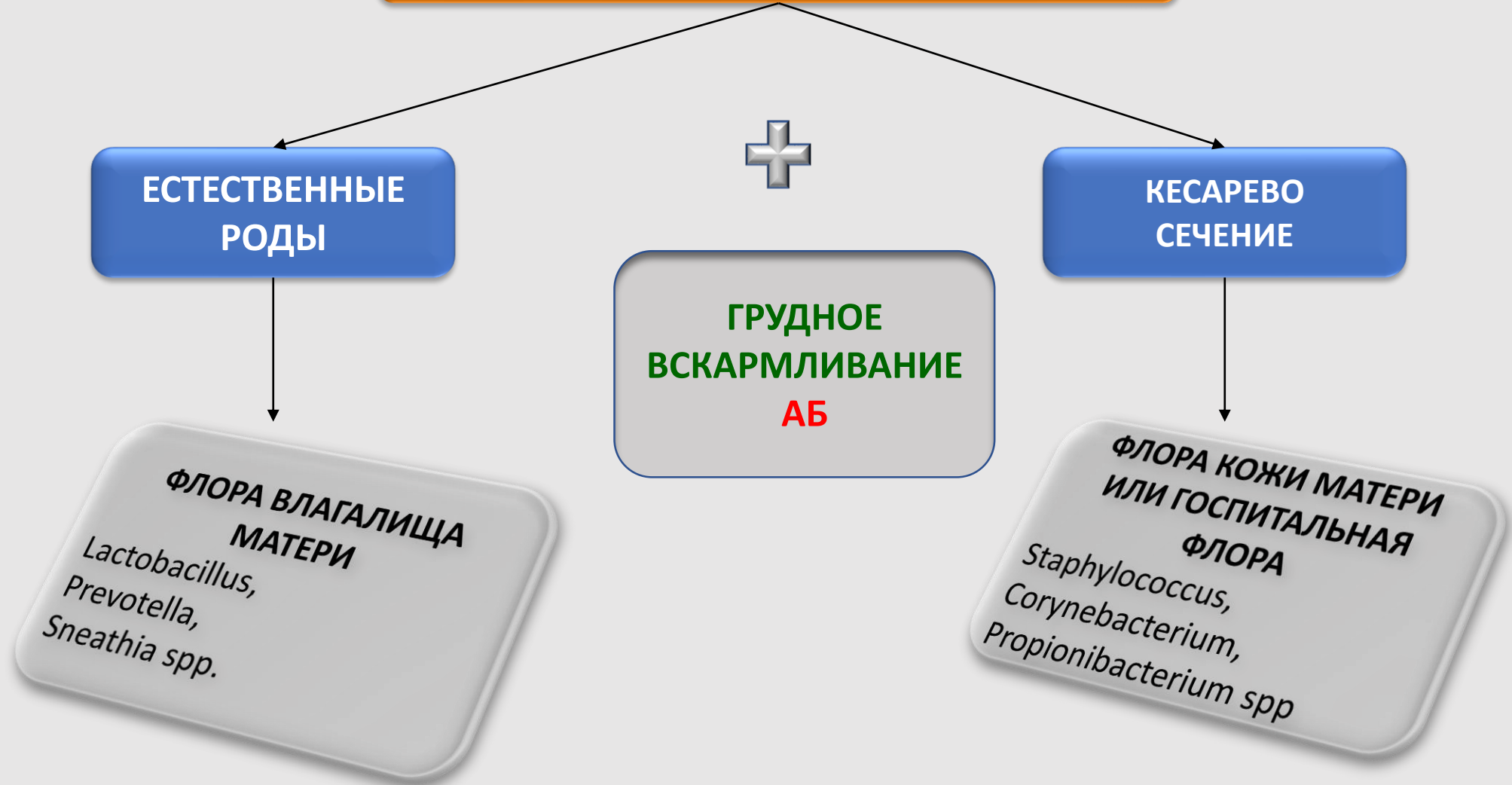
Представьте себе, что все микроорганизмы, составляющие микробиоту, помещают в блендер, тем самым стирая их индивидуальную идентичность, и оставляя только генетический материал полученного микробного супа. В деревне «микробиотой» будет список жителей, а «микробиомом» — список того, что эти жители коллективно умеют делать (печь хлеб, строить дом и т. д.).

Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции костного метаболизма, что привело к появлению новой междисциплинарной области исследований – «**остеомикробиология**», которая устраняет разрыв между физиологией кости, гастроэнтерологией, иммунологией и микробиологией.

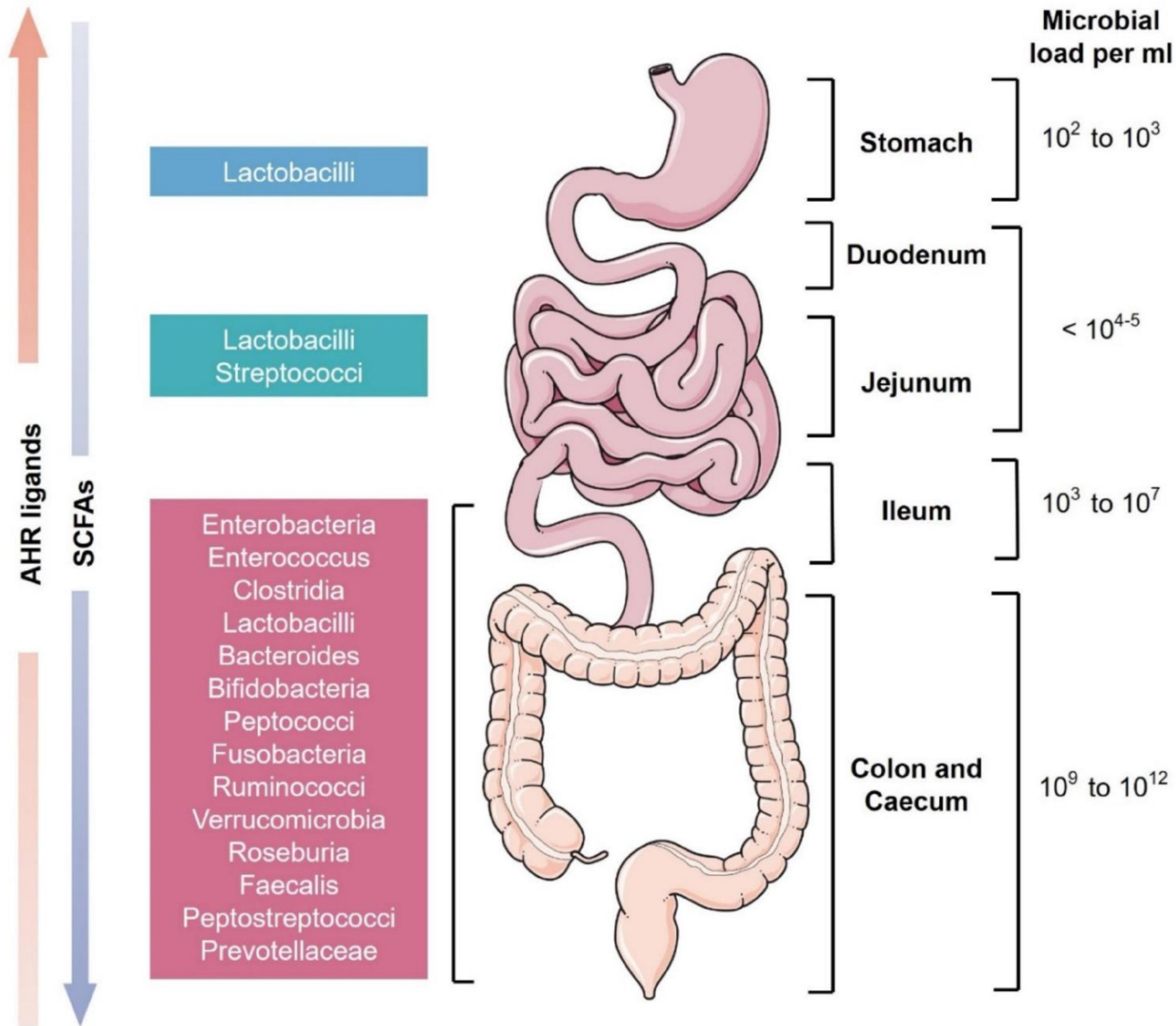
ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ



СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ПРИ РОЖДЕНИИ







Микробное разнообразие в ЖКТ:

Наименьшее – в желудке, наибольшее в толстой кишке

Желудок имеет наименьшее, тогда как толстая кишка и слепая кишка наиболее разнообразны (Ahmed et al., 2007).

Микробы производят важные вторичные метаболиты из компонентов питания:

жирные кислоты с короткой цепью (SCFAs) лиганды

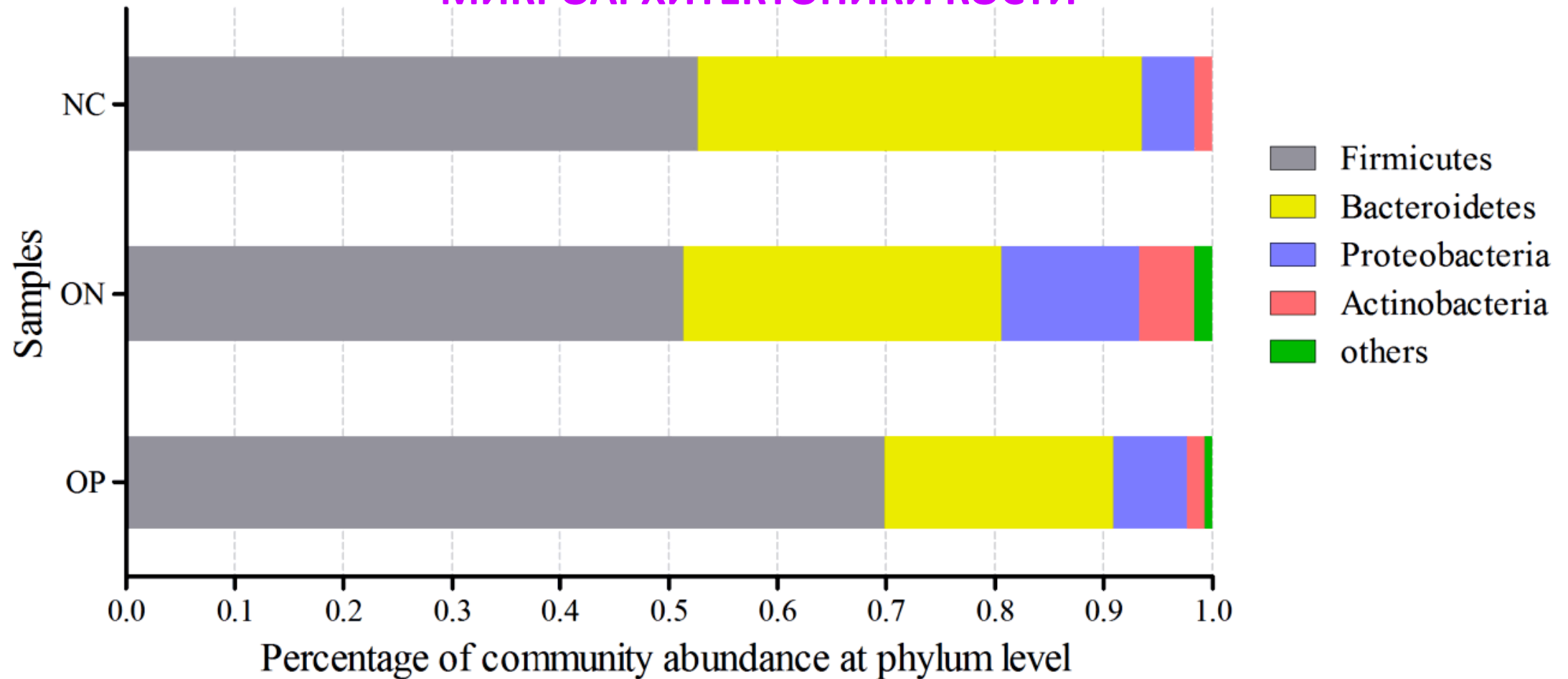
арилуглеводородного рецептора (рецептор ароматических

углеводородов, Aryl hydrocarbon receptor, AhR). SCFAs присутствуют в

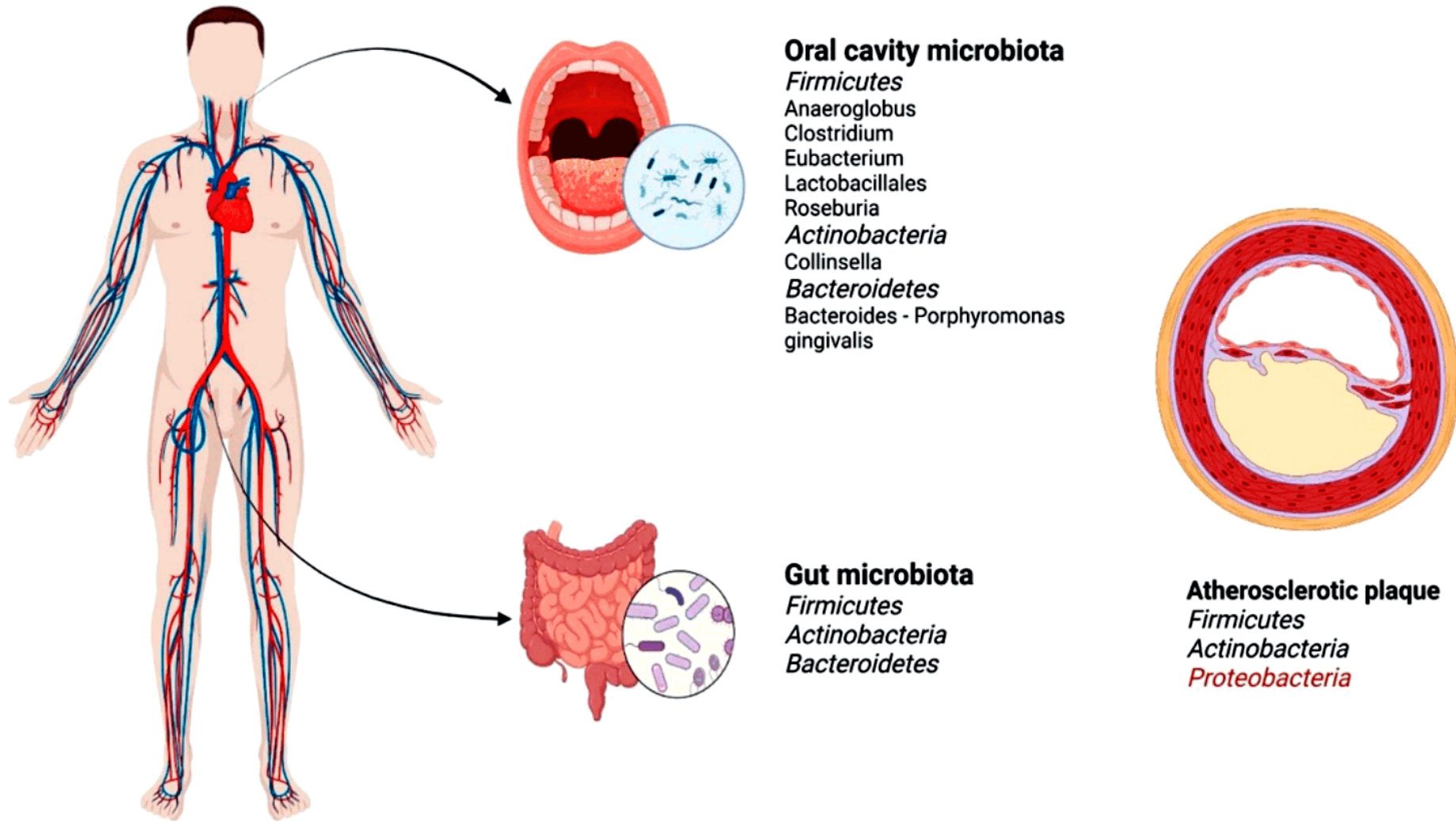
более высоких количествах в толстой кишке, в то время как лиганды

AhR более сконцентрированы в тонкой кишке.

ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ НАРУШЕНИИ МИКРОАРХИТЕКТОНИКИ КОСТИ



NC – контроль
ON – остеопения
OP – остеопороз

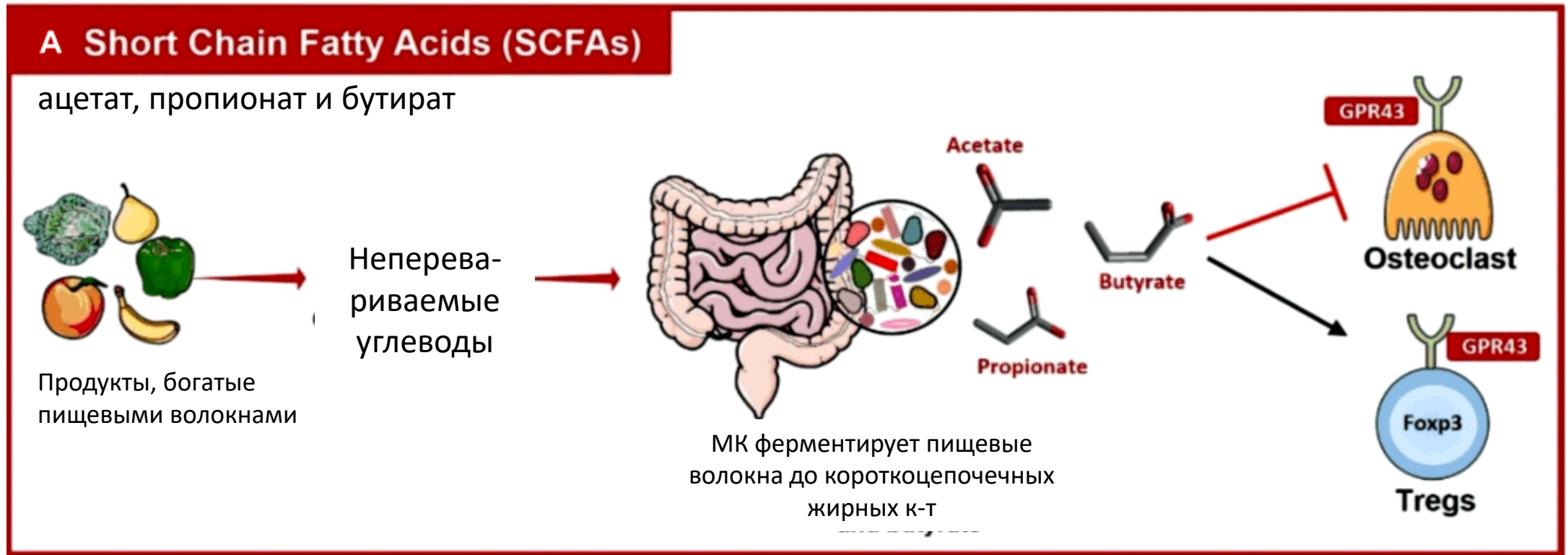


Бактериальный анализ образцов АС бляшек подтвердил существование микроорганизмов, общих с микробиотой кишечника или полости рта. В полости рта и кишечнике преобладают фирмикуты, в то время как АС бляшки богаты протеобактериями. Тип Bacteroidetes очень хорошо представлен в кишечнике, но в меньшей степени присутствует в АС бляшках. Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes выше у пациентов, страдающих ИБС. Cretoiu D et al. Microorganisms. 2021 Sep 9;9(9):1913.

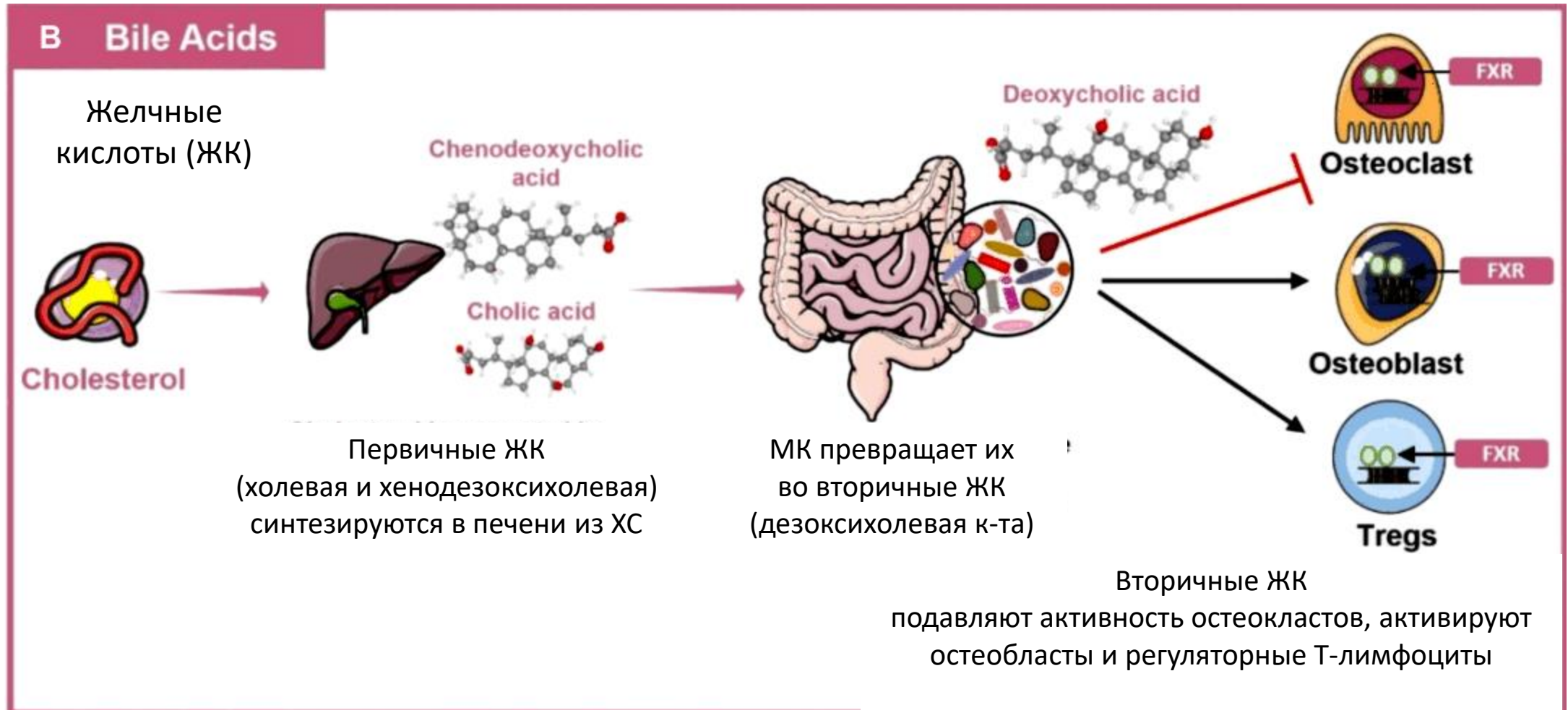
ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ

Гормон	Эффект
Эстрогены (ЭГ) Бифидо/лактобактерии	Конъюгированные ЭГ → Деконъюгированные ЭГ → ↓рецептора активатора ядерного фактора каппа-β → ↓Остеокласты
Инсулиноподобный фактор роста ¹ Бифидо/лактобактерии	↑Пролиферация и дифференциация остеобластов
Серотонин кишечника Условно/патогенные штаммы	↓Пролиферация и дифференциация остеобластов
ПТГ Сегментированные филаментные бактерии	↑ Th17 и TNF-α+ в кишечнике → миграция в костный мозг → ↑рецептора активатора ядерного фактора каппа-β → ↑Остеокласты
Лептин Избыток бифидо/лактобактерий	↓Серотонин головного мозга → ↓Пролиферация и дифференциация остеобластов

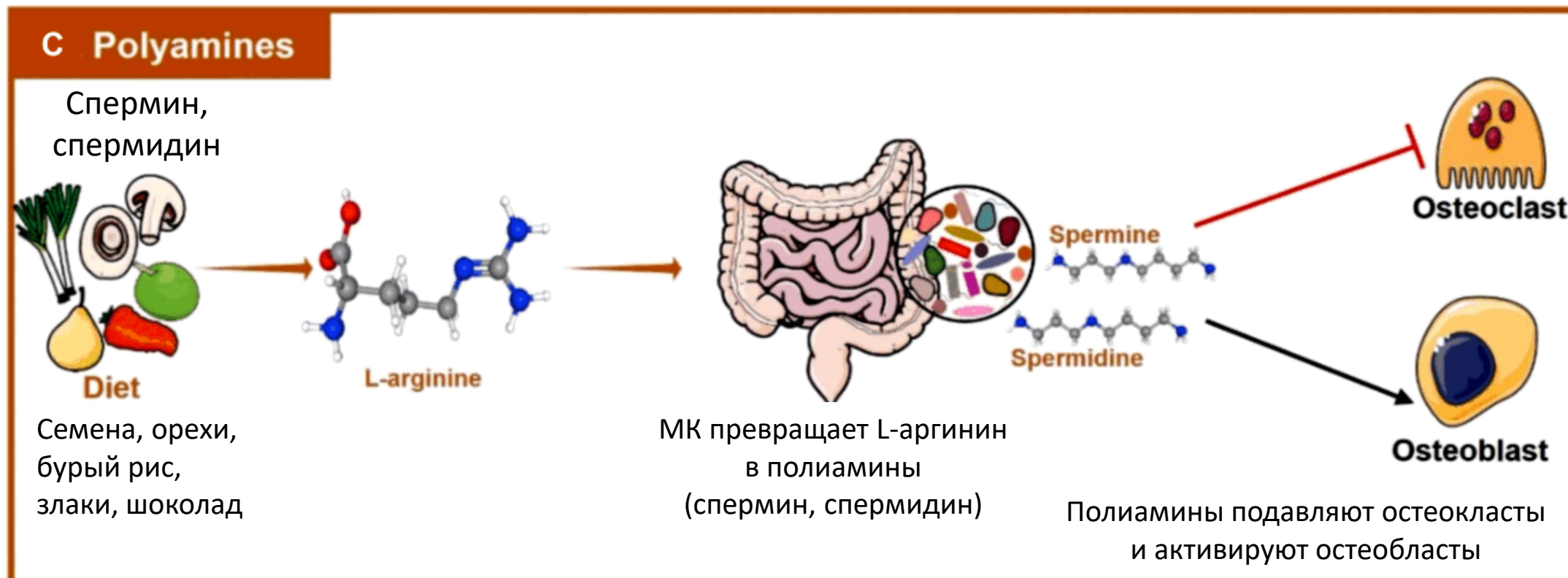
МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПОДАВЛЯЮТ АКТИВНОСТЬ ОСТЕОКЛАСТОВ И АКТИВИРУЮТ РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ



**МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: ВТОРИЧНЫЕ ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ
ПОДАВЛЯЮТ АКТИВНОСТЬ ОСТЕОКЛАСТОВ, АКТИВИРУЮТ ОСТЕОБЛАСТЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ**



МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: ПОЛИАМИНЫ ПОДАВЛЯЮТ АКТИВНОСТЬ ОСТЕОКЛАСТОВ, АКТИВИРУЮТ ОСТЕОБЛАСТЫ



Протекция кальцификации ССС	Потенциальные триггеры кальцификации ССС
<p>Отказ от трансжиров и простых сахаров [Nicoll R et al. 2015]</p> <p>Диета, богатая овощами, жирной рыбой и длинноцепочечными жирными кислотами омега-3 [Nicoll R et al. 2015]</p>	<p>Диеты с низким содержанием углеводов с раннего возраста [Gao J.W. et al. 2021]</p> <p>Гомоцистеин плазмы > 12 мкмоль/л [Rasouli M.L. et al. 2005]</p>
<p>Кальций (800 мг/сут) [Nicoll R et al. 2015, Wang T.K. et al. 2010; Agata U et al. 2013; Hsu H.H. et al. 2006; Moe S.M. et al. 2014]</p> <p>Магний (>380 мг/сут) [Hruby A et al. 2014; Ishimura et al. 2007; Meema H.E et al. 1987; Tzanakis I et al. 2004]</p> <p>Менахинон (витамин К2, животные) [Beulens J.W. et al. 2009; Geleijnse J.M. et al. 2004]</p> <p>Филлохинон (витамин К1, растения) [Shea M.K. et al. 2009; Schurgers L.J. et al. 2007]</p>	<p>Оксидативный стресс [Nicoll R et al. 2015]</p> <p>↓ магния в сыворотке [Henaut L. et al. 2018]</p> <p>Неорганический фосфат [Linefsky J.P. et al. 2011; Linefsky J.P. et al. 2014; McCarty M.F. et al. 2014]</p>
<p>Кальциферол > 75 нмоль/л [Nicoll R et al. 2015]</p> <p>Диета с высоким содержанием калия [Sun Y. et al. 2017; Young D.B. et al. 1995]</p> <p>Кверцетин [Beazley K.E. et al. 2013]</p> <p>Ресвератрол [Tomayko E.J. et al. 2014]</p> <p>Галлат эпигаллокатехина (чай) [Rehman H et al. 2013]</p> <p>Фолаты плазмы > 39.4 нмоль/л [Nicoll R et al. 2015, Held C et al. 2008]</p>	<p>α-токоферол [Hatzigeorgiou C et al. 2006]</p> <p>Диета с низким содержанием калия [Sun Y et al. 2017]</p>

Автор	Лечение	Микробиота	Микробные метаболиты	Маркеры атеросклероза
Esgalhado, M., 2018 ГД	Пищевые волокна (Hi-Maize® 260, Ingredion, Westchester, IL, USA) или плацебо (мука маниоки, Yoki)	↑Бифидобактерии, сбалансированно с Бактероиды/Фирмикуты	↓индоксил сульфата; p-крезил сульфат не менялся	↓карбонильная модификация белков (окислительная); ↓производные тиобарбитуровой кислоты; ↓IL-6; ↓hs-СРБ
Matsumoto, M., 2019 практически здоровые	Йогурт (+бифидобактерии и аргинин) или плацебо (обычный йогурт)	↑Citrobacter; ↑Escherichia/Shigella ratio; ↑Enterococcus; ↓Bacteroidetes/Firmicutes ratio	↑продукция путресцина	↑индекс реактивной гиперемии (эндотелий-зависимая вазодилатация; ↓АД; ↓Тромбоциты; ↓ТГ; ↑ЛПВП
Li, X., 2021 мыши	1. Стандартный корм (0.1% холин) или 2. холиновая диета (1% холин) + берберин	1 группа ↑Clostridium, Eubacterium, Lachnoclostridium, Roseburia, Odoribacter; 2 группа: ↑ Bacteroides, Prevotella, Parabacteroides, Alloprevotella	↓триметиламина	↓триметиламин-N-оксид; ↓роста АС бляшки; ↓пенистых клеток
Chen, M., 2016 мыши	Стандартная диета или обогащенная ресвератролом	↑Lactobacillus; ↑Bifidobacterium; ↑Bacteroides; ↑Akkermansia	↓триметиламина ↑деконъюгация желчных кислот	↓триметиламин-N-оксид; ↑синтез желчных кислот в печени; ↓триметиламин-N-оксид-индуцированного АС

Спасибо за внимание!

