



ХБП И СТАТУС ВИТАМИНА К: СКРЫТАЯ УГРОЗА.

Домашенко О.М.
Москва – 20.11.2021

Нобелевская премия 1943 г.



Хенрик Карл Петер Дам



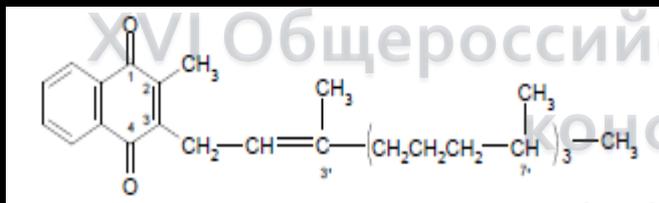
Эдвард Альберт Дойзи

В 1936 г. датский исследователь Хенрик Дам (Henrik Dam) обнаружил потребность цыплят в некоем витальном соединении, содержащемся в злаках, которое влияет на нормальную свертываемость крови. Это соединение было названо Koagulationsvitamin, или витамин К.

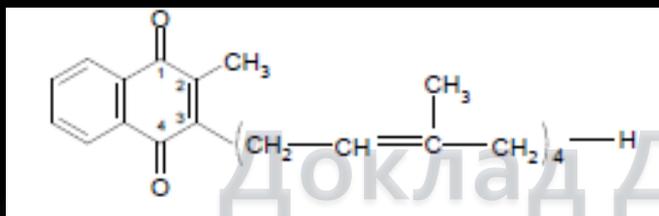
Позже, в 1939 г., оно было выделено в чистом виде. Из люцерны Пауль Каррер (Paul Karrer) выделил витамин К₁, а Эдвард Дойзи (Edward Doisy) выделил из гниющей рыбной муки витамин К₂. За открытие витамина К Дам и Дойзи получили Нобелевскую премию в 1943 г.

Витамины К: структурные отличия.

Филлохинон (Витамин К₁).



Менахинон (Витамин К₂).



МК₄, МК₆, МК₇, МК₈, МК₉, МК₁₀.

- Общее для всех витаминов К – хиноновое кольцо.
- Различия – количество и положение звеньев длинного хвоста (изопреноидных). Чем длиннее хвост, тем менее растворим в воде.
- Витамин К₁ – 3 звена, при этом он может иметь два оптических изомера.
- Витамин К₂ – от 4 до 9 изопреноидных звеньев.
- Синтетические витамины -К₃ менадион.

Источники витамина К1



Источники витамина К2.

Доклад Домашенко О.М.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

19-20 ноября 2021



www.sima-land.ru



Доклад Домашенко О.М.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

19-20 ноября 2021



Натто - 775 мкг К2 /100 г.



Рекомендуемая суточная потребность.

- **2 мкг / день у новорожденных**
- **75 мкг / день у подростков и одинаково для обоих полов.**
- **Взрослые - 120 мкг / день для мужчин и 90 мкг / день для женщин.**

Weber P. Vitamin K and bone health. Nutrition 2001;17:880-7.

Институт питания Великобритании в 2001 году увеличил нормы потребления витамина К на 50%.

В США считается безопасным дозы витамина К до 200-300 мкг/сут, по данным исследований употребление таких доз в течение нескольких лет не вызывают осложнений.

Рекомендуемая суточная потребность.

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации

2.3.1. РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

**Нормы физиологических потребностей
в энергии и пищевых веществах для различных
групп населения Российской Федерации**

Методические рекомендации
МР 2.3.1.2432—08

Витамин К. Метаболическая роль витамина К обусловлена его участием в модификации ряда белков свертывающей системы крови и костной ткани. Недостаток витамина К приводит к увеличению времени свертывания крови, пониженному содержанию протромбина в крови. Среднее потребление в разных странах 50-250 мкг/сут. Установленный уровень потребности в разных странах - 55-120 мкг/сут. Верхний допустимый уровень потребления не установлен.

Физиологическая потребность для взрослых - 120 мкг/сут (вводится впервые).
Физиологическая потребность для детей - от 30 до 120 мкг/сут (вводится впервые).

GLA-белки и витамин К.

- Витамин К служит кофактором для витамин-К-зависимой карбоксилазы (гаммаглутаматкарбоксилазы - GGCX), фермента который добавляя диоксид углерода к глутаминовой к-те, в эндоплазматическом ретикулуме различных клеток млекопитающих катализирует превращение глутаминовой кислоты в GLA (γ-карбоксиглутаминовую кислоту).
- GLA белки – секреторные белки, обнаруживаются в экстрацеллюлярном матриксе или биологических жидкостях.
- GLA остатки этих белков прочно связывают кальций, обеспечивая сродство к Ca GLA-белков. Количество GLA-остатков в каждом виде белка различно, от 3-х в BGP до 10 в протромбине и 16 в GRP (Gla rich protein).

Классификация GLA-белков в соответствии с функциями.

Функция	Названия белков
Гемостаз (прокоагулянтная активность)	Протромбин, фактор VII, IX, X
Гемостаз (антикоагулянтная активность)	Протеин C, Z.
Ингибиторы сосудистой кальцификации	Матриксный GLA белок (MGP)
Минерализация костей и сосудов	Остеокальцин (костный Gla-протеин - BGP)
	GAS6 GRP, периостин, периостин-подобный фактор, 2 трансмембранных GLA протеина.

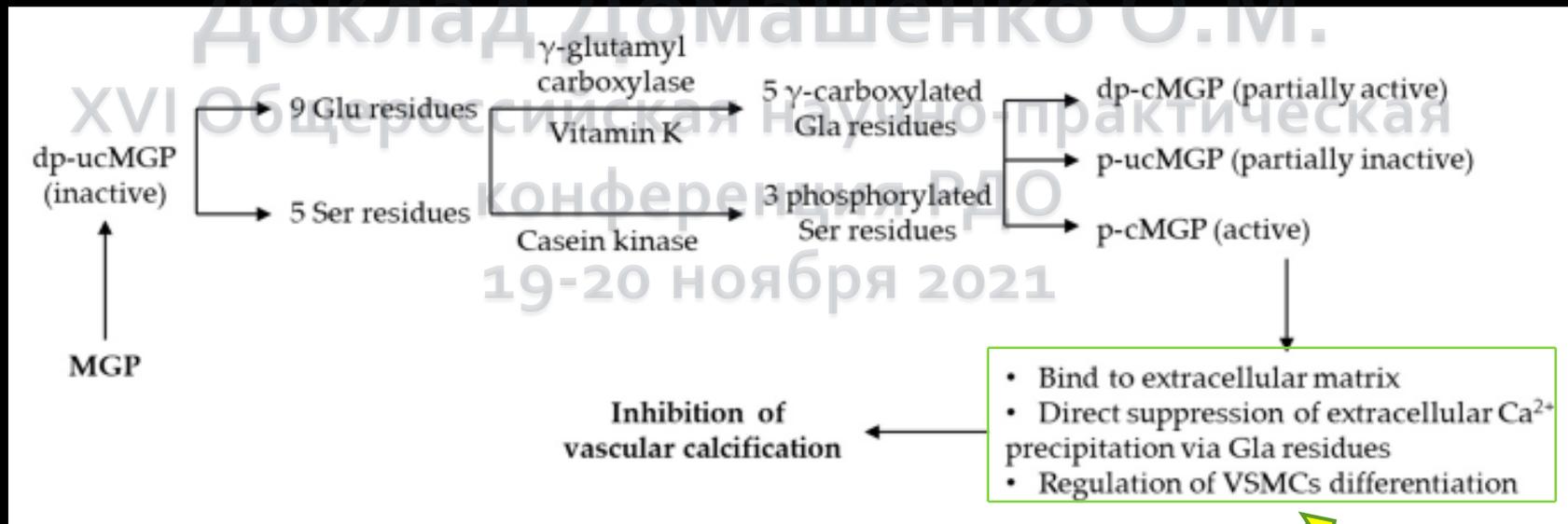
MGP – матриксный GLA белок.

- 10,6 кДа, 84 аминокислотных остатка 9 из которых глутаминовая кислота.
- MGP синтезируется и секретируется во внеклеточный матрикс гладкомышечными сосудистыми клетками (VSMCs) и хондроцитами.
- Ингибитор кальцификации – только полностью карбоксилированный MGP в фосфорилированной конформации – p-cMGP. Это внепеченочная трансформация

Price, P.A.; Otsuka, A.A.; Poser, J.W.; Kristaponis, J.; Raman, N. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1976, 73, 1447–1451

Schurgers, L.J.; Spronk, H.M.H.; Skepper, J.N.; Hackeng, T.M.; Shanahan, C.M.; Vermeer, C.; Weissberg, P.L.; Proudfoot, D. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: Importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. J. Thromb. Haemost. 2007, 5, 2503–2511.

MGP-молекулярные механизмы и физиологические функции.



MGP - матриксный белок gla;
Glu - глутаминовая кислота;
Gla - карбоксиглутаминовая кислота;
Ser- серин;
dp-ucMGP – дефосфорилир-й-декарбоксилир-й MGP;
p-ucMGP – фосфорилир-й-декарбоксилир-й MGP;
p-cMGP – фосфорилир-й карбоксилированный MGP;
VSMCs - гладкомышечные клетки сосудов.

- ✓ **Связь с экстрацеллюлярным матриксом.**
- ✓ **Прямое подавление экстрацеллюлярного отложения Ca^{2+} связыванием с GLA-остатками.**
- ✓ **Регуляция дифференцировки гладкомышечных сосудистых клеток.**

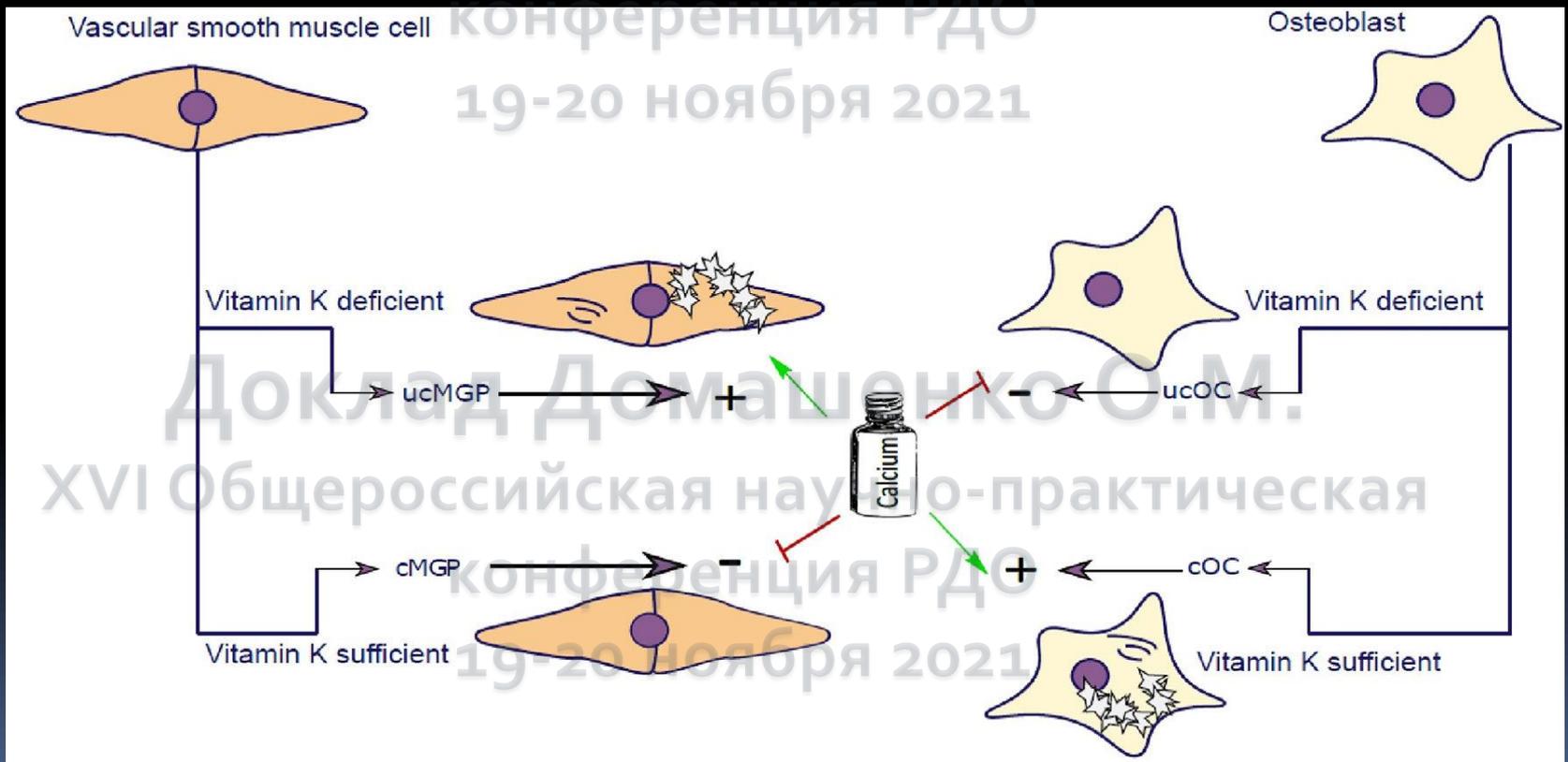
ОС – остеокальцин.

- 5,6 кДа, 49 аминокислот, 3 из которых – глутаминовая кислота, подверженная карбоксилированию.
- Синтезируется в кости остеобластами, в кровоток попадает незначительная часть.
- Отвечает за синтез и регуляцию костного матрикса.
- В зависимости от статуса карбоксилирования - 2 конформации: некарбоксилированный ОС (ncOC) и карбоксилированный ОС (cOC).
- ncOC обладает меньшим сродством к гидроксиапатиту и легче выделяется в кровоток, чем cOC.

Остеокальцин – ОС.

- ucОС стимулирует секрецию инсулина в самой поджелудочной железе или опосредованно, стимулируя секрецию глюкагоноподобного пептида-1 в тонкой кишке, а также высвобождение адипонектина в жировой ткани, повышая чувствительность мышц к инсулину.
- Передача сигнала инсулина в остеобластах является положительным модулятором экспрессии ОС однако и активации его через усиление резорбции кости остеокластами.
- При резорбции кости фрагменты ОС попадают в кровоток, делая ОС маркером костного обмена.
- ОС экспрессируется в гладкомышечных сосудистых клетках в кальцинированных атеромных бляшках, особенно у больных с ХБП.

Роль витамина К и кальция в регуляции костной минерализации и внекостной кальцификации



Growth Arrest Specific Protein - Gas6

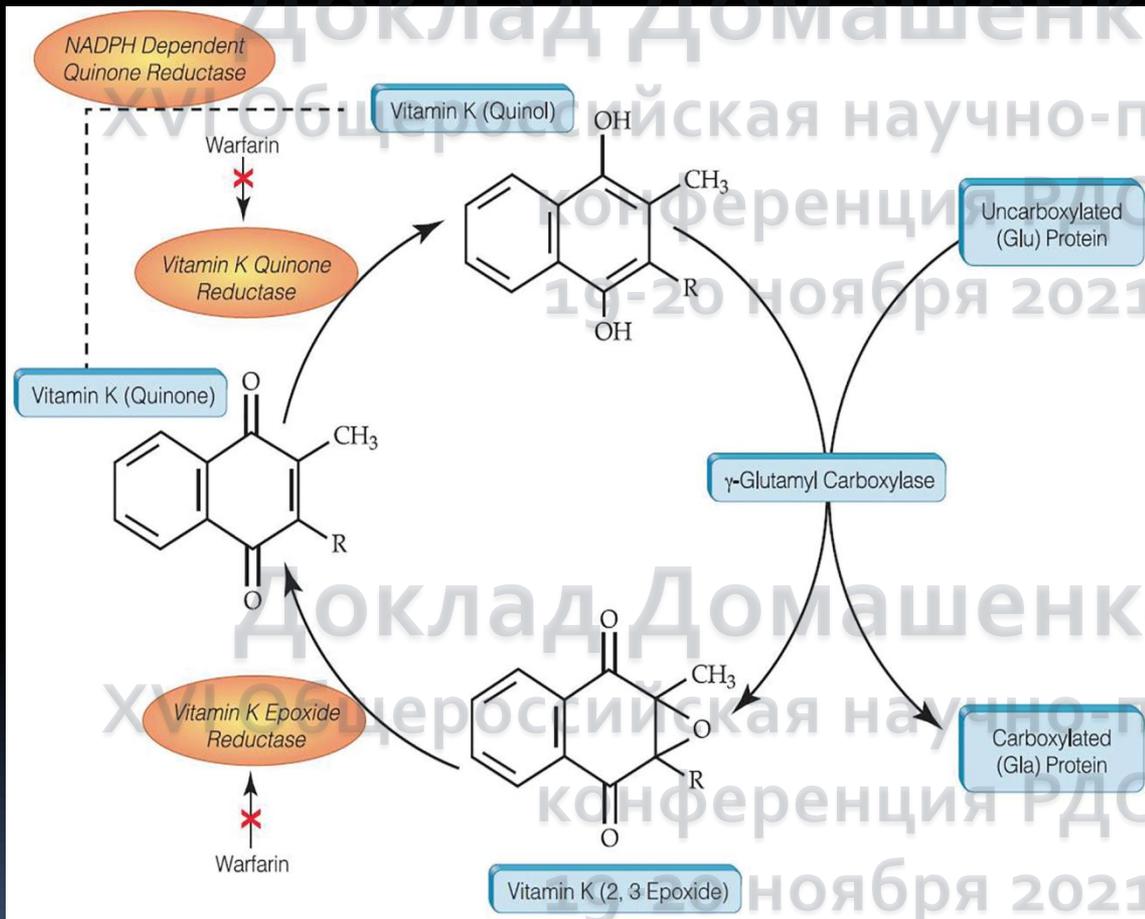
- Gas6 - белок с N-концевым Gla-доменом, имеет молекулярную массу 75 кДа.
- Ген Gas6 экспрессируют лейкоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные сосудистые клетки.
- Ингибирует апоптоз гладкомышечных сосудистых клеток.
- Небольшие апоптотические фрагменты могут выступать в качестве ядра кальцификации, запуская этот процесс.

GRP- GLA-rich protein.

Доклад Домашенко О.М.

- 0,2 кДа содержит 74 аминокислоты, из которых 16 – GLA.
- GRP содержится в коже, костях.
- Тормозит сердечно-сосудистую и суставную кальцификацию.
- Из-за большого количества GLA-остатков обладает повышенным сродством к Са и гидроксиапатиту, как MGP.

Цикл витамина К.



- Карбоксилирование витамин К-зависимых белков.
- Гидрохинон витамина К восстанавливается до хинола витамина К, который служит кофактором фермента γ-глутамилкарбоксилазы, который карбоксилирует витамин К-зависимых белков.
- В результате хинол окисляется до эпоксида витамина К, который восстанавливается до формы хинона.

Витамин К-эпоксидредуктаза и изменение кодирующего её гена.

- Генотип VKORC1 CG/GG.
- Обсервационное проспективное исследование 167 пациентов с ХБП от 3 до 5 стадий.
- Выживаемость ≤ 4 лет была оценена у всех участников
- Прогрессирование САС - в подгруппе из 86 пациентов.

- Результаты:

Участники с CG / GG-генотипом VKORC1 :

Выше САС (медианный показатель 112 против 299; $P = 0,036$).

Риск смерти в 4 раза (отношение шансов 3,8; 95% доверительный интервал 1,2–12,5; $P = 0,02$) с поправкой на возраст, пол, сахарный диабет, предполагаемую скорость клубочковой фильтрации, исходный индекс САС и артериальную гипертензию.

Витамин К и плотность костной ткани (BMD).

Проанализированно 11 плацебоконтролируемых исследований, 5 нейтральных, 6 позитивных.

Author, year	Country	n	Subjects	Trial duration	Intervention	Co-interventions	Results
Bolton-Smith C et al. 2007 [56]	UK	209	Healthy postmenopausal women	2 years	K1 (200 mcg/day) and/or vitamin D (400 IU/day) plus calcium (1000 mg/day) vs. placebo.		Increased ultradistal radius BMD and BMC in K1 plus vitamin D plus calcium group
Kanellakis S et al. 2012 [19]	Greece	219	Postmenopausal women	1 year	K1 or K2 (100 mcg/day) vs. placebo	Fortified dairy products (vitamin D 10 mcg and calcium 800 mg)	Increased total BMD in all groups vs. placebo, increased lumbar spine BMD in CaDK1 and CaDMK-7 vs. placebo after adjusting for changes in serum vitamin D levels and dietary calcium intake
Moschonis G et al. 2011 [73]	Greece		Postmenopausal women	1 year	K1 (100 mcg/day) or K2 (100 mcg/day) vs. placebo. Fortified milk and yoghurt, one control group on normal diet.	Calcium (800 mg) and vitamin D (10 µg)	Increased total BMD vs. placebo. No difference in QUS parameters
Knapen MHJ et al. 2013 [60]	Netherlands	244	Healthy postmenopausal women	3 years	MK-7 (180 mcg/day) vs. placebo		Decreased bone loss at lumbar spine and femoral neck vs. placebo after adjusting for age and BMI. Increased impact strength vs. placebo after adjusting for age
Ushiroyama T et al. 2002 [74]	Japan	172	Postmenopausal women affected by osteopenia or osteoporosis	2 years	MK-4 (45 mg/day) and/or Vitamin D3 (1 mcg/day) vs. placebo		Increased %BMD change at 18 and 24 months in MK4 group vs. placebo, increased BMD at 6 months up to 24 months in MK-4 plus D3 group
Braam LAJLM et al. 2003 [75]	Netherlands	181	Healthy postmenopausal women aged 50-60	3 years	Calcium (500/day) mg, magnesium (150 mg/day), zinc (10 mg/day), vitamin D (8 mcg/day) with or without K1 (1 mg/day) vs. placebo		Decreased bone loss of the femoral neck vs. placebo [1.7% (95% CI: 0.35-3.44)], and vs. vitamin D group [1.3% (95% CI: 0.10-3.41)]. No difference in change of BMD at lumbar spine
Booth SL et al. 2008 [76]	US	452	Men and postmenopausal women aged 60-80	3 years	K1 (500 mcg/day) vs. placebo	Calcium (600 mg) and vitamin D (400 IU)	No difference in BMD at any site
Cheung AM et al. 2008 [63]	Canada	440	Postmenopausal women with osteopenia and normal levels of vitamin D	4 years	K1 (5 mg/day) vs. placebo		No difference in BMD
Binkley N et al. 2009 [58]	US	381	Postmenopausal women	1 year	MK-4 (45 mg/day), K1 (1 mg/day) vs. placebo	Calcium and Vitamin D	No difference in lumbar spine or proximal femur BMD or proximal femur geometric parameters
Emaus N et al. 2010 [59]	Norway	334	Healthy early postmenopausal women	1 year	MK-7, in the form of natto capsules.		No difference in BMD
Koitaya N et al. 2013 [57]	Japan	50	Healthy postmenopausal women	1 year	MK-4 (1.5 mg/day) vs. placebo		No difference in BMD

Витамин К и переломы.

Проанализированно 16 исследований, 3 из них плацебоконтролируемые – 7 позитивных, 1 негативное, 5 нейтральных. Из плацебоконтролируемых исследований - 2 позитивных и 1 нейтральное.

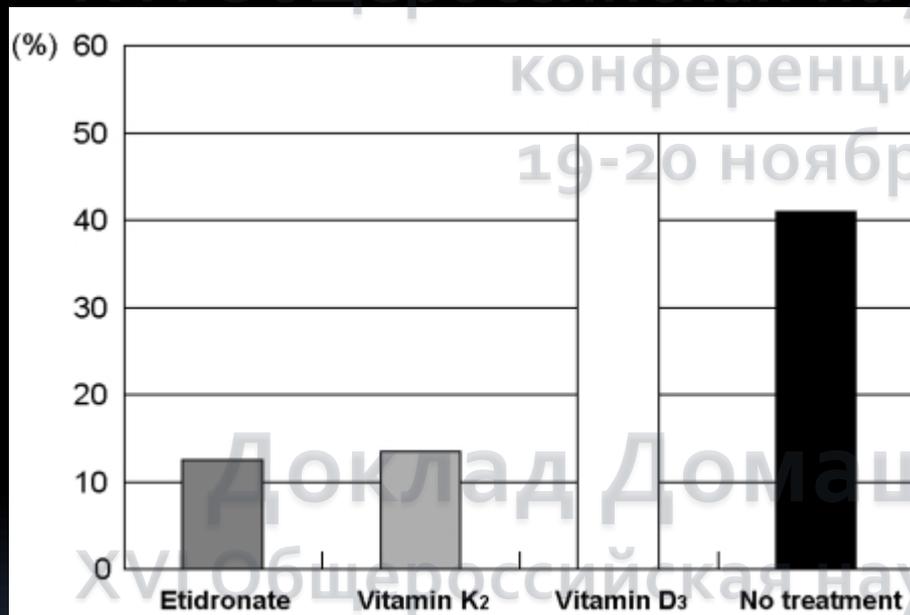
Cross sectional studies							
Author, year	Country	n	Subjects	Results			
Torbergsen AC et al. 2015 [53]	Norway	189	Hip fractured patients vs. controls	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Nakano T et al. 2011 [85]	Japan	147	Hip fractured patients vs. controls	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Yaegashi Y et al. 2008 [86]	Japan	118,500	Hip fractured patients	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Tsugawa N et al. 2008 [87]	Japan	379	Healthy Asian women aged 30–88 years	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Feskanich D et al. 1999 [88]	US	72,327	Women aged 38–63 years	Quintiles from 2nd to 5th of vitamin K intake had a significantly lower age-adjusted relative risk (RR: 0.70; 95% CI: 0.53, 0.93) of hip fracture compared with women in the lowest quintile			
Booth SL et al. 2000 [71]	US	888	Elderly subjects mean age 75	Highest quartile of vitamin K intake had a significantly lower relative risk (0.35; 95% CI: 0.13, 0.94) of hip fracture than lowest quartile, after adjustment for confounding factors			
Apalset EM et al. 2011 [89]	Norway	2807	Men and women (71–75 years)	Patients in the lowest quartile of vitamin K had an increased hip fracture risk (HR = 1.57 [95% CI 1.09, 2.26]) compared to the highest quartile			
Chan R et al. 2012 [90]	China	2940	Elderly over 65 years	No association between vitamin K intake and fracture risk in both genders			
Rejnmark L et al. 2006 [72]	Denmark	2016	Perimenopausal women	No different vitamin K intake in fractured patients vs. controls after logistic regression analysis			
Finnes TE et al. 2015 [84]	Norway	21,774	Men and women aged 65–79	Inverse relationship between vitamin K1 and D serum levels and risk of hip fractures			
Kawana K et al. 2001 [91]	Japan	74	Elderly women aged 52–93 with hip or vertebral fractures vs. control	No difference in K1, MK-4 and MK-7 levels vs. controls			
Tsugawa N et al. 2008 [87]	Japan	379	Healthy Asian women aged 30–88 years	No association between MK-4 and MK-7 and vertebral fractures			
Apalset EM et al. 2011 [89]	Norway	2807	Men and women (71–75 years)	No association between K2 intake and vertebral fractures			
Randomized controlled trials							
Author, year	Country	n	Subjects	Trial duration	Intervention	Co-interventions*	Results
Cheung AM et al. 2008 [63]	Canada	440	Postmenopausal women with osteopenia and normal levels of vitamin D	4 years	K1 (500 mcg/day) vs. placebo		Fewer women in the vitamin K group had clinical fractures compared to control group
Knapen MHJ et al. 2013 [60]	Netherlands	244	Healthy postmenopausal women	3 years	MK-7 (180 mcg/day) vs. placebo		The height loss of the vertebrae was significantly lower in the MK-7 group vs. placebo
Kasukawa Y et al. 2014 [92]	Japan	101	Women with postmenopausal osteoporosis aged > 60 years	1 year	Vitamin K2 (45 mg/day)	Risedronate (17.5 mg/week)	No significant difference in terms of vertebral fracture incidence

RR: relative risk; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MK-4: Menaquinone-4; MK-7: Menaquinone-7.

* Administered to all groups.

Исследования лечебного и профилактического применения витамина K2.

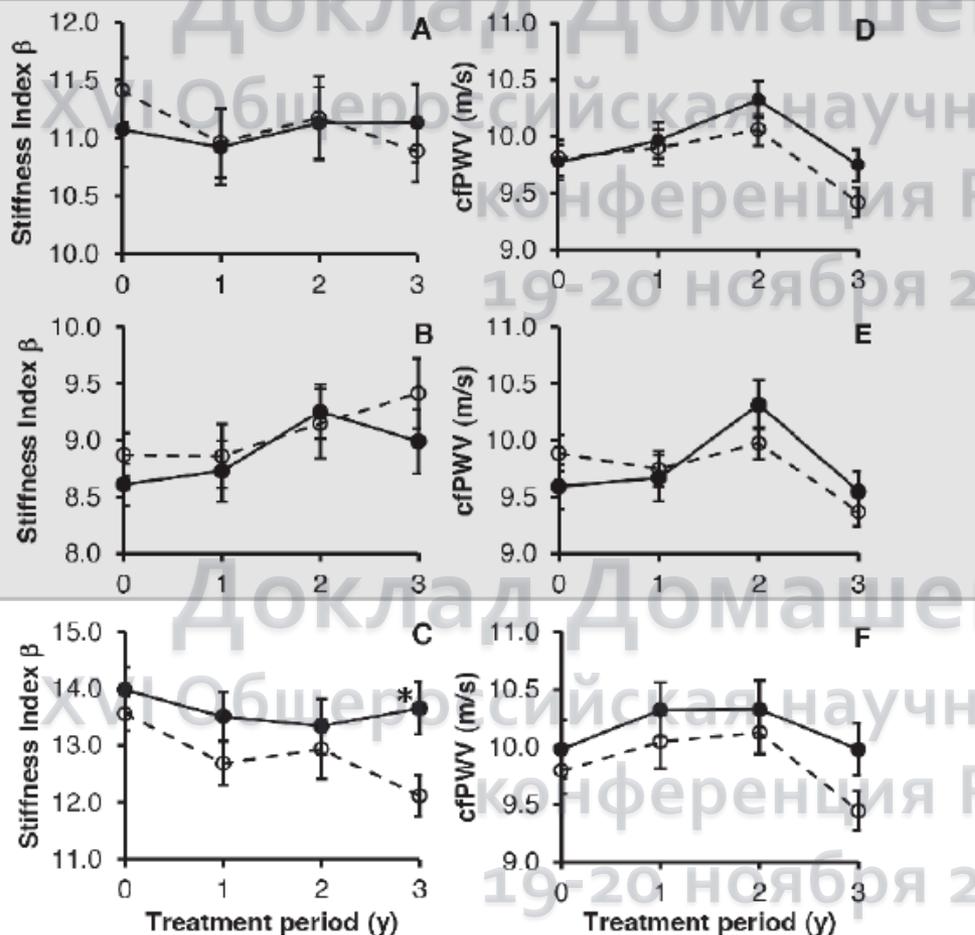
Назначение витамина K2 пациентам с кортикостероид-ассоциированным остеопорозом.



- Частота повторных переломов позвоночника после двух лет лечения у пациентов с кортикостероид-ассоциированным остеопорозом.
- 103 пациента.
- Влияние двухлетнего лечения витамином K₂(МК₄ -5 мг/д), этидронатом (200 мг / день в течение двух недель каждые три месяца), активным витамином D₃ или отсутствием лечения на частоту переломов позвонков.
- Лечение витамином K₂ и этидронатом значительно снижало риск переломов позвонков (Odd's ratio 0.03, $p=0.003$ and Odd's ratio 0.02, $p=0.002$).

Исследования лечебного и профилактического применения витамина К2.

Индекс жесткости сосудистой стенки.

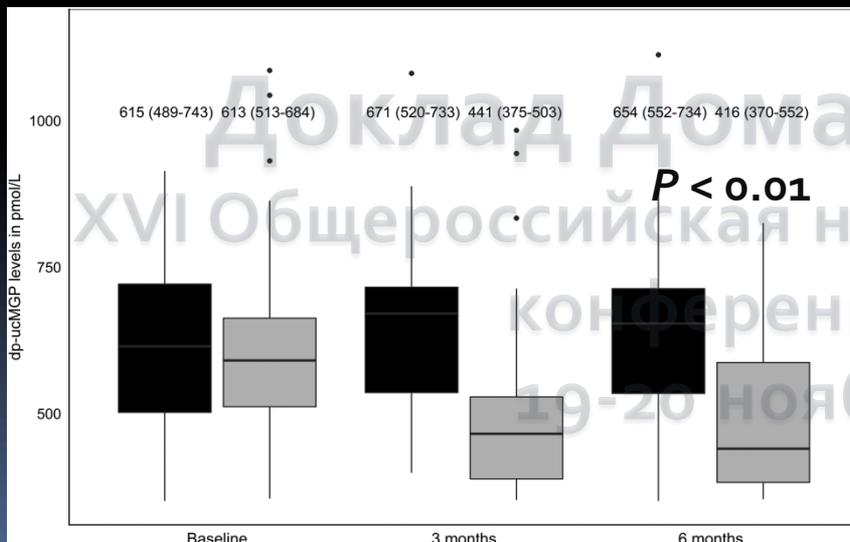
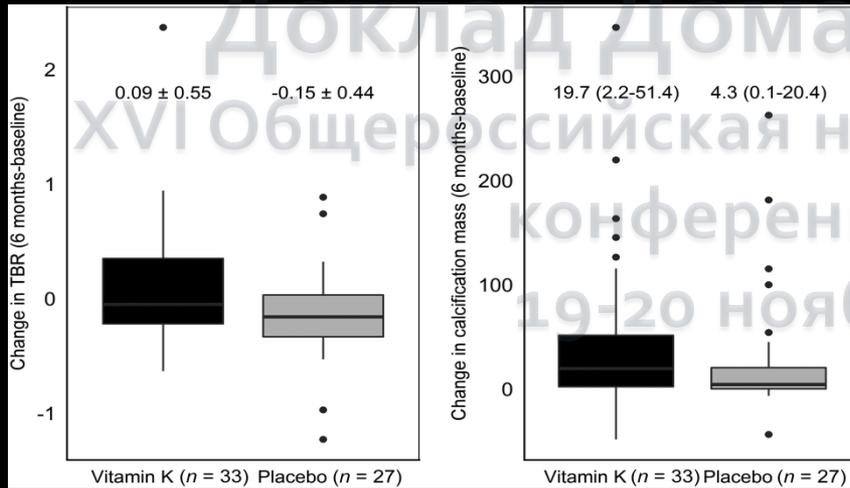


Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. 244 здоровые женщины в постменопаузе. 120 – плацебо, 124 – МК7 – 180 мкг/д – 3 года.

Индекс жесткости (слева) и cfPWV – скорость пульсовой волны (справа) плацебо (линия) или МК-7 (пунктир) в общей группе (A и D) и после распределения в низкий ($<10,8$, B и E) и высокий ($10,8$, C и F) индекс жесткости.. * $p < 0,05$.

Исследования лечебного и профилактического применения витамина К2.

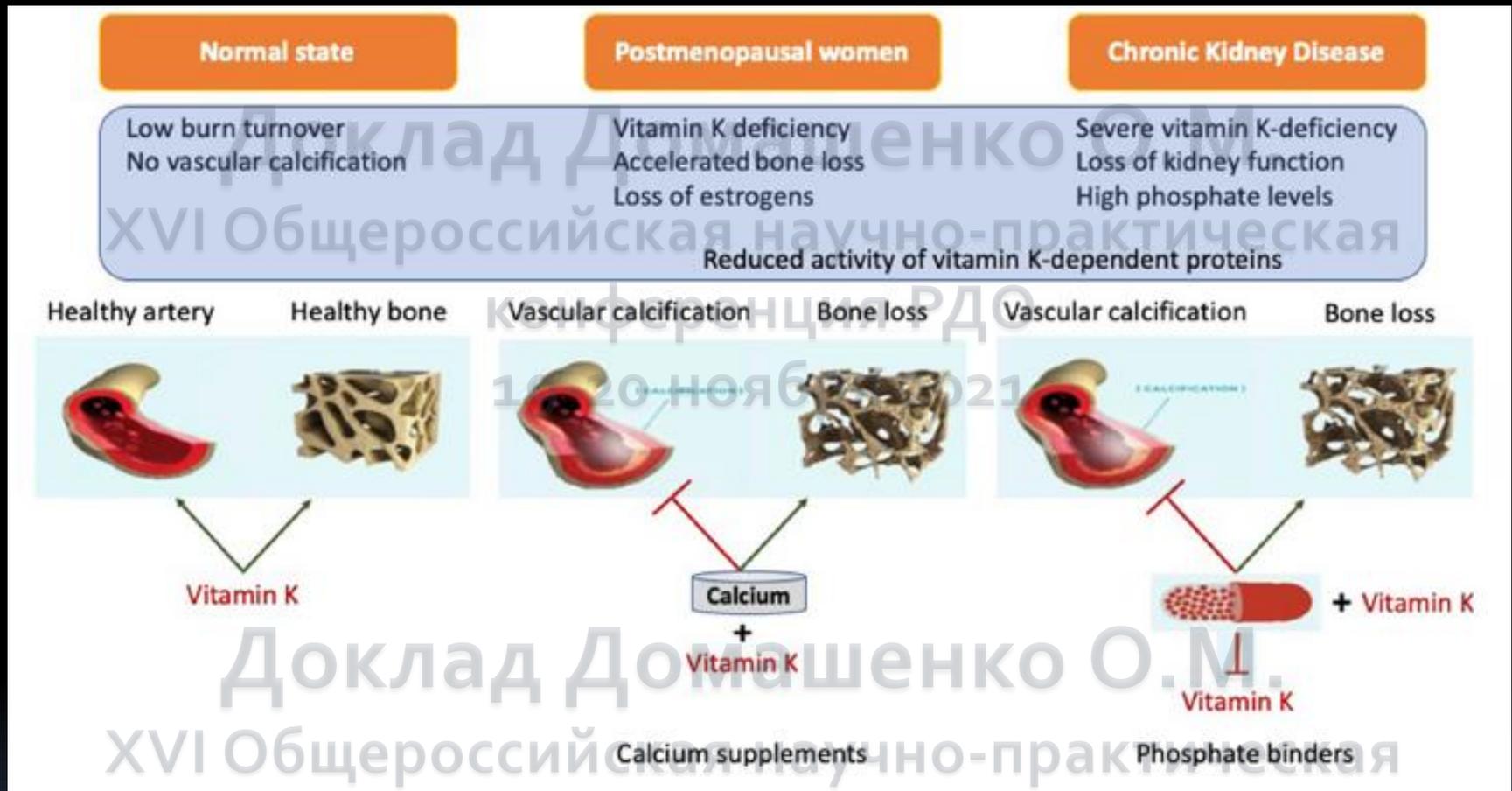
Назначение витамина К2 пациентам с СД 2 типа.



Двойное слепое плацебоконтролируемое МК7 360 мкг/плацебо, 6 месяцев. 60 пациентов (33 –МК7, 27 – плацебо) вошло в анализ. ПЭТ-КТ с ^{18}F -NaF.

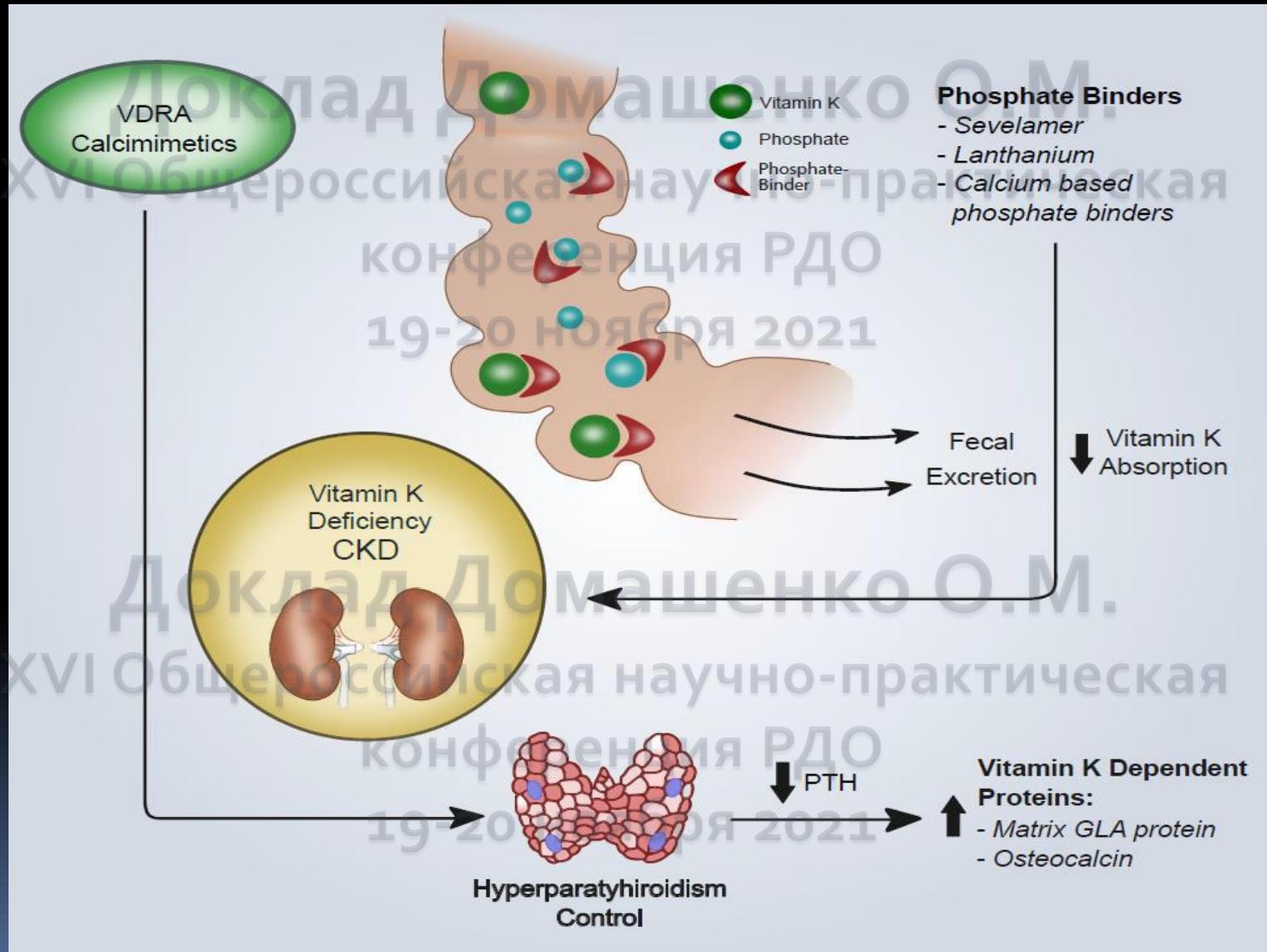
- Нет статистически достоверного изменения ккальцификации.
- Статистически достоверно витамин К2 понижал неактивный MGP, $P < 0,01$

Витамин К, кальций и фосфатбайндеры при ХБП.



- Представление о системном действии витамина К на кости и сосудистую сеть в присутствии кальция и фосфатбайндеров.
- Доказано, что севеламер повышает декарбоксилированный и дефосфорилированный MGP у больных на ЗПТ. Он связывает витамин К в кишечнике и усугубляет его дефицит.

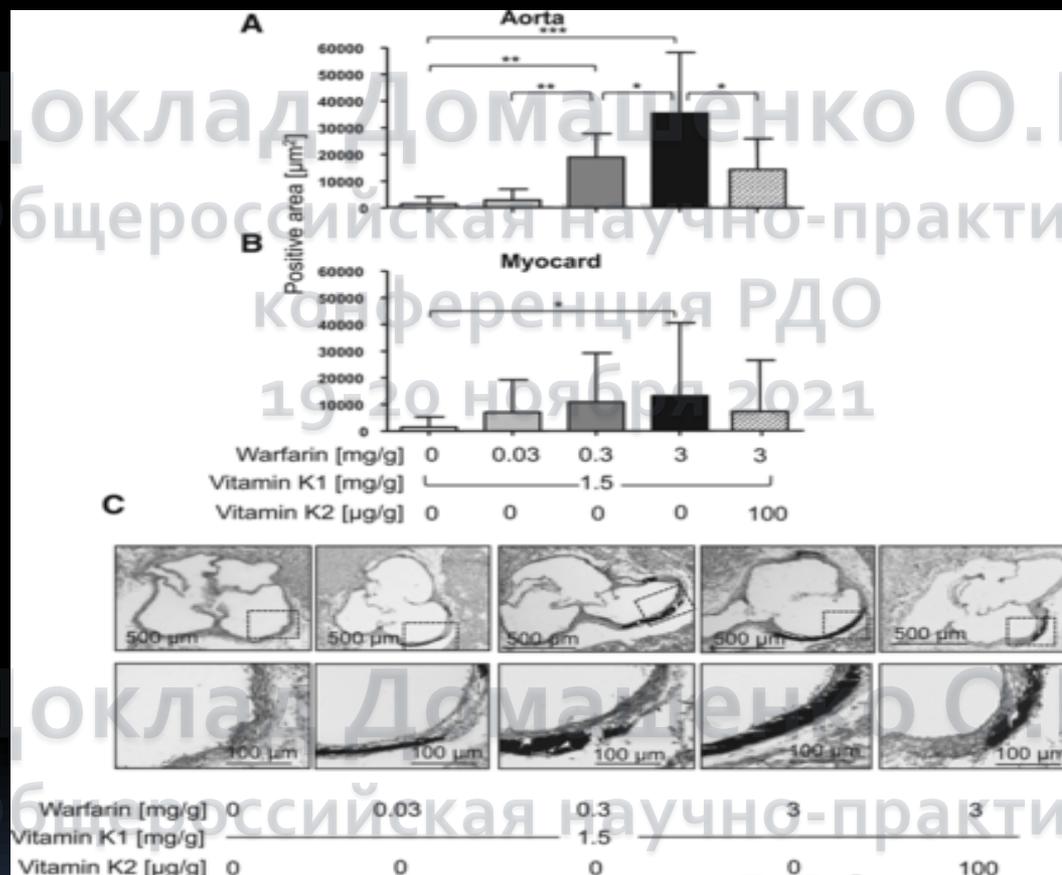
Эффекты терапии МКН-ХБП на вит К.



Витамин К и варфарин.

- Варфарин – 1940-е – родентицид, с 1950-х – антикоагулянт.
- Только в мае 2016 года Европейское медицинское агентство (ЕМА) потребовало от производителей добавить сосудистую кальцифилаксию в список редких побочных эффектов. Было внесено изменение о возможном редком возникновении кальцификации мелких сосудов кожи.

Варфарин увеличивает сосудистую кальцификацию.
 Применение витамина К снижает негативный эффект.



Сердечно-сосудистая кальцификация, выявленная с помощью количественной гистоморфометрии аорты (A) и миокарда (B), у мышей после 28 дней приема варфарина с введением витамина К. Ступенчатое увеличение кальцификации с увеличением концентрации варфарина с 0,03 через 0,3 до 3 мг / г пищи по сравнению с контрольными мышами, получавшими стандартную еду (C). Дополнительное лечение витамином К₂ снижает содержание кальция. *** P < 0,001; ** P < 0,01; * P < 0,05.

Варфарин и сосудистая кальцификация у диализных пациентов.

7028 пациентов на ХГД с ФП, 9 лет наблюдения, 2 группы – на терапии варфарином и никогда не получавшие варфарин.

Результаты по увеличению ССЗ:

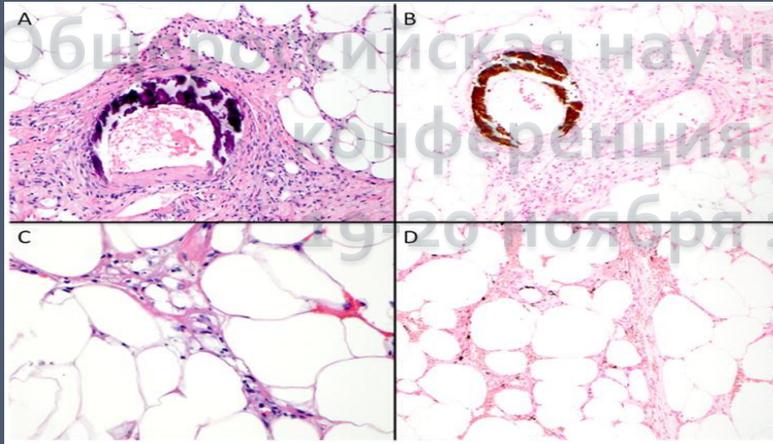
- Риск застойной сердечной недостаточности (HR 1,82, 95% CI 1,86–6,31),
- Риск периферической окклюзионной болезни (HR 3.42, CI 1,86–6,31)
- Риск стеноза аортального клапана (HR 3,20, ДИ 1,02–9,98).

Lee KH, Li SY, Liu JS, Huang CT, Chen YY, Lin YP et al. J Chin Med Assoc 2017;80:277–82.

Изучены истории болезней 253 пациентов с кальцификацией за 9 лет – более 50% получали варфарин.

Brandenburg V et All - 2016 г.

Кальцифилаксис (кальцинирующий уремический артериолосклероз)



Последствия

Ишемия кожи, интенсивный септальный панникулит.

Проявление

Сетчатое ливедо. Язвенно-некротические поражения.

Факторы развития

До конца не определены. Са, Р, ПТГ (как высокий так и низкий) и тд.

21 сентября 2015 Бельгия –
первая согласительная комиссия по кальцифилаксису
(CUA Calcific uraemic arteriopathy).

50%

50%

100%

- Дефект ингибиторов кальцификации – потенциальное условие кальцифилаксиса.

- Терапия витамином К.

У большинства диализных пациентов имеется дефицит витамина К. Нет данных исследований о влиянии на кальцифилаксис витамина К, однако есть исследования, показывающие безопасность такой терапии, а так же повышение активного MGP у пациентов, получающих К₂.

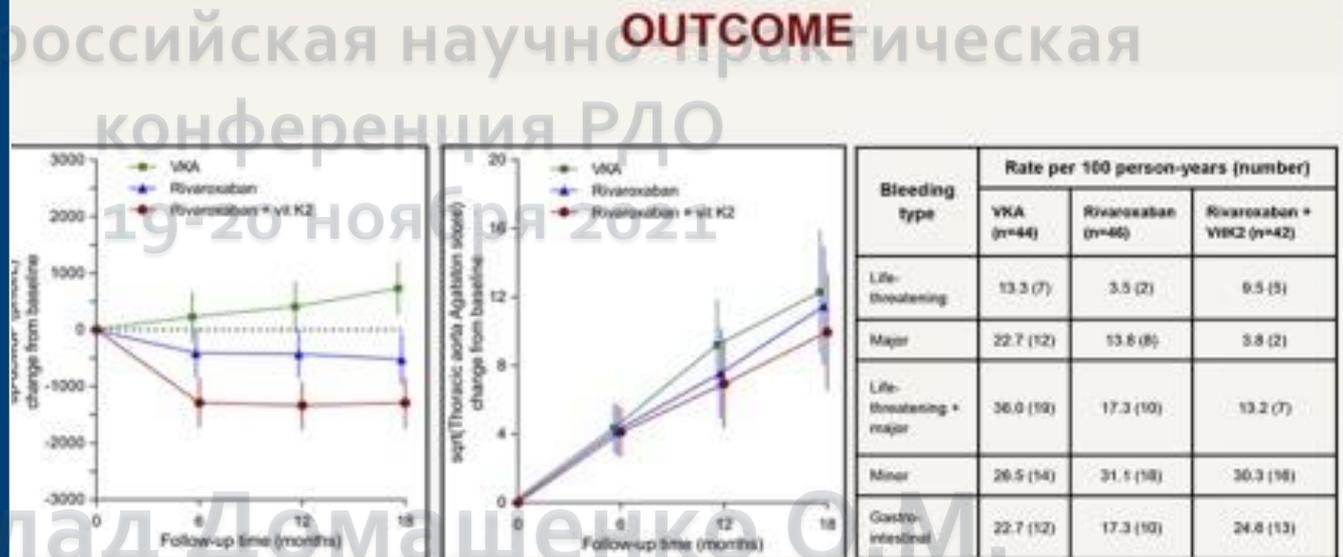
Нет единого мнения К₁ или К₂.

- Употребление ингибиторов витамина К является фактором риска развития кальцифилаксиса.

- Прекращение терапии антагонистами витамина К (варфарин).

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование замены антагониста витамина К ривароксабаном с витамином К2 или без него у гемодиализных пациентов с фибрилляцией предсердий: исследование Valkyrie

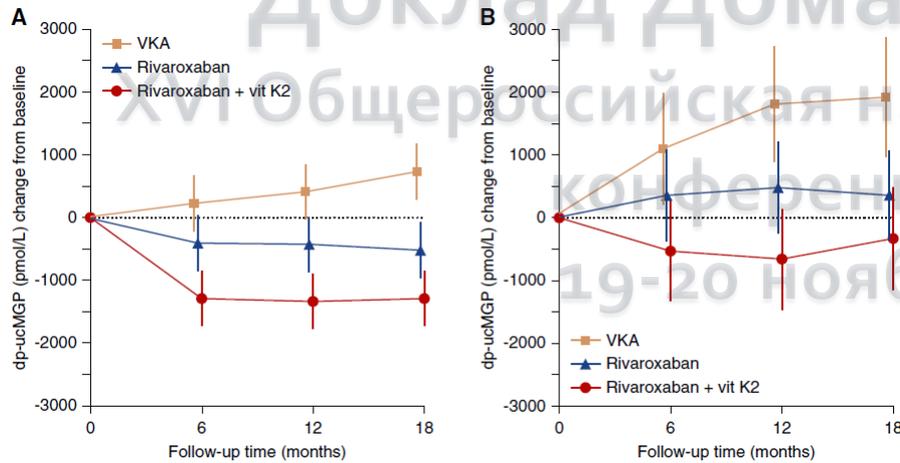
1 группа – антагонисты витамина К.
 2 группа ривароксабан 10 мг (доза соответствует 20 мг для пациентов без снижения почечной функции).
 3 группа дополнительно к ривароксабану 2000 мкг менахинона-7 (МК-7) трижды в неделю после диализа.
 18 месяцев наблюдения, оценка кальцификации коронаров и dp-усMGP.



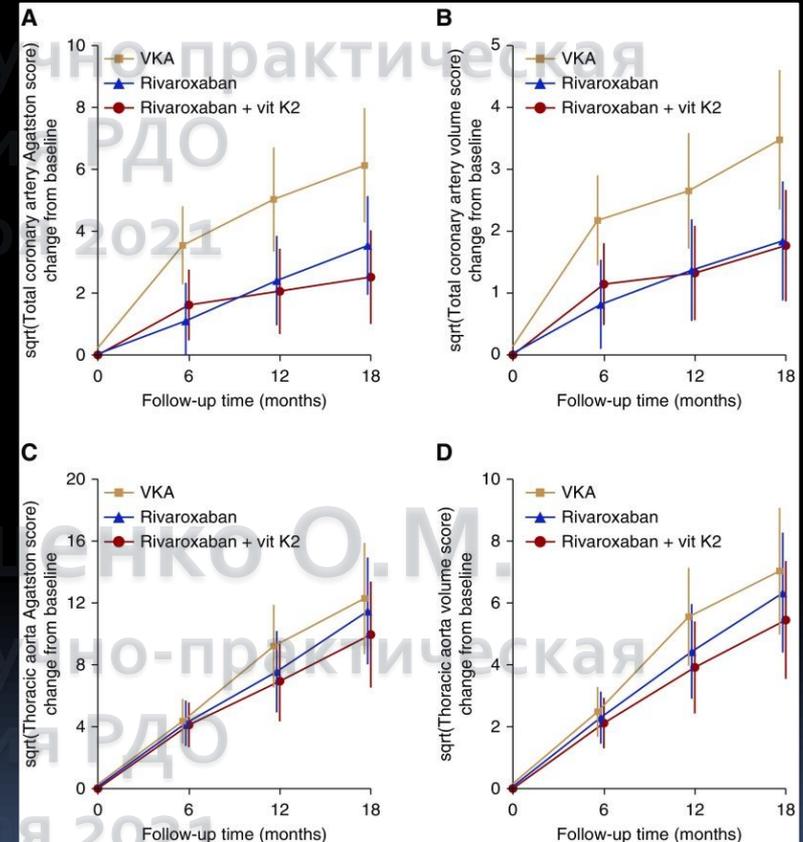
CONCLUSION

Withdrawal of VKA and high-dose Vitamin K2 improve Vitamin K status in hemodialysis patients, but have no significant favorable effect on VC progression. Severe bleeding complications may be lower with rivaroxaban than with VKA.

Изменения dp-ucMGP и кальцификации коронаров на фоне терапии антагонистами вит. К и ривароксабаном.



dp-ucMGP достоверно снижался на фоне терапии ривароксабаном, и в еще большей степени в сочетании с витК по сравнению с антагонистами витамина К. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, отчетливо видна тенденция к снижению прогрессирования кальцификации коронаров в группе ривароксабана и ещё в большей степени ривароксабан + витК.



Влияние терапии антагонистами витамина К и ривароксабана на кровотечения.

Outcome Parameter	VKA (n=44)	Rivaroxaban (n=46)	Rivaroxaban+Vit K2 (n=42)	P _{Cox}	P _{Poisson}
Life-threatening bleeding	6/7/13.3	2/2/3.5	4/5/9.5	0.66	0.25
Major bleeding	7/12/22.7	6/8/13.8	2/2/3.8	0.16	0.06
Life-threatening or major bleeding	13/19/36.0	7/10/17.3	5/7/13.2	0.09	0.04
Minor bleeding	10/14/26.5	14/18/31.1	14/16/30.3	0.68	0.90
Gastrointestinal bleeding	8/12/22.7	7/10/17.3	9/13/24.6	0.62	0.69

Не было обнаружено статистически значимых различий в исходах кровотечений, за исключением того, что общее **количество комбинированных эпизодов опасных для жизни и крупных кровотечений** было **меньше** в обеих группах ривароксабана по сравнению с группой антагонистов вит. К.

Оценка дефицита витамина К.

- Филлохинон – не показывает полноценного статуса витамина К, дает оценить только плазменный пул, показатели могут широко варьировать в зависимости от липидного статуса, всасываемости в ЖКТ, а так же от изменений в рационе.
- Функциональные тесты (н-р, протромбиновое время) изменяется только тогда, когда активность витамин К-зависимой коагуляции снижается на 50%
- Декарбоксилированный протромбин - фактор свертывания крови II (он же PIVKA-II - белок, индуцированный отсутствием витамина К II) коррелирует с дефицитом витамина К, средние концентрации в здоровой популяции 2 нг / мл.
- Уровень дефосфорилированного некарбоксилированного MGP – используется в клинических исследованиях как показатель запасов витамина К. У диализных пациентов повышение в разы по сравнению с популяционными значениями.
- Остеокальцин - ucOC выраженный в виде процента от общего ОС (% ucOC) может считаться более надежным показателем накопления витамина К, чем абсолютное значение ucOC. Значение % ucOC > 20% соответствует субклиническому дефициту витамина К в исследованиях истощения и восполнения запасов витамина К.

Восполнение дефицита вит. К у пациентов с ХБП. Не всё так просто.

- В исследованиях с дополнительным приемом витамина К не удается достичь уровня p-cMGP , присущего здоровым лицам (удавалось достичь уровня 800 - 900 пмоль / л, что в два раза выше, чем у здоровых)
- Высокие дозы 2000 мкг менахинона-7 (МК-7) трижды в неделю после диализа - доза на основании исследования по титрации дозы вит К для диализных пациентов - меньшие дозы пропорционально снижали некарбоксилированный MGP, но не выводили его уровень на плато.
- Активность γ -карбоксилазы при уремии снижается вне зависимости от уровня вит. К. и при экспериментальной уремии активность γ -карбоксилазы нарушена, не смотря на сохраняющуюся экспрессию гена γ -карбоксилазы.
- MGP продуцируется и секретируется гладкомышечными клетками сосудов, которые, трансдифференцируются в остеобластоподобные клетки в ходе развития сосудистой кальцификации. Вероятно, процесс трансдифференцировки отрицательно влияет на синтез активного MGP. Остается неизвестным, насколько этот механизм обратим.
- Витамин К это только одно звено в сложном многоуровневом процессе формирования и прогрессирования сосудистой кальцификации у больных с ХБП. Помимо этого, вероятнее всего на определенном этапе данного процесса не только обратное развитие, но и терапевтическое замедления процесса может быть невозможно.

A photograph of the facade of the Marinsky Bolshoi Theatre. The building features a prominent portico with four white columns and a triangular pediment. The name 'МАРИИНСКАЯ БОЛЬШОЯ ОПЕРА И БАЛЕТ' is inscribed on the frieze above the columns. Bare tree branches are visible in the foreground, partially obscuring the view of the building.

МАРИИНСКАЯ БОЛЬШОЯ ОПЕРА И БАЛЕТ

Спасибо за внимание !