

Прогнозирование развития фиброза малого артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией и первичным хроническим гломерулонефритом

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Бондаренко О. К., Кекух Е. С., Бондаренко Д. Б.,
Израелян Э. Р.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучить влияние клинико-лабораторных и морфологических факторов риска на вероятность развития фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН).

Материал и методы. В исследование были включены 102 пациента с первичным ХГН. Первую группу составили 62 пациента с фибротическим изменением сосудистой стенки почечных артерий малого диаметра по данным нефробиопсии, во второй наблюдались 40 исследуемых без признаков сосудистого фиброза. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Проведение сравнительного анализа позволило установить наибольшую статистическую значимость различий в следующих клинико-лабораторных параметрах: средний уровень систолического артериального давления (САД) — $131,85 \pm 17,56$ мм рт.ст. и $119,65 \pm 22,2$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,0008$) и диастолического артериального давления (ДАД) — $84,11 \pm 10,7$ и $79,63 \pm 9,7$ мм рт.ст. ($p=0,03$), САД максимальное — $158,61 \pm 23,76$ мм рт.ст. и $144,25 \pm 23,56$ мм рт.ст. ($p=0,002$), ДАД максимальное — $95,66 \pm 10,33$ мм рт.ст. и $90,63 \pm 10,74$ мм рт.ст. ($p=0,02$), стадия АГ — 1,85 [1; 3] и 1,38 [1; 3] ($p=0,03$), и ее степень — 1,73 [1; 3] и 1,13 [1; 3] ($p=0,004$), гипертрофия левого желудочка — у 15 пациентов первой и 2 пациентов второй группы ($p=0,006$), уровень мочевины — $8,98 \pm 7,31$ и $6,42 \pm 4,02$ ммоль/л ($p=0,03$), соответственно. Значимые морфологические факторы — тубулоинтерстициальный фиброз у 56% пациентов первой группы и 21% второй ($p<0,001$), тубулоинтерстициальное воспаление (44% и 16%,

$p=0,002$), фиброз интерстиция ($24,19 \pm 20,5\%$ и $9,89 \pm 19,8\%$, $p=0,001$), соответственно.

Заключение. Анализ представленных результатов подчеркивает значимую роль в развитии фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с АГ и ХГН гемодинамического фактора, проявляющегося в персистирующем повышении уровня САД, с вовлечением органов-мишеней в патологический процесс. Изменение системных гемодинамических условий является основным в формировании фибротического фенотипа почечных сосудов малого диаметра при АГ и первичном ХГН, в то время как прогрессирование основного патогенетического процесса ХГН не оказывает значимого влияния на структурную перестройку малого артериального русла почек.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, фиброз артерий почек малого диаметра.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/03-2020

Рецензия получена 19/03-2020

Принята к публикации 13/05-2020



Для цитирования: Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Бондаренко О. К., Кекух Е. С., Бондаренко Д. Б., Израелян Э. Р. Прогнозирование развития фиброза малого артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией и первичным хроническим гломерулонефритом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2491. doi:10.15829/1728-8800-2020-2491

Prediction of small-diameter arterial fibrosis in patients with hypertension and primary chronic glomerulonephritis

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Bondarenko O. K., Kekukh E. S., Bondarenko D. B., Israelyan E. R.
Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To study clinical, laboratory, and morphological risk factors for small-diameter renal arterial fibrosis in patients with hypertension (HTN) and primary chronic glomerulonephritis (CGN).

Material and methods. The study included 102 patients with primary CGN. The first group consisted of 62 patients with small-diameter renal arterial fibrosis according to renal biopsy; the second group included 40 patients without vascular fibrosis. All patients signed informed consent.

Results. A comparative analysis revealed the most significant differences between groups 1 and 2: mean systolic blood pressure (SBP) — $131,85 \pm 17,56$ mm Hg and $119,65 \pm 22,2$ mm Hg, respectively ($p=0,0008$);

mean diastolic blood pressure (DBP) — $84,11 \pm 10,7$ and $79,63 \pm 9,7$ mm Hg ($p=0,03$), respectively; peak SBP — $158,61 \pm 23,76$ mm Hg and $144,25 \pm 23,56$ mm Hg ($p=0,002$), respectively; peak DBP — $95,66 \pm 10,33$ mm Hg and $90,63 \pm 10,74$ mm Hg ($p=0,02$), respectively; HTN stage — 1,85 [1; 3] and 1,38 [1; 3] ($p=0,03$), respectively; HTN grade — 1,73 [1; 3] and 1,13 [1; 3] ($p=0,004$), respectively; left ventricular hypertrophy — 15 patients and 2 patients ($p=0,006$), respectively; blood urea nitrogen — $8,98 \pm 7,31$ and $6,42 \pm 4,02$ mmol/L ($p=0,03$), respectively. Significant morphological differences between first and second groups were as follows: tubulointerstitial fibrosis — 56% and 21% ($p<0,001$), respectively; tubulointerstitial inflam-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bondarenko.olga@yandex.ru

[Левицкая Е. С. — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М. — профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Бондаренко О. К. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-9543-4551, Кекух Е. С. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0001-7691-5029, Бондаренко Д. Б. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0001-6604-9868, Израелян Э. Р. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-6666-549X].

mation — 44% and 16% ($p=0,002$), respectively; interstitial fibrosis — $24,9\pm 20,5\%$ and $9,89\pm 19,8\%$ ($p=0,001$), respectively.

Conclusion. The presented analysis emphasizes a significant contribution of hemodynamics in small-diameter renal arterial fibrosis in patients with HTN and CGN. It manifested by a persistent increase of SBP and involvement of target organs. Systemic hemodynamic changes are fundamental in the development of small-diameter renal arterial fibrosis in patients with HTN and primary CGN, while the isolated progression of CGN does not significantly affect the structure of small-diameter renal arteries.

Key words: chronic glomerulonephritis, small-diameter renal arterial fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Levitskaya E. S. ORCID: 0000-0001-6165-3943, Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524, Bondarenko O. K.* ORCID: 0000-0002-9543-

4551, Kekukh E. S. ORCID: 0000-0001-7691-5029, Bondarenko D. B. ORCID: 0000-0001-6604-9868, Israelyan E. R. ORCID: 0000-0002-6666-549X.

*Corresponding author: bondarenkoo.olga@yandex.ru

Received: 12/03-2020

Revision Received: 19/03-2020

Accepted: 13/05-2020

For citation: Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Bondarenko O. K., Kekukh E. S., Bondarenko D. B., Israelyan E. R. Prediction of small-diameter arterial fibrosis in patients with hypertension and primary chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2491. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2491.

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД макс — максимальная величина ДАД в анамнезе, САД — систолическое артериальное давление, САД макс — максимальная величина САД в анамнезе, ТИВ — тубулоинтерстициальное воспаление, ТИК — тубулоинтерстициальный компонент, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит.

Введение

За последние десятилетия распространенность хронического гломерулонефрита (ХГН) увеличилась в структуре хронических неинфекционных заболеваний [1]. По оценке The Global Burden of Disease в настоящее время количество больных с данной патологией повысилось в 2,5 раза с 1990г, а заболеваемость составляет 13-50 случаев на 10 тыс. населения в год [2]. Поздняя диагностика ХГН, быстрое развитие осложнений в виде хронической почечной недостаточности, лекарственные воздействия, неблагоприятные условия окружающей среды [3], а также высокий процент инвалидизации пациентов являются социально значимой проблемой практического здравоохранения.

Осложнения ХГН, не поддающиеся консервативной терапии, требуют применения заместительной почечной терапии, обеспечивающей длительную поддержку остаточной функции почек у пациентов с нефросклерозом. Необходимо отметить, что диализная терапия не обладает достаточной эффективностью в увеличении продолжительности жизни [4-6].

Изучение всех патогенетических аспектов развития структурной перестройки ткани почек позволяет осуществлять своевременный диагностический поиск факторов риска и применять адекватную терапию, направленную на замедление ремоделирования почечной ткани и обеспечивающую максимально возможный медикаментозный контроль её сниженной функциональной активности.

В исследованиях последних лет отмечается роль структурной перестройки артерий почек малого диаметра, нормальное функционирование которых обеспечивает адекватную перфузию почечной ткани и адаптацию к местным метаболическим процессам. Микрососудистая дисфункция приводит

к появлению гипоперфузионных областей, накоплению матрикса и, тем самым, является значимым маркером перестройки ткани почек [7]. Исследований в мировой литературе, посвященных изучению нарушения строения артерий почек малого диаметра при ХГН недостаточно, а, следовательно, нет точного понимания в определении этиопатогенетического механизма повреждения сосудистого русла малого диаметра при данной патологии.

В одной из работ изучали резистивный индекс сосудов почек малого диаметра в качестве главного ультразвукографического маркера ремоделирования почечной ткани у пациентов с ХГН. По результатам доплерографии из всех рассматриваемых параметров именно резистивный индекс обладал самой высокой степенью корреляции с клиническими и гистологическими критериями перестройки тубулоинтерстиция [8].

При создании экспериментальной модели хронической болезни почек (ХБП) на животных (свиньях) было отмечено прогрессирующее изменение артерий почек малого диаметра, зафиксированное как при мультиспиральной компьютерной томографии, так и гистологически в биопсийном материале; при этом степень микроваскулярной дисфункции коррелировала с повышением уровня креатинина в плазме крови и степенью альбуминурии [9].

С учетом изложенных сведений была сформулирована цель исследования: изучение влияния клинико-лабораторных и морфологических параметров на вероятность наличия фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и первичным ХГН.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

Таблица 1

Характеристика выраженности (ранги) ТИФ и ТИВ на основании результатов нефробиопсии

Ранги	ТИФ	ТИВ
0	нет	нет
1	слабый — утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении	слабое, единичные лимфоидные агрегаты
2	умеренный — канальцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении	умеренное с наличием от 3 и более лимфоидных агрегатов
3	выраженный — выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз	выраженное воспаление, диффузный характер инфильтрации

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом медицинского учреждения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследовании приняли участие 102 пациента с первичным ХГН (61 мужчина, 41 женщина). Средняя продолжительность ХГН составила $4,23 \pm 4,66$ [0,04; 21,0] лет, средний возраст исследуемых — $38,04 \pm 1,18$ лет. Основным критерий включения больных в исследование — наличие показаний к проведению нефробиопсии.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили стандартное обследование больных с первичным ХГН. К клинко-anamnestическим данным относили уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), измеренных при включении пациента в исследование, а также максимальную их величину в анамнезе (САД макс, ДАД макс). В сыворотке крови определяли уровни креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, фибриногена, скорость оседания эритроцитов. Устанавливалась концентрация белка в разовой и суточной порциях мочи. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI, на основании величины которой пациентов ранжировали в группы согласно общепринятой классификации стадий ХБП (KDIGO). Для регистрации наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), как показателя, отражающего стадию АГ, использовался метод электрокардиографии.

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась нефробиопсия. В рамках гистологического исследования нефробиоптата оценивали состояние артерий почек малого диаметра, а именно признаков фиброза артериальной стенки. На основании этого параметра пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли 62 пациента с морфологически подтвержденным фиброзом сосудистой стенки, вторую группу составили 40 больных без признаков сосудистого фиброза. Средний возраст пациентов первой группы находился в диапазоне $40,69 \pm 12,5$ лет, средняя продолжительность ХГН — $3,67 \pm 4,1$ лет. Во второй группе возрастной диапазон составил $32,47 \pm 8,6$ лет, а длительность ХГН — $5,0 \pm 5,08$ лет.

При включении пациентов в исследование целевой уровень АД в общей группе был достигнут у 45,7%. Среди пациентов первой группы с целевым уровнем АД были 51,6% больных, второй группы — 40%. Статистически значимой разницы между группами обследуемых получено не было. Все пациенты получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (73,3%), блокаторами рецепторов ангиотензина II (19,05%), блокаторами медленных кальциевых каналов

(14,3%), β 1-адреноблокаторами (21,9%), диуретиками — тиазидными (19,05%) и петлевыми (31,4%). Статистически значимых отличий между группами по классам антигипертензивной терапии, а также отдельным препаратам установлено не было ($p > 0,05$).

Морфологические изменения тубулоинтерстиция регистрировались согласно выраженности и тяжести признаков тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) и воспаления (ТИВ) с дальнейшей классификацией по рангам (таблица 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При использовании методов описательной статистики были применены следующие параметры: в случае нормального распределения признака данные были описаны как $M \pm m$ (M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего), при распределении, отличном от нормального, — $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили). Для анализа характеристики выборки и значимости различий между независимыми показателями использовали t -критерий Стьюдента с учетом достоверности $p < 0,05$. Логистический анализ (χ^2) применяли для определения влияния анализируемых параметров на наличие фиброза, с определением нижнего и верхнего диапазона отношения шансов при 95% доверительном интервале и с учетом достоверности ($p < 0,05$). Определение силы влияния изучаемых факторов на фиброз сосудистой стенки было выполнено методом логистического нелинейного анализа с определением критерия Estimate, при $p < 0,05$. Для этого использовалось выравнивание статистически значимых показателей при помощи медианных и средних величин. Диагностическую информативность используемых методов оценивали с помощью ROC-анализа.

Результаты

По результатам исследования был проведен сравнительный анализ показателей, полученных при обследовании пациентов первой и второй групп (таблица 2).

Необходимо обратить внимание на статистически достоверные различия между группами сравнения по уровню САД, выявленному при включении пациентов в исследование, величине САД макс и ДАД макс, степени и стадии АГ, наличию ГЛЖ. Более того, эти показатели статистически достоверно повышают вероятность ремоделирования артерий почек малого диаметра (таблица 2). Оче-

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов первой и второй групп исследования

Клинико-лабораторные признаки	Первая группа (n=62)	Вторая группа (n=40)	p ₁	χ ²	p ₂	ОШ (95%ДИ)
Мужчины/женщины, n (%)	37(36,27)/25(24,51)	23(22,55)/17(16,67)	0,49	0,07	0,8	0,32 (0,1-0,85)
Длительность ХГН, лет	3,67±4,1	5,0±5,08	0,11	2,06	1,15	0,68 (0,17-1,32)
ГЛЖ, n (%)	15 (14,71)	2 (1,96)	0,009	7,42	0,006	1,02 (0,24-1,8)
САД, мм рт.ст.	131,85±17,56	119,65±22,2	0,003	11,2	0,0008	6,07 (1,74-12,6)
ДАД, мм рт.ст.	84,11±10,7	79,63±9,7	0,036	4,9	0,03	2,58 (0,5-7,43)
САД макс, мм рт.ст.	158,61±23,76	144,25±23,56	0,004	9,16	0,002	4,33 (0,96-7,81)
ДАД макс, мм рт.ст.	95,66±10,33	90,63±10,74	0,02	5,64	0,02	4,65 (0,02-8,2)
АГ, степень	1,73 [1; 3]	1,13 [1; 3]	0,004	8,46	0,004	1,09 (0,1-1,45)
АГ, стадии	1,85 [1; 3]	1,38 [1; 3]	0,028	4,81	0,03	0,98 (0,28-1,33)
СОЭ, мм/ч	27,15±20,03	20,35±15,8	0,07	3,45	0,06	0,71 (0,68-0,74)
Протеинурия разовой порции, г/л	2,57±2,51	2,67±6,23	0,91	0,01	0,91	0,31 (0,025-0,95)
Протеинурия суточной порции, г/л	3,52±4,45	4,19±7,43	0,93	0,01	0,93	0,28 (0,02-0,96)
Креатинин, мкмоль/л	117,92±52,65	98,94±36,62	0,23	4,3	0,07	0,62 (0,06-2,29)
Мочевина, ммоль/л	8,98±7,31	6,42±4,02	0,04	4,92	0,03	1,15 (0,28-1,89)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,73±44,9	94,8±30,6	0,14	2,11	0,15	0,77 (0,49-2,83)
Общий белок, г/л	60,68±11,17	62,52±12,9	0,21	1,64	0,2	0,78 (0,39-4,42)
Альбумин, г/л	36,6±11,2	35,62±8,9	0,84	0,04	0,84	1,66 (1,62-1,68)
Фибриноген, г/л	5,02±3,54	4,59±1,54	0,47	0,62	0,43	0,91 (0,88-1,11)
ХБП, ранги	2,15 [1; 5]	1,63 [1; 5]	0,04	4,35	0,04	1,03 (0,24-1,49)

Примечание: p₁ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность различий при сравнении показателей двух групп исследования, p₂ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность при проведении логистического регрессионного анализа. ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

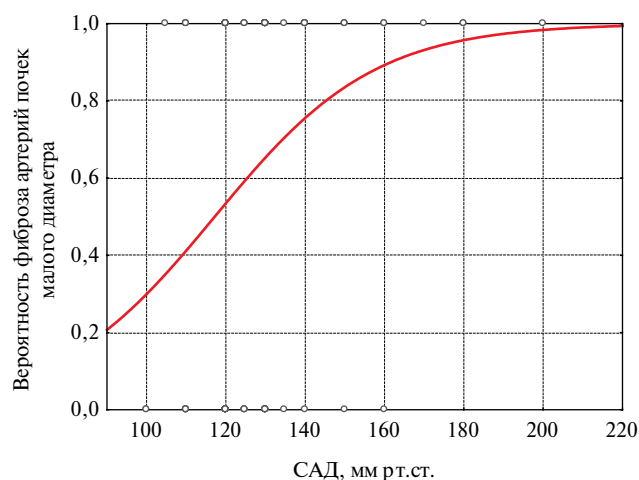


Рис. 1 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом уровня САД.

Примечание: $y = \exp*[-5,79 + 0,049*САД \text{ (мм рт.ст.)}]/(1 + \exp*[-5,79 + 0,049*САД \text{ (мм рт.ст.)}])$.

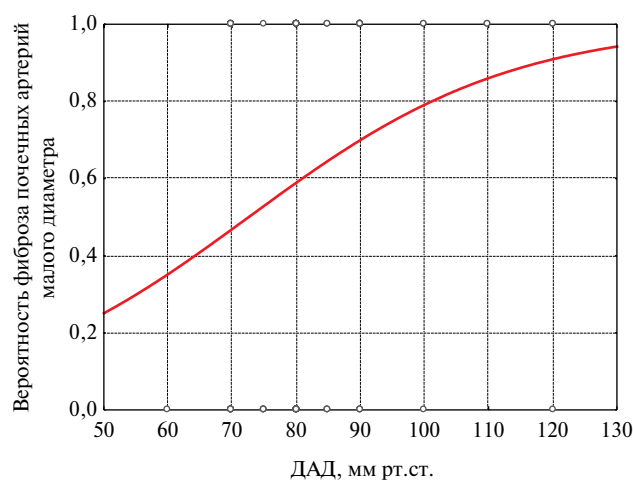


Рис. 2 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом уровня ДАД.

Примечание: $y = \exp*[-3,525 + 0,049*ДАД \text{ (мм рт.ст.)}]/(1 + \exp*[-3,525 + 0,049*ДАД \text{ (мм рт.ст.)}])$.

видно, что повышение гемодинамического воздействия на стенку сосуда (напряжение сдвига), вызывающего тканевое ремоделирование, является значимым биомаркером структурной перестройки артерий почек малого диаметра. На рисунках 1 и 2 представлены модели логистической регрессии риска ремоделирования малого артериального русла почек при увеличении САД и ДАД.

Среди всех изучаемых лабораторных показателей статистически значимым предиктором структурной перестройки сосудов малого диаметра является высокий уровень мочевины (таблица 2). Увеличение содержания в крови мочевины с 5 ммоль/л до 8 ммоль/л ассоциируется с повышенной вероятностью развития фиброзных изменений сосудистой стенки на 6,83%, а при достижении значения 15 ммоль/л на 20,7%.

Таблица 3

Сравнительный анализ морфологических показателей нефробиопсии пациентов исследуемых групп

Признаки ремоделирования ткани почек	Первая группа (n=62)	Вторая группа (n=40)	p ₁	χ ²	p ₂	ОШ (95%ДИ)
ТИК, абс. (%)	59(95,2)	24(60,0)	0,0001	23,55	<0,001	0,98 (0,24-1,32)
ТИФ, абс. (%)	56(90,3)	21(52,5)	0,0001	21,19	<0,001	1,06 (0,43-1,25)
ТИФ, ранги	1,48±0,88	0,74±0,9	0,0001	16,59	<0,001	1,12 (0,47-1,57)
ТИВ, абс. (%)	44(70,9)	16(40,0)	0,004	9,24	0,002	0,98 (0,75-1,2)
Ранги ТИВ	1,05±0,8	0,45±0,59	0,0001	15,19	<0,001	0,95 (0,14-1,13)
Фиброз интерстиция, %	24,19±20,5	9,89±19,8	0,0004	11,07	0,001	0,97 (0,23-1,05)

Примечание: p₁ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность различий при сравнении показателей двух групп исследования, p₂ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность при проведении логистического регрессионного анализа.

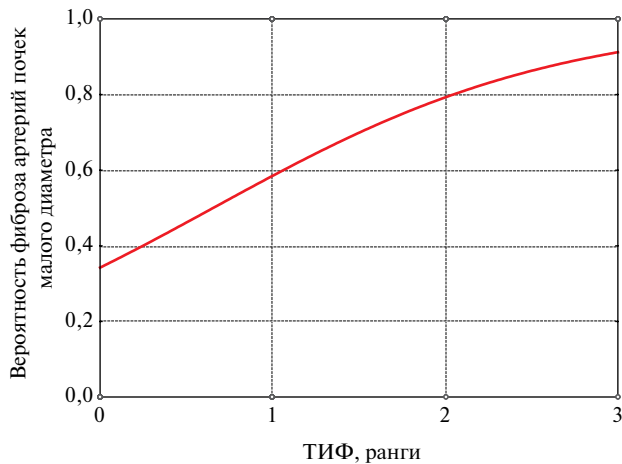


Рис. 3 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом выраженности ТИФ.

Примечание: $y = \exp*[-0,65 + [0,996*ТИФ(ранги)] / (1 + \exp*(-0,65 + 0,996*ТИФ(ранги)))$.

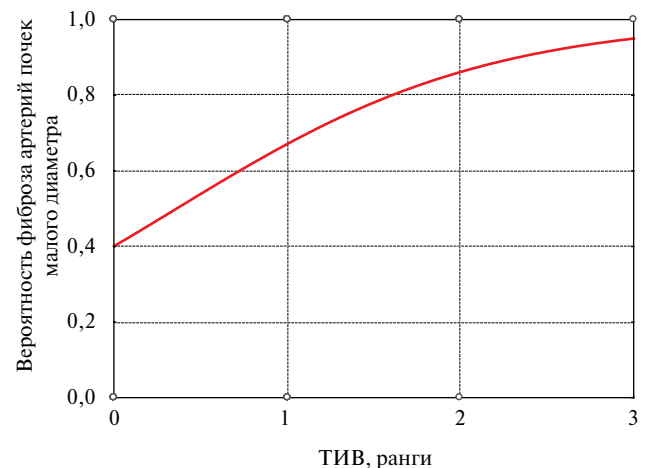


Рис. 4 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом выраженности ТИВ.

Примечание: $y = \exp*[-0,4 + [1,115*ТИВ(ранги)] / (1 + \exp*(-0,4 + [1,115*ТИВ(ранги)]))$.

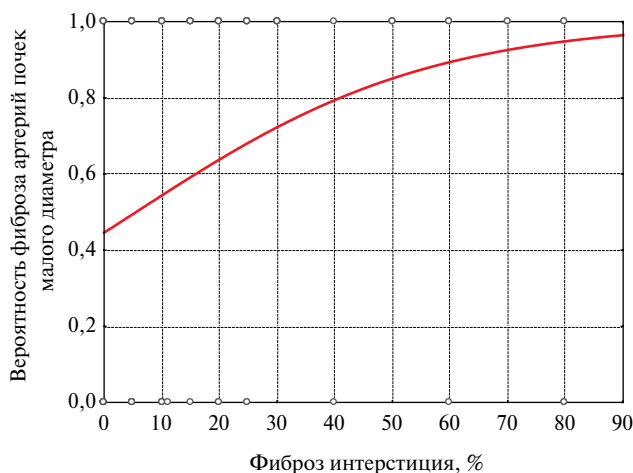


Рис. 5 График и уравнение логистической регрессии вероятности фиброза артерий почек малого диаметра с учетом процентного проявления интерстициального фиброза.

Примечание: $y = \exp*(-0,22 + [0,04*фиброз интерстиция (%)] / (1 + \exp*(-0,22 + [0,04*фиброз интерстиция (%)]))$.

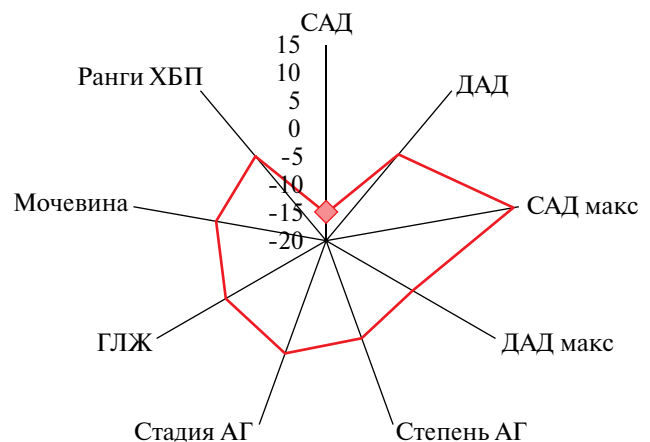


Рис. 6 Модель оценки силы связи влияния факторов риска на вероятность фибротических изменений почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ.

Примечание: показателем оси для каждого фактора является величина критерия Estimate (таблица 4).

Установлено, что стадия ХГН была выше у пациентов с фиброзной перестройкой артерий почек малого диаметра по сравнению с группой исследуемых без фиброза сосудистой стенки.

Для достижения поставленной цели исследования был выполнен статистический анализ результатов морфологического исследования нефробиоптатов пациентов выделенных групп (таблица 3).

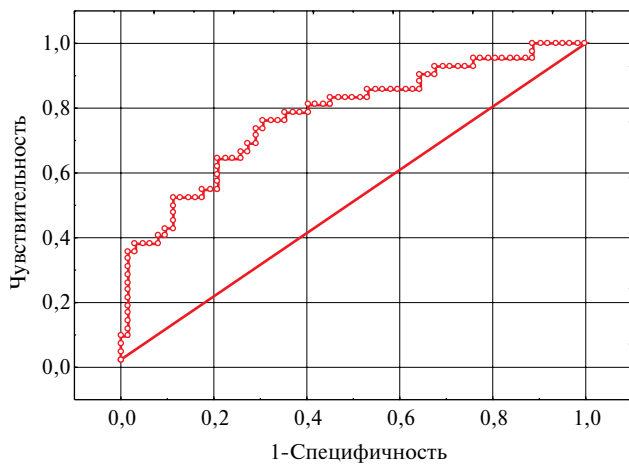


Рис. 7 График ROC-кривой, учитывающий силу взаимосвязи клинических и лабораторных факторов, оказывающих влияние на фиброз почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ.

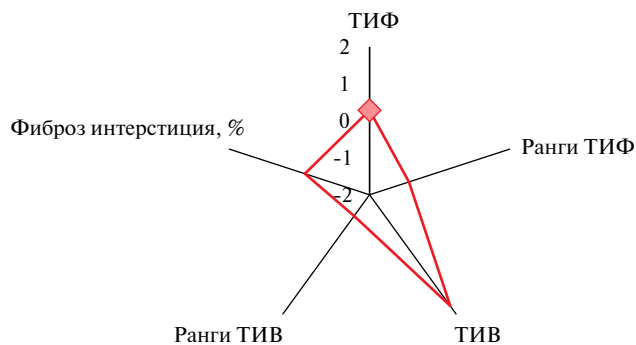


Рис. 8 Модель оценки силы связи влияния тубулоинтерстициальных изменений на вероятность фибротических изменений почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ. Примечание: показателем оси для каждого фактора является величина критерия Estimate (таблица 4).

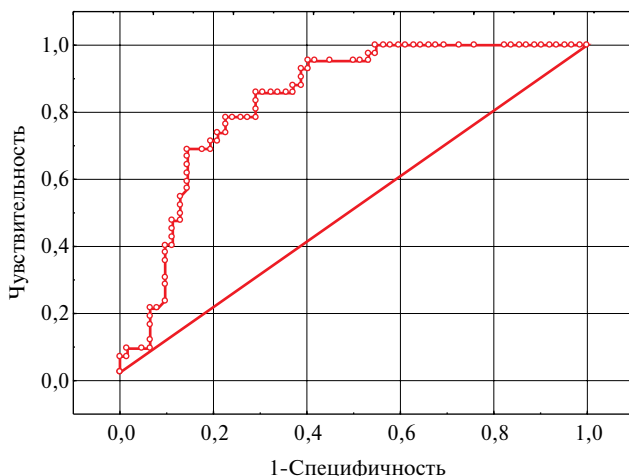


Рис. 9 График ROC-кривой, учитывающий силу взаимосвязи тубулоинтерстициальных изменений, оказывающих влияние на фиброз почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ.

Таблица 4

Показатели силы взаимосвязи влияния статистически значимых параметров на вероятность развития фиброза малых артерий русла почек

Фактор риска	Estimate
САД	-15,11
ДАД	0,15
САД макс	14,02
ДАД макс	-2,13
Стадия АГ	1,47
Степень АГ	-1,43
Наличие ГЛЖ	0,73
Ранги ХБП	-0,31
Мочевина	-0,02
ТИФ	0,285
Ранги ТИФ	-0,88
ТИВ	1,72
Ранги ТИВ	-1,29
Фиброз интерстиция, %	-0,16

Логистический анализ полученных данных позволил установить, что при наличии тубулоинтерстициального компонента (ТИК) риск развития фиброзных изменений почечных артерий малого диаметра составляет 71,4%, его отсутствие снижает данную вероятность до 11,1%, при наличии ТИВ — 72,58% и 42,5%, соответственно. Данный анализ продемонстрировал более высокий риск наличия фиброза артериальной стенки при выявлении ТИФ (73,1%) в 3,5 раза по сравнению с его отсутствием (20,83%).

Распределение пациентов по рангам ТИФ и ТИВ, в которых учитывалась выраженность проявлений фибротических и воспалительных изменений почечной ткани, позволило стратифицировать риск возникновения фиброзной модификации артерий почек малого диаметра (рисунки 3 и 4).

В результате логистического анализа установлено, что высокая распространенность ТИФ, выраженная в процентах, существенно повышает вероятность развития фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с АГ и ХГН (рисунок 5).

Выполнение многофакторного статистического анализа позволило сформировать модели, векторами которых выступали статистически достоверные показатели, полученные в ходе исследования. Векторные диаграммы (рисунки 6 и 8) наглядно демонстрируют силу взаимосвязи воздействия рассматриваемых в исследовании факторов на вероятность формирования фибротических изменений почечных артерий малого диаметра.

Для доказательства диагностической информативности используемых методов логистического анализа был выполнен ROC-анализ с помощью расчета значений чувствительности и специфичности.

Полученное значение AUC (Area under the curve) — 0,770 отмечает хорошую предсказательную способность многомерной регрессионной модели, при чувствительности метода — 80%, специфичности — 60% (рисунок 7).

Графическое отражение вероятности развития фибротического ремоделирования малого артериального русла почек с ТИК выделяет ТИВ, как параметр, отличающийся наибольшей величиной влияния.

С помощью ROC-анализа было зарегистрировано значение AUC — 0,830, что указывает на очень хорошую предсказательную способность многомерной регрессионной модели, при чувствительности метода — 98%, специфичности — 60% (рисунок 9).

Исходя из данных таблицы 4, можно отметить, что среди всех изучаемых показателей, наиболее значимым фактором, ассоциирующимся с наличием фиброза стенки артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ, является повышенный уровень уровня САД.

Обсуждение

Необходимость получения знаний о патогенетических основах развития структурной перестройки почечных артерий мелкого калибра при наличии АГ у пациентов с ХГН обладает высокой актуальностью. Ключевым звеном в системе кровообращения органов и тканей являются резистивные сосуды, адекватная деятельность которых обеспечивает достаточную перфузию и поддерживает эффективный гомеостаз. Согласно исследованиям, представленным в мировой литературе, наиболее значимое влияние на компенсаторно-приспособительные сдвиги в нормальном функционировании сосудистой стенки оказывают гемодинамические, аутоиммунные и механические факторы.

Некоторые исследования описывают закономерное развитие фибротического преобразования стенки сосудов вследствие механического воздействия пульсовой волны и дисбаланса в соотношении коллаген/эластин. Изменение гемодинамических условий способствует усилению жёсткости стенки и обуславливает повышение общего периферического сопротивления с последующим формированием порочного круга, тем самым, усугубляя проявления АГ за счёт сосудистого компонента [10]. В исследовании [11] авторы отображали, каким образом сложное взаимодействие между процессом старения и прогипертоническими факторами приводит к ускоренному ремоделированию сосудов, в основе которого лежит формирование фиброза и повышение артериальной жесткости. Молекулярные механизмы, посредством которых реализуются фибротические процессы, включают в себя повышенную экспрессию матричных металлопротеиназ, активацию передачи сигналов трансформирующего

фактора роста, галектина-3, а также провоспалительных и профибротических сигнальных путей, связанных с действием вазоактивных агентов (ангиотензин II, альдостерон, эндотелин-1). Авторы подчеркивают важную роль гемодинамического фактора в развитии фибротического сосудистого фенотипа.

Результаты проведенного исследования сопоставимы с общими представлениями о механизмах ремоделирования артериального русла при наличии АГ. Анализ клиничко-лабораторных показателей позволил продемонстрировать наибольшую статистическую значимость в повышении вероятности развития фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с наиболее выраженными проявлениями АГ. Полученные результаты подтверждают первостепенную роль гемодинамического фактора в патологическом преобразовании сосудистой стенки и демонстрируют закономерность в формировании фиброза резистивных сосудов почек при АГ.

Известны исследования, посвященные определению взаимосвязи между величиной фильтрационной функции почек и ремоделированием сосудистого русла. Так, с помощью комплексного гистопатологического исследования было доказано влияние гемодинамического фактора в усилении фиброза кровеносных сосудов крупного и среднего калибра, а также обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем пульсового давления и системным сосудистым фиброзом. Параметрический анализ выявил, что сниженная фильтрационная почечная функция была независимым предиктором более высоких уровней фиброза стенки артерий [12]. Результаты проведенного исследования также продемонстрировали статистически значимое влияние усугубления почечной дисфункции (повышение уровня мочевины, стадии ХБП) на увеличение риска фиброза артерий почек малого диаметра при АГ и ХГН. Важно отметить, что снижение фильтрационной функции почек является отражением ремоделирования адаптивного и дезадаптивного характера тубулоинтерстиция, изменение которого происходит за счет потенцирующего влияния первичного этиологического фактора ХГН и повреждающего действия АГ.

В исследованиях мировой литературы последних лет особое внимание получил феномен сосудистого разрежения, который является важным патогенетическим аспектом в развитии хронического почечного повреждения, и часто его начальные проявления предшествуют манифестации хронического почечного повреждения [13]. Согласно сведениям ряда авторов, существенную роль в процессе формирования этого феномена играет интерстициальное воспаление и фиброзные изменения почечной паренхимы [14]. В одной из работ описано искусственное воссоздание условий обструктивной нефропатии, в которой в качестве эксперименталь-

ной модели использовались лабораторные крысы [15]. Длительное воспаление перитубулярной области способствовало снижению активности сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — основного фактора, способствующего сосудистой редификации, что доказало важность фибротического изменения тубулоинтерстиция как предшественника уменьшения плотности функционирующих почечных артерий малого калибра.

Важно отметить, что статистически достоверных данных относительно вклада клинических показателей активности ХГН (протеинурия) в риск развития фиброза артерий почек малого диаметра получено не было. Таким образом, первостепенными механизмами в ремоделировании малого сосудистого русла при АГ и ХГН являются гемодинамический фактор с развитием обратимых и необратимых органических повреждений, изменения тубулоинтерстиция, вероятнее всего нарушающие возможность адекватной перфузии почек за счет формирования локальной гипертензии. Подтверждением представленных суждений являются полученные статистически значимые данные о высокодостоверном влиянии ТИК на риск ремоделирования малого артериального русла.

Диагностика ремоделирования артерий почек малого диаметра при ХГН необходима с целью стратификации риска прогрессирования тубулоинтерстициальной структурной перестройки, поскольку нарушение адекватной перфузии, поврежденной аутоиммунным процессом ткани почек, усугубляет

течение основного патогенетического процесса, замыкая “порочный круг”. В ранее проведенных авторами исследованиях было показано, что ремоделирование артерий почек малого диаметра при ХГН повышает вероятность потенцирования тубулоинтерстициальных изменений [16].

Заключение

Анализ представленных результатов подчеркивает значимую роль в развитии фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с АГ и ХГН гемодинамического фактора, проявляющегося в персистирующем повышении уровня САД с вовлечением органов-мишеней в патологический процесс. Изменение системных гемодинамических условий является основным в формировании фибротического фенотипа почечных сосудов малого диаметра при АГ и первичном ХГН, в то время как прогрессирование основного патогенетического процесса ХГН не оказывает значимого влияния на структурную перестройку малого артериального русла почек. Продемонстрированные результаты имеют высокое прикладное значение в оптимизации контроля уровня АД при АГ и ХГН, а также служат научной основой для дальнейшего проведения исследований по изучению патогенетических особенностей ремоделирования малого артериального русла.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. In: Elsevier Inc., 9th ed. England, 2017:734-35. ISBN 978-0-7020-6601-6.
- Xie Y, Bowe B, Mccad A, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94 (3):567-81. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011.
- Batyushin MM, Dmitrieva OV, Terentyev VP, Davydenko KS. Computational methods for predicting the risk of analgesic interstitial kidney damage. *Therapeutic archive.* 2008;80(6):62-5. (In Russ.) Батюшин М.М., Дмитриева О.В., Терентьев В.П., Давиденко К.С. Расчётные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Терапевтический архив.* 2008;80(6):62-5.
- Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, et al. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004251. doi:10.1136/bmjopen-2013-004251.
- Gómez de la Torre-del Carpio A, Bocanegra-Jesús A, Guinetti-Ortiz K, et al. Early mortality in patients with chronic kidney disease who started emergency haemodialysis in a Peruvian population: Incidence and risk factors. *Nefrologia.* 2018;38(4):347-58. doi:10.1016/j.nefro.2018.06.005.
- Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrologia.* 2019;39(1):29-34. doi:10.1016/j.nefro.2019.01.007.
- Eirin A, Lerman LO. Darkness at the End of the Tunnel: Poststenotic Kidney Injury. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(4):245-53. doi:10.1152/physiol.00010.2013.
- Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, et al. The Resistive Index Is a Marker of Renal Function, Pathology, Prognosis, and Responsiveness to Steroid Therapy in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Nephrol.* 2012;2012:139565. doi:10.1155/2012/139565.
- Chade AR, Williams ML, Engel J, et al. A translational model of chronic kidney disease in swine. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(2):364-73. doi:10.1152/ajprenal.00063.2018.
- Trisvetova EL. Vascular protection in arterial hypertension — step to reduce the risk of cardiovascular complications. *Medical news.* 2017;11:3-4. (In Russ.) Трисветова Е.Л. Защита сосудов при артериальной гипертензии — шаг к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Медицинские новости.* 2017;11:3-4.
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol.* 2016;32:659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
- Selvin E, Najjar SS, Cornish TC, et al. A comprehensive histopathological evaluation of vascular medial fibrosis: insights into the pathophysiology of arterial stiffening. *Atherosclerosis.* 2010;208:69-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.025.
- Ehling J, Babickova J, Gremse F, et al. Quantitative micro-computed tomography imaging of vascular dysfunction in progressive kidney diseases. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(2):520-32. doi:10.1681/ASN.2015020204.
- Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? *Semin Nephrol.* 2012;32(5):452-62. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.07.008.
- Afsar B, Afsar RE, Dagal T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):295-301. doi:10.1093/ckj/sfx133.
- Levitskaya ES, Batyushin MM, Chistyakov VA, et al. Remodeling of small-diameter kidney arteries in the prognosis of tubulointerstitial fibrosis progression in chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(3):62-8. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Чистяков В.А. и др. Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(3):62-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-62-68.