



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-30-37
УДК [616.61-002-06:616.12-008.331.1]:616.136.7
EDN: DRTGUW



**Е.С. Левицкая^{*1}, М.М. Батюшин¹, Е.А. Синельник²,
Д.И. Закусилов³**

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

²— ГБУ РО Областная клиническая больница, патолого-анатомическое отделение, Ростов-на-Дону, Россия

³— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра медицинской реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания с курсом медико-социальной экспертизы, Ростов-на-Дону, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

E.S. Levitskaya^{*1}, M.M. Batiushin¹, E.A. Sinel'nik², D.I. Zakusilov³

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Medicine № 2, Rostov-on-Don, Russia

²— State Budgetary Institution of the Rostov Region Regional Clinical Hospital, Pathologist-anatomical department², Rostov-on-Don, Russia

³— Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education with a Course of Medical and Social Expertise, Rostov-on-Don, Russia

Factor Analysis for Predicting the Structural Reorganization of the Microvasculature of the Kidneys in Patients with Glomerulo-nephritis and Arterial Hypertension

Резюме

Цель. Оценка взаимосвязи клинико-лабораторных и морфологических факторов с ремоделированием артерий почек малого диаметра у пациентов с глюмерулонефритом (ГН) и артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 105 пациентов (средний возраст $37,1 \pm 1,2$ лет) с первичным ГН и АГ, показаниями к выполнению нефробиопсии. Всем пациентам проведено стандартное нефрологическому профилю обследование, морфологическое исследование нефробиоптата с оценкой изменений почечной ткани с описанием изменений, происходящих при наличии глюмерулонефрита, соответствующее индивидуальной выраженности патологического процесса. Оценивалось наличие признаков тубулоинтерстициального компонента повреждения (или тубулоинтерстициальный компонент — ТИК) в виде тубуло-интерстициального воспаления (ТИВ), фиброза (ТИФ). Выполнена вазометрия междольковой артерии (МА). Признаком ремоделирования МА было принято считать величину комплекса интима-медиа (КИМ) более 30,43 мкм. **Результаты.** Среди клинико-лабораторных факторов риска статистически значимое влияние на вероятность увеличения КИМ имеют повышение уровня системического артериального давления

*Контакты: Екатерина Сергеевна Левицкая, e-mail: es.med@mail.ru

*Contacts: Ekaterina S. Levitskaya, e-mail: es.med@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>

(χ^2 -критерий = 5,76, $p = 0,016$), стадии АГ (χ^2 -критерий = 9,45, $p = 0,002$), уровня мочевины крови (χ^2 -критерий = 8,11, $p = 0,004$), уменьшение скорости клубочковой фильтрации (χ^2 -критерий = 5,0, $p = 0,025$), увеличение стадии хронической болезни почек (χ^2 -критерий = 10,32, $p = 0,001$). Наличие признаков прогрессирования ГН, таких как повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или белка в моче, статистически значимого влияния на риск ремоделирования МА не установило ($p > 0,05$). На вероятность увеличения КИМ МА влияют наличие гиалиноза капиллярных петель клубочка (χ^2 -критерий = 7,56, $p = 0,006$), перигломерулярного гиалиноза (χ^2 -критерий = 6,96, $p = 0,008$), склероза клубочка (χ^2 -критерий = 3,9, $p = 0,048$), увеличение фиброза тубулоинтерстиция (χ^2 -критерий = 12,16, $p = 0,0005$). **Заключение.** При ГН и АГ ремоделирование сосудов почек малого диаметра происходит из-за влияния АГ и ее выраженности, тубулоинтерстициальных изменений почечной ткани. Получены новые факторы риска сосудистого ремоделирования –гломерулопатии, которые проявляются в склерозе клубочка, перигломерулярном гиалинозе и гиалинозе капиллярных петель клубочка. В то же время, воспалительные и аутоиммунные механизмы ГН не влияют на изменение сосудистой стенки. Роль АГ является определяющей в изменении структуры почек малого диаметра.

Ключевые слова: гломерулонефрит, артериальная гипертензия, ремоделирование артерий малого диаметра, междольковая артерия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.06.2023 г.

Принята к публикации 17.01.2024 г.

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Синельник Е.А. и др. ФАКТОРЫ РИСКА СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 30-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-30-37. EDN: DRTGUW

Abstract

Objectives. Evaluation of the relationship of clinical, laboratory and morphological factors with remodeling of small-diameter renal arteries in patients with glomerulonephritis (GN) and arterial hypertension (AH). **Materials and methods.** The study included 105 patients (average age 37.1±1.2 years) with primary GN and hypertension who had indications for morphological investigation of kidney tissue. All patients underwent a standard examination for kidney disease, a morphological study of kidney tissue with a description of the changes that occur in the presence of glomerulonephritis, corresponding to the individual severity of the pathological process. The presence of signs of a tubulointerstitial component of damage (or tubulointerstitial component — TIC) in the form of tubulointerstitial inflammation (TIV), fibrosis (TIF) was assessed. Vasometry of the interlobular artery (IA) was performed. The value of the intima-media complex (IMC) was considered to be a sign of IA remodeling. A sign of MA remodeling was considered to be an intima-media complex (IMC) value of more than 30.43 μm . **Results.** Among clinical and laboratory risk factors, an increase in systolic blood pressure has a statistically significant effect on the likelihood of increasing IMC (χ^2 -criterion = 5.76, $p = 0.016$), arterial hypertension stage (χ^2 -criterion = 9.45, $p = 0.002$), blood urea level (χ^2 -criterion = 8.11, $p = 0.004$), decrease in glomerular filtration rate (χ^2 -criterion = 5.0, $p = 0.025$), increase in the stage of chronic kidney disease (χ^2 -criterion = 10.32, $p = 0.001$). The presence of signs of GN progression, such as an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) or proteinuria, did not have a statistically significant effect on the risk of IA remodeling ($p > 0.05$). The increase in IA IMC is affected by the presence of hyalinosis of glomerular capillary loops (χ^2 -criterion = 7.56, $p = 0.006$), periglomerular hyalinosis (χ^2 -criterion = 6.96, $p = 0.008$), sclerosis of the glomerulus (χ^2 -criterion = 3.9, $p = 0.048$), increased fibrosis of tubulointerstitium (χ^2 -criterion = 12.16, $p = 0.0005$). **Conclusion.** In GN and AH, remodeling of small-diameter renal vessels occurs due to the influence of AH and its severity, tubulointerstitial changes in the renal tissue. New risk factors for vascular remodeling have been obtained — changes in the glomerulus. At the same time, the inflammatory and autoimmune mechanisms of GN were not associated with changes in the vascular wall. The role of hypertension is decisive in changing the structure of small-diameter kidneys.

Key words: glomerulonephritis, arterial hypertension, remodeling of small diameter arteries, interlobular artery

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2023

Accepted for publication on 17.01.2024

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Sinel'nik E.A. et al. Factor Analysis for Predicting the Structural Reorganization of the Microvasculature of the Kidneys in Patients with Glomerulonephritis and Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 30-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-30-37. EDN: DRTGUW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГН — гломерулонефрит, ДАД — диастолическое артериальное давление, КИМ — комплекс интима-медиа, МА — междольковая артерия, РП — белок разовой порции мочи, САД — систолическое артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СП — белок суточной мочи, ТИВ — тубулоинтерстициальное воспаление, ТИК — тубулоинтерстициальный компонент, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз, ХБП — хроническая болезнь почек



Введение

Система кровоснабжения почек имеет уникальную анатомо-функциональную организацию [1], которая определяет выполнение важных физиологических функций органа в условиях адекватного кровоснабжения, формирования и регулирования перфузионного

давления. Сосудистое ремоделирование структурного или функционального характера сопровождается нарушениями трофики органа и развитием в последующем органной недостаточности. Важно отметить, что мониторинг состояния артериального русла должен проводиться не только на уровне магистральных артерий,

но и микроциркуляторного русла. Генерализованное повреждение мелких артерий и артериол может приводить к необратимому ремоделированию магистральных артерий и к дисфункции почек.

Гломерулонефрит (ГН) является социально значимым заболеванием [2, 3]. Естественное течение ГН приводит к формированию хронической болезни почек, присоединению ассоциированных с ним заболеваний и состояний (артериальной гипертензии, анемии, тромбозов и др.), высокому риску смертности и стойкому нарушению трудоспособности пациентов. Известно, что патогенетической основой ГН является интрагломерулярное иммунное воспаление, вследствие чего развивается гломерулярное и последующее тубулоинтерстициальное повреждение [4]. Однако, при морфологическом исследовании выявляются не только повреждение клеток клубочка, но и изменения структуры малых артерий почек. Генез сосудистого ремоделирования артерий и артериол при ГН остается не до конца изученным [5]. Можно выделить основные предпосылки к структурной перестройке микроциркуляторного русла при ГН. Феномен «сосудистого разрежения» формирует базовую теорию изменения артерий малого калибра в ответ на тканевую перестройку зависимого органа. Данный процесс отражается в патофизиологическом механизме «форма

следует за функцией», то есть изменение формы сосудистого русла происходит в ответ на большие потребности структурно измененной ткани почек. Следующей предпосылкой ремоделирования артериального русла малого калибра является повышение уровня артериального давления (АД), которое является частым клиническим проявлением ГН. Также можно предположить влияние эндотелиотропных факторов, повышенный уровень которых наблюдается при цитокиновом воспалении вследствие аутоиммунного процесса, оксидативного стресса, действия токсических метаболитов при ГН.

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи клинико-лабораторных и морфологических факторов с ремоделированием артерий почек малого диаметра у пациентов с ГН и АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 105 пациентов с первичным ГН и АГ, 62 из которых являлись мужчинами, 43 — женщинами. Средняя продолжительность ГН составляла 4,13 [0,04; 20,0] лет. Возраст пациентов составил $37,1 \pm 1,2$ лет. На рисунке 1 представлен дизайн клинического исследования.

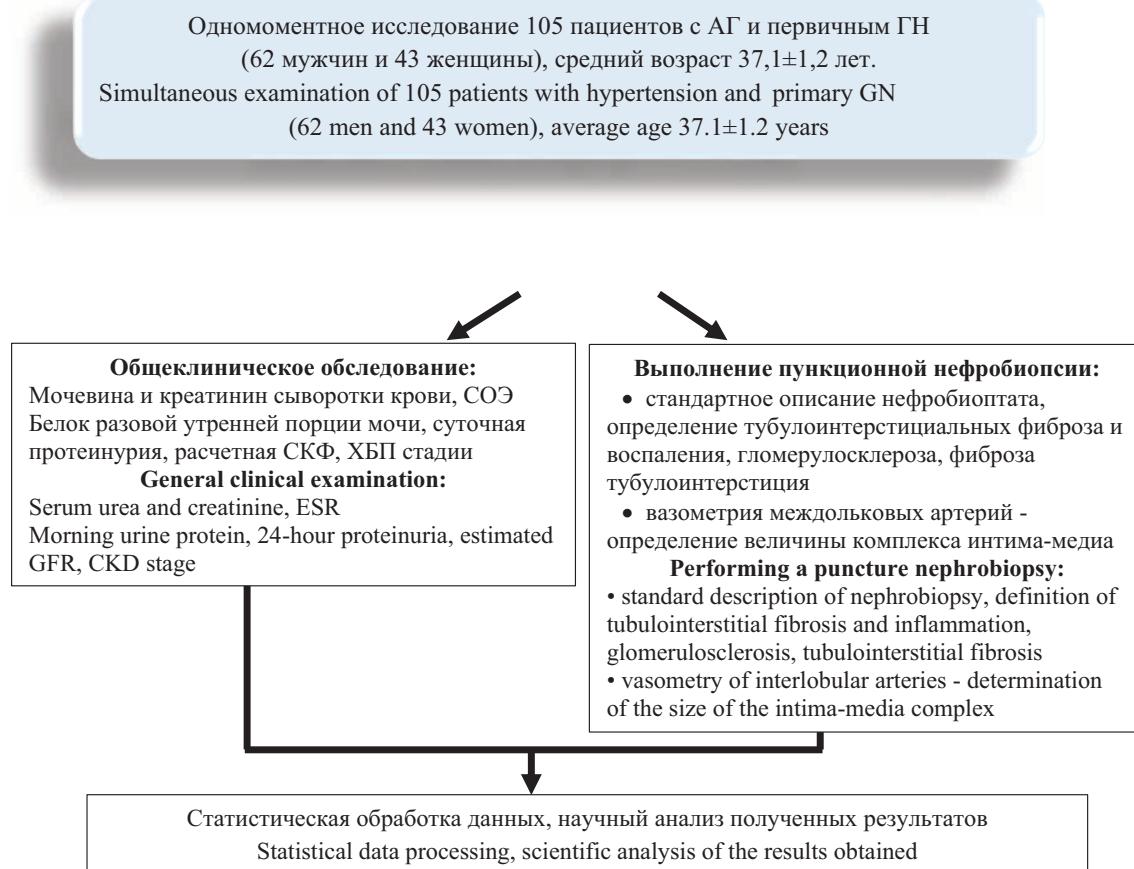


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГН — гломерулонефрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

Figure 1. Clinical study design

Note: AH — arterial hypertension, GN — glomerulonephritis, ESR — erythrocyte sedimentation rate, GFR — glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease

Критерием включения в исследование являлось наличие артериальной гипертензии и показаний к проведению пункционной нефробиопсии (наличие любого патологического мочевого осадка у пациентов с ГН (концентрация белка в разовой порции мочи более 0,033 г/л и более 150 г/сут, эритроцитурия более 3 в п/з), ХБП 1-4 стадии). Критериями невключения были наличие вторичного ГН, воспалительных заболеваний любой этиологии, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование. Среди лабораторных данных оценивались уровни мочевины, креатинина сыворотки крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни концентрации белка разовой (РП) и суточной порций (СП) мочи. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнен с помощью формулы CKD-EPI [6]. На основании величины расчетной СКФ определялась стадия хронической болезни почек (ХБП) (KDIGO, 2012) [7]. Каждой стадии ХБП присваивался ранг. Ранг 1 соответствовал ХБП 1 стадии, ранг 2 — ХБП 2 стадии, ранг 3 — ХБП 3А стадии, ранг 4 — ХБП 3Б стадии, ранг 5 — ХБП 4 стадии. Производился учет степени и стадии АГ, регистрировался уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при первом контакте с пациентом, а также максимальное повышение САД и ДАД в анамнезе. Клиническая характеристика пациентов исследования представлена в таблице 1.

Среди 105 пациентов 75 имели неконтролируемую АГ на момент включения в исследование, у 17 больных уровень АД соответствовал АГ 1 степени, у 44 пациентов — 2 степени, а у 14 — 3 степени. У 20 пациентов установлена АГ III стадии, 59 больных имели АГ II стадии, у остальных зарегистрирована АГ I стадии. Все пациенты на момент включения в исследования принимали антигипертензивную терапию.

Всем пациентам была выполнена пункционная нефробиопсия, а также вазометрия, т.е. оценка размеров сосудов почек малого диаметра. Вазометрия была выполнена на цифровом электронном микроскопе «Leica DMD108» (Leica Microsystems, Германия). Проводилось измерение внутреннего и внешнего диаметров, толщина интимы и медии сосуда. Методом сложения величин интимы и медии устанавливали показатель комплекса интима-медиа (КИМ). Важно отметить, что срезы микротомом нефробиоптата создавали различное сечение артерии (поперечное, продольное). Для установления истинного размера диаметра почечной артерии малого размера пользовались правилами геометрии сосуда и за истинную величину принимали наименьшую величину диаметра.

При исследовании нефробиоптата было проведено стандартное описание изменений, происходящих при наличии ГН, соответствующее индивидуальной выраженности патологического процесса. Оценивалось наличие признаков тубулонтерстициального компонента повреждения (или тубулонтерстициальный компонент — ТИК) в виде тубулонтерстициального воспаления (ТИВ), фиброза (ТИФ). В таблице 2

приведены основные результаты нефробиопсии пациентов, включенных в исследование.

С учетом того, что при анализе нефробиоптата чаще встречалась междольковая артерия (МА), принято решение о регистрации показателей ремоделирования только МА для статистической однородности исследуемых данных. В качестве фактора, характеризующего структурную перестройку МА, нами регистрировалась величина КИМ МА. Средний показатель КИМ МА составил $32,26 \pm 1,34$ мкм. В исследовании оценивались ранговые значения КИМ МА, основанные на ее медиане — 30,43 мкм. Значения КИМ МА менее 30,43 мкм соответствовало рангу 0, значение более или равное 30,43 мкм — рангу 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1. Клинико-лабораторный данные пациентов с ГН и АГ

Table 1. Clinical and laboratory data of patients with glomerulonephritis and hypertension

| Критерий/ Criterion | Среднее значение/ Average value |
|--|------------------------------------|
| САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg, Me [IQR] | 128 [100; 200] |
| ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg, Me [IQR] | 82,4 [60; 120] |
| САД макс, мм рт.ст./ SBP max, mm Hg, Me [IQR] | 152,7 [90; 240] |
| ДАД макс, мм рт.ст./ DBP max, mm Hg, Me [IQR] | 93,7 [60; 130] |
| Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol/l}$, Me [IQR] | 104,0 [30,0; 232,7] |
| Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l, Me [IQR] | 8,0 [1,8; 38,9] |
| рСКФ, мл/мин/1,73 m^2 / eGFR, ml/min/1,73 m^2 , M+SD | 87,1 \pm 3,9 |
| ХБП 1 стадии, abs (%) / CKD stage 1, abs (%) | 52 (49,52) |
| ХБП 2 стадии, abs (%) / CKD stage 2, abs (%) | 31 (29,52) |
| ХБП 3А стадии, abs (%) / CKD stage 3A, abs (%) | 9 (8,57) |
| ХБП 3Б стадии, abs (%) / CKD stage 3B, abs (%) | 9 (8,57) |
| ХБП 4 стадии, abs (%) / CKD stage 4, abs (%) | 4 (3,82) |
| СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h, M+SD | 24,6 \pm 18,6 |
| Белок в РП, г/л / Protein concentration in urine sample, g/l, Me [IQR] | 2,8 [0; 32,0] |
| Белок в СП, г/л / 24h proteinuria, g/l, Me [IQR] | 3,8 [0; 26,4] |

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД_{макс} — максимальные значения САД пациента, ДАД_{макс} — максимальные значения ДАД пациента, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, РП — разовая порция мочи, СП — суточная порция мочи

Note: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, SBP_{max} — maximum values of the patient's SBP, DBP_{max} — maximum values of the patient's DBP, eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease, ESR — erythrocyte sedimentation rate

Статистический анализ данных проводили с помощью статистической программы «Statistica 10,0» («Stat Soft», США). В случае нормального распределения данные представлены как $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение), при ненормальном распределении — $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили). Для определения вероятности влияния фактора на биполярное событие был выполнен логистический регрессионный анализ с определением критерия χ^2 . Для оценки силы связи между изучаемыми переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). Интерпретация силы связи производилась по величине r — при $r = 0,01\text{--}0,29$ сила связи оценивалась как слабая, $r = 0,3\text{--}0,69$ — умеренная, $r = 0,7\text{--}1,0$ — сильная. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий в связях отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 2. Характеристика морфологических изменений в нефробиоптате пациентов с ГН и АГ
Table 2. Characterization of morphological changes in the nephrobioplate of patients with glomerulonephritis and hypertension

| Признак */ Sign * | Распространенность, abs (%) / Prevalence, abs (%) |
|--|--|
| Расширение мезангиума/ Mesangium expansion | 77 (73,3) |
| Склероз мезангиума/ Sclerosis of the mesangium | 33 (31,4) |
| Увеличение размеров клубочка/ Glomerulus enlargement | 41 (39,1) |
| Сегментарный склероз капиллярных петель клубочка/ Segmental sclerosis of capillary loops of the glomerulus | 63 (60,0) |
| Сегментарный гиалиноз капиллярных петель клубочка/ Segmental hyalinosis of capillary loops of the glomerulus | 26 (24,8) |
| Сращение капиллярных петель с капсулой Боумена/ Fusion of capillary loops | 89 (84,8) |
| Облитерация капиллярных петель/ Obliteration of capillary loops | 6 (5,7) |
| Мезангимальная гиперклеточность /Mesangial hypercellularity | 62 (59,1) |
| Эндотелиальная гиперклеточность/ Endothelial hypercellularity | 9 (8,6) |
| Перигломерулярный очаговый фиброз/ Periglomerular focal fibrosis | 77 (73,3) |
| Перигломерулярный очаговый гиалиноз/ Periglomerular focal hyalinosis | 21 (20,0) |
| Гиалиноз клубочка/ Glomerular hyalinosis | 54 (51,4) |
| Фиброз клубочка/ Glomerular fibrosis | 41 (39,1) |
| ТИВ/ Tubulointerstitial inflammation | 64 (60,9) |
| ТИФ/ Tubulointerstitial fibrosis | 79 (75,2) |
| ТИК/ Tubulointerstitial component | 86 (81,9) |

Примечание: * — наличие признака в исследуемой когорте пациентов
 АГ — артериальная гипертензия, ГН — гломерулонефрит, ТИВ — тубулоинтерстициальное воспаление, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз, ТИК — тубулоинтерстициальный компонент.

Note: * — presence of a sign in the study cohort of patients

Результаты и обсуждение

На основании проведенного логистического регрессионного анализа установлено, что среди клинико-лабораторных показателей статистически значимое влияние на риск увеличения КИМ имеют повышение уровня САД, измеренного при включении пациентов в исследование (χ^2 -критерий = 5,76, $p = 0,016$), стадия АГ (χ^2 -критерий = 9,45, $p = 0,002$), увеличение уровня мочевины в крови (χ^2 -критерий = 8,11, $p = 0,004$), уменьшение рСКФ (χ^2 -критерий = 5,0, $p = 0,025$) и увеличение стадии ХБП (χ^2 -критерий = 10,32, $p = 0,001$).

На основании полученных данных была сформирована таблица стратификации риска ремоделирования артерий почек малого диаметра (МА) у пациентов с ГН и АГ (табл. 3). Необходимо отметить, что за увеличение толщины КИМ МА было принято считать показатели, превышающие или равные медианным значениям МА (30,43 мкм) в исследуемой группе — ранжирующий признак. По полученным уравнениям логистической регрессии был рассчитан риск увеличения КИМ МА на основании данных клинико-лабораторных параметров.

С помощью проведенного корреляционного анализа установлено, что величина КИМ МА имеет прямую корреляционную взаимосвязь слабой силы связи

Таблица 3. Стратификация риска увеличения толщины КИМ МА при ГН, протекающем с АГ на основании клинико-лабораторных параметров
Table 3. Stratification of the risk of an increase in the thickness of IMC MA in GN occurring with AH based on clinical and laboratory parameters

| Риск увеличения КИМ МА / Risk of increased IMC | Признак/ Signs | | | |
|--|-------------------------|-------|------|------|
| | САД мм рт.ст./ SBP mmHg | | | |
| | 100 | 140 | 160 | 180 |
| Риск/ Risk, % | 30,7 | 60,6 | 74,1 | 84,2 |
| АГ, стадии/ Hypertension, stages | | | | |
| | I | II | III | |
| Риск/ Risk, % | 38,1 | 54,7 | 70,3 | |
| Мочевина, ммоль/л / BUN, mmol/l | | | | |
| | 2 | 4 | 6 | 8 |
| Риск/ Risk, % | 31,6 | 38,35 | 45,6 | 53,0 |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м² / eGFR, ml/min/1,73 m² | | | | |
| | 100 | 80 | 60 | 40 |
| Риск/ Risk, % | 45,3 | 52,1 | 58,8 | 65,2 |
| ХБП, ранги / eCKD, Ranks | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Риск/ Risk, % | 37,3 | 52,6 | 67,5 | 79,5 |
| | | | | 5 |
| | | | | 87,9 |

Примечание: ГН — гломерулонефрит, КИМ МА — комплекс интима-медиа междольковой артерии, САД — систолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

В таблице представлены величины риска утолщения КИМ МА, выраженного в процентах, в зависимости от изменений клинико-лабораторных параметров.

Note: ГН — glomerulonephritis, IMC MA — interlobular artery intima-media complex, SBP — systolic blood pressure, AH — arterial hypertension, eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease
 The table presents the risk of IMC MA thickening, expressed as a percentage, depending on changes in clinical and laboratory parameters

с уровнем САД ($r = 0,29$, $p = 0,005$), степенью АГ ($r = 0,25$, $p = 0,01$), умеренной силы связи со стадиями АГ ($r = 0,39$, $p = 0,0001$) и ХБП ($r = 0,4$, $p = 0,00008$). Также была установлена обратно пропорциональная слабой силы связь с величиной рСКФ ($r = -0,26$, $p = 0,01$).

Обращает внимание, что повышение СОЭ, а также степень протеинурии статистически значимого влияния на риск ремоделирования МА не оказывало ($p > 0,05$).

Для реализации поставленной цели исследования был проведен анализ влияния изменения почечной ткани на риск ремоделирования артерий почек малого диаметра. Установлено, что среди всех изучаемых показателей статистически значимое влияние на повышение риска увеличения КИМ МА оказывало наличие гиалиноза капиллярных петель клубочка, перигломерулярного очагового гиалиноза и склероза клубочка. Вероятность увеличения КИМ МА более 30,43 мкм при наличии гиалиноза капиллярных петель клубочка составила 31,28% (χ^2 -критерий = 7,56, $p = 0,006$), перигломерулярного гиалиноза — 33,78% (χ^2 -критерий = 6,96, $p = 0,008$), склероза клубочка — 20,4% (χ^2 -критерий = 3,9, $p = 0,048$). Более того, установлено влияние на риск увеличения КИМ с учетом длительности ГН наличие гиалиноза капиллярных петель клубочка (Gehan's Wilcoxon Test WW = -305,0, Test statistic = -2,097, $p = 0,036$, Cox-Mantel Test U = -5,66, Test statistic = -2,28, $p = 0,02$, Log-Rank Test WW = 5,66, Test statistic = 2,3, $p = 0,02$) и перигломерулярной области (Gehan's Wilcoxon Test WW = -239,0, Test statistic = -2,07, $p = 0,038$, Cox-Mantel Test U = -4,67, Test statistic = -2,28, $p = 0,02$, Log-Rank Test WW = 4,67, Test statistic = 2,29, $p = 0,02$). На рисунках 2 и 3 представлены графики, полученные при анализе Каплана-Майера.

Важным результатом исследования являлось выявление значимой статистической вероятности увеличения КИМ МА при повышении распространенности ТИФ (χ^2 -критерий = 12,16, $p = 0,0005$) (рис. 4), а также прямо пропорциональной зависимости умеренной силы связи показателей КИМ и ТИФ ($r = 0,38$, $p = 0,0001$).

В нашем исследовании было показано, что предпосылкой для формирования ремоделирования малого артериального русла при ГН является системный гемодинамический фактор. Во-первых, АГ приводит к повреждению интимы и меди артериального русла любого сосудистого бассейна, а наличие системной гипертензии оценивается как неблагоприятный прогностический фактор прогрессирования ремоделирования почечной ткани при многих заболеваниях [6, 7]. Во-вторых, доказанным является, что прогноз развития терминальной стадии болезни почек при ГН зависит не сколько от гломерулярных повреждений, сколько от наличия тубулярного и сосудистого интерстициального повреждения [8]. Многочисленные исследования демонстрируют высокую значимость АГ, как определяющего фактора в развитии и прогрессировании ХБП [9, 10]. Однако работ, посвященных изучению АГ, как предиктора ремоделирования артерий почек малого диаметра при ГН, недостаточно [8, 11, 12, 13].

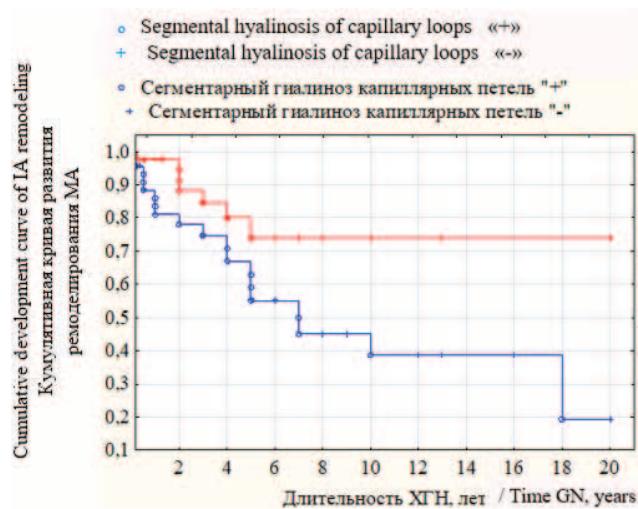


Рисунок 2. Кумулятивная кривая развития ремоделирования МА на основании наличия или отсутствия сегментарного гиалиноза капиллярных петель клубочка

Примечание: синяя линия — наличие сегментарного гиалиноза капиллярных петель клубочка, красная линия — отсутствие сегментарного гиалиноза капиллярных петель клубочка. ХГН — хронический гломерулонефрит, МА — междольковая артерия

Figure 2. Cumulative curve of MA remodeling development based on the presence or absence of segmental hyalinosis of glomerular capillary loops

Note: the blue line is the presence of segmental hyalinosis of the glomerular capillary loops, the red line is the absence of segmental hyalinosis of the glomerular capillary loops. GN — chronic glomerulonephritis, IA — interlobular artery

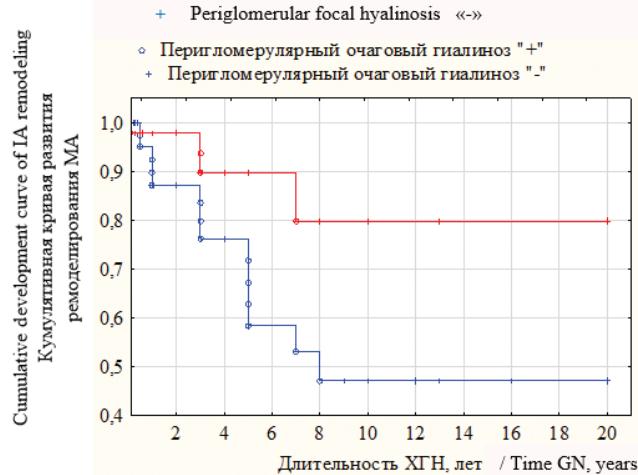


Рисунок 3. Кумулятивная кривая развития ремоделирования МА на основании наличия перигломерулярного очагового гиалиноза.

Примечание: синяя линия — наличие перигломерулярного очагового гиалиноза, красная полоса — отсутствие перигломерулярного очагового гиалиноза. ХГН — хронический гломерулонефрит, МА — междольковая артерия

Figure 3. Cumulative curve of IA remodeling development based on the presence of periglomerular focal hyalinosis.

Note: blue line — presence of periglomerular focal hyalinosis, red stripe — absence of periglomerular focal hyalinosis. GN — chronic glomerulonephritis, IA — interlobular artery

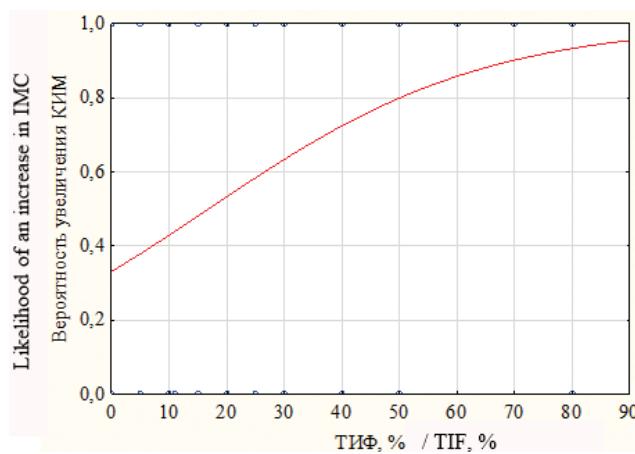


Рисунок 4. График нелинейной логистической регрессии вероятности увеличения величины КИМ МА в зависимости от распространенности ТИФ и уравнение логистической регрессии. Риск увеличения КИМ = $\exp * (-0,7 + [0,04 * \text{ТИФ} (\%)]) / (1 + \exp * (-0,7 + [0,04 * \text{ТИФ} (\%)])]$

Примечание: КИМ — комплекс интима-медиа, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз

Figure 4. Graph of non-linear logistic regression of the probability of increasing the value of intima-media complex of the interlobular artery depending on the prevalence of tubulointerstitial fibrosis and the logistic regression equation. Risk of increased intima-media complex (IMC) = $\exp * (-0,7 + [0,04 * \text{tubulointerstitial fibrosis (TIF) (\%)}) / (1 + \exp * (-0,7 + [0,04 * \text{tubulointerstitial fibrosis (\%)})]$

Note: IMC — intima-media complex, TIF — tubulointerstitial fibrosis

В работе Zhuang Y и соавторов (2020г) представлен анализ факторов, влияющих на ремоделирование внутренней гемодинамики при вторичном ГН, ассоциированном с вирусом гепатита В [8]. В данном исследовании была оценена тяжесть повреждения артерий почек малого диаметра при морфологическом анализе нефропатии. На основании выраженной структурной перестройки малого артериального русла производилось ранжирование пациентов в группы исследования. Установлено, что наиболее выраженное ремоделирование артерий почек малого диаметра было связано с высоким уровнем АД, концентрацией креатинина сыворотки и тубулоинтерстициальными повреждениями. Более того, на протяжении $94,2 \pm 47,1$ месяцев оценивались клинические исходы пациентов с вторичным ГН. Многомерным регрессионным анализом было установлено, что повышение сывороточного креатинина ($1,011, 1,007\text{--}1,016$), наличие АГ ($1,767, 1,004\text{--}3,108$) и ремоделирование артерий почек малого диаметра ($2,194, 1,062\text{--}4,530$) были независимыми предикторами неблагоприятных событий у пациентов.

В другом исследовании были изучены косвенные данные состояния микроциркуляторного русла по ультрасонографическим признакам у пациентов с ХБП, 82% пациентов среди которых имели гломерулонефрит [11]. В результате исследования установлено, что повышение резистивного индекса по сегментарным

и междольевым артериям имело прямую зависимость с возрастом ($r = 0,435, p = 0,0063$), пульсовым давлением ($r = 0,303, p = 0,022$), атрофией почечной ткани ($r = -0,275, p = 0,038$) и отрицательную связь с нарушением функции почек ($r = -0,402, p = 0,0018$). В заключении авторы указывают, что наибольшую значимость в увеличении резистивного индекса малых артерий имеют тубулоинтерстициальные изменения и снижение фильтрационной функции.

Определение взаимосвязи ремоделирования артерий почек малого диаметра и тубулоинтерстициальных изменений и АГ были показаны в ряде других научно-исследовательских работ с сопоставимыми результатами выше приведенных исследований [12, 13]. Однако, в большинстве исследований целью являлось установление самого факта наличия изменения артерий почек малого диаметра или сопоставление неинвазивных методик биопсии почек по определению ремоделирования артерий без анализа взаимосвязи выраженности этих изменений с выраженной АГ.

Также установлена зависимость гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений с проявлениями ремоделирования КИМ МА. В частности, показано, что по мере развития и прогрессирования гиалиноза капиллярных петель клубочка, перигломерулярного гиалиноза и склероза клубочка, а также ТИФ чаще развивается ремоделирование КИМ МА. Данное обстоятельство скорее предполагает встраивание сосудистого ремоделирования при ГН в общий процесс перестройки почечной паренхимы и не является доказательством влияния именно иммуноопосредованных факторов при ГН. А наличие АГ и появление взаимосвязи встречающейся ремоделирования МА с длительностью и выраженной АГ (по стадии и степени) очевидно определяет большую роль именно гемодинамического влияния на ремоделирование МА при ГН. Для большей уверенности в данной гипотезе в перспективе необходимо провести исследования, которые бы оценивали состояние КИМ МА у пациентов с ГН без АГ. Вероятно, меньшие проявления сосудистого ремоделирования в таком случае были бы дополнительным аргументом в пользу важности гемодинамического фактора в развитии перестройки МА у пациентов с ГН.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что при ГН, протекающем с АГ, риск ремоделирования сосудов почек малого диаметра зависит от степени и стадии АГ, а также длительности заболевания. Также ремоделирование артерий малого диаметра ассоциируется с проявлениями ремоделирования почечной ткани на фоне ГН в виде тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза. Вместе с тем, было показано, что уровень протеинурии не ассоциируется с изменением ТИМ МА.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Левицкая Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Синельник Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-5065>): формирование идеи и концепции рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Закусилов Д.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>): формирование идеи и концепции рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Levitskaya E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript.

Batiushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript.

Sinel'nik E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-5065>): Formation of the idea and concept of the manuscript, verification of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript.

Zakusilov D.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>): Formation of the idea and concept of the manuscript, verification of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript.

Список литературы/References:

- Кафаров Э.С., Вагабов И.У., Федоров С.В. стереоанатомический анализ артериальной системы почки человека. Пермский медицинский журнал. 2015; XXXII (2): 63-69.
Kafarov E.S., Vagabov I.U., Fedorov S.V. Stereoanatomical analysis of the arterial system of the human kidney. Perm Medical Journal. 2015; XXXII (2): 63-69 [in Russian].
- Баяндурова К.М., Батюшин М.М., Сарвилина И.В. и др. Оценка взаимосвязи уровня VCAM-1 крови и клинико-морфологических характеристик хронического глюмерулонефрита. Нефрология. 2018;22(5):64-70. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-64-70.
Bajandurova KM, Batiushin MM, Sarvilina IV. et al. Evaluation of the relationship between blood VCAM-1 levels and clinical and morphological characteristics of chronic glomerulonephritis. Nephrology. 2018; 22 (5): 64-70. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-64-70 [in Russian].
- Гадаборшева Х.З., Левицкая Е.С., Батюшин М.М., и др. Анализ взаимосвязи почечного ремоделирования и белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1) при хронических первичных глюмеруло-нефритах. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 292-299. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299.
Gadaborsheva H.Z., Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Antipova N.V., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Sarvilina I.V. et al. Analysis of the relationship between renal remodeling and vascular adhesion-1 protein (VAP-1) in chronic primary glomerulonephritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017; 7(4): 292-299. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299 [in Russian].
- Смирнов А.В., Наточин Ю.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая. Нефрология. 2019; 23(4): 9-26. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26.
Smirnov AV, Natochin JuV. Nephrology: fundamental and clinical. Nephrology. 2019; 23(4): 9-26. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26 [in Russian].
- Chade AR. Small vessels, big role: renal microcirculation and progression of renal injury. Hypertension. 2017; 69(4): 551-563. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08319.
- Чазова И.Е., Кисляк О.А., Подзолков В.И., и др. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов. Системные гипертензии. 2023; 20(1): 5-19. doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19.
Chazova I.E., Kislyak O.A., Podzolkov V.I., et al. Arterial hypertension and chronic kidney disease: consensus statement on patient management. Systemic Hypertension. 2023; 20(1): 5-19. doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19. [in Russian].
- Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., и др. Резистентная артериальная гипертония у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрология. 2019; 23(1): 37-44. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44.
Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Landar L.N., et al. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. Nephrology. 2019; 23(1): 37-44. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44. [in Russian].
- Zhuang Y, Liu B, Yu Y et al. Severity of Intrarenal Arterial Lesions Can Predict the Clinical Prognosis of Hepatitis B Virus-Associated Glomerulonephritis: A Retrospective Study. Kidney Dis. 2021; 7: -77. doi: 10.1159/000509088.
- Vettoretta S, Caldirolia L, Zanoni F et al. Patients with Hypertensive Nephropathy and Chronic Kidney Disease Might Not Benefit from Strict Blood Pressure Control. Kidney Blood Press Res. 2018; 43: 1706-1715. doi: 10.1159/000495388.
- Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(6): 938-947. doi: 10.20996/1819-6446-2020-11-06.
Batiushin MM. Chronic kidney disease: the current state of the problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020; 16(6): 938-947. doi: 10.20996/1819-6446-2020-11-06.
- Bigé N, Lévy PP, Callard P et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2012; 13: 139. doi: 10.1186/1471-2369-13-139.
- 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. International Journal of Nephrology. 2012; Article ID 139565. doi: 10.1155/2012/139565.
- Gigante A, Barbano B, Di Mario F et al. Renal parenchymal resistance in patients with biopsy proven glomerulonephritis: Correlation with histological findings. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016; 29(3): 469-474. doi: 10.1177/0394632016645590.