

**Х.З. Гадаборшева², Е.С. Левицкая*¹, М.М. Батюшин¹, Н.В. Антипова³,
Н.А. Брновицкая², Е.А. Синельник³, И.В. Сарвилина⁴**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения»,
Ростов-на-Дону, Россия

¹ — кафедра внутренних болезней № 2

² — отделение нефрологическое клиники РостГМУ

³ — нефрологическое отделение ГБОУ «Областная больница № 2»

⁴ — ООО Медицинский центр «Новомедицина»

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЧЕЧНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И БЕЛКА СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ-1 (VAP-1) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

**H.Z. Gadaborsheva², E.S. Levitskaya*¹, M.M. Batiushin¹, N.V. Antipova³,
N.A. Bronovitskaya², E.A. Sinelnik³, I.V. Sarvilina⁴**

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Russian Ministry of Health,
Rostov-on-Don, Russia

¹ — Department of Internal Medicine № 2

² — Department of Nephrology Clinic

³ — Nephrologic department of Regional Hospital «Regional Hospital № 2»

⁴ — Medical Center «Novomedicina»

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RENAL REMODELING AND VASCULAR ADHESION-1 PROTEIN (VAP-1) IN CHRONIC PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

Резюме

Цель. Определение взаимосвязи между концентрацией VAP-1 и клинико-морфологическими параметрами структурной перестройки почечной ткани. **Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами в периоде обострения. Преобладающими морфологическими вариантами являлись IgA-нефропатия (42 пациента) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (16 пациентов). Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, с установлением стадий ХБП, а также выполняли нефробиопсию. По результатам морфологического анализа учитывались показатели ремоделирования почечной ткани. Выполнялся забор крови для исследования концентрации белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1). Спустя 9 месяцев после включения пациентов в исследование и их лечения согласно стандартной терапии, производился повторный учет некоторых показателей. **Результаты.** Установлено, что значения возраста, длительность заболевания, мочевины крови, протеинурия разовой и суточной порции мочи находились в обратно пропорциональной зависимости с уровнем VAP-1. Более того, выявлена достоверная разница между группами пациентов ранжированных по медиане VAP-1, по преобладанию в группе пациентов с большей концентрацией VAP-1 нефритического синдрома, IgA-нефропатии, случаев с расширением мезангиума, мезангиальной и эндотелиальной гиперклеточностью, набуханием эндотелия, иммунных депозитов IgA в мезангиуме и капиллярных петлях. **Заключение.** В результате проведенного исследования продемонстрирована прогностическая значимость определения концентрации VAP-1 у пациентов, страдающих хроническими гломерулонефритами. Представлены формулы и таблица стратификации риска развития морфологической перестройки ткани почек. Установлено, что концентрация VAP-1 статистически значимо повышается на ранних этапах гломерулонефрита, с преобладанием воспалительных и пролиферативных изменений. На этапе фиброзной перестройки почечной

*Контакты/Contacts. E-mail: es.med@mail.ru

ткани достоверной разницы выявить не удалось. При анализе полученного материала сделан вывод о необходимости определения уровня VAP-1 у пациентов с хроническими гломерулонефритами, особенно IgA-нефропатией, на ранних стадиях заболевания, с целью прогнозирования его течения.

Ключевые слова: Белок сосудистой адгезии-1, гломерулонефрит, нефритический синдром, ремоделирование почек

Для цитирования: Гадаборшева Х.З., Левицкая Е.С., Батушин М.М., Антипова Н.В., Броновицкая Н.А., Синельник Е.А., Сарвилина И.В. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЧЕЧНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И БЕЛКА СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ-1 (VAP-1) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 292 - 299. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299

Abstract

Goal. Determination of the relationship between the concentration of VAP-1 and the clinical and morphological parameters of the structural reorganization of the renal tissue. **Materials and methods.** The study included 80 patients with primary chronic glomerulonephritis in the period of exacerbation. The predominant morphological variants were IgA-nephropathy (42 patients) and focal-segmental glomerulosclerosis (16 patients). All patients underwent general clinical examination, with the establishment of stages of CKD, and nephrobiopsy was performed. Based on the results of morphological analysis, the parameters of remodeling of renal tissue were taken into account. A blood sample was taken to study the concentration of Vascular Adhesion-1 protein (VAP-1). Nine months after the patients were admitted to the study and treated according to standard therapy, several indicators were re-recorded. **Results.** It was found that the age, duration of the disease, urea, proteinuria of a single and a daily portion of urine were inversely proportional to the level of VAP-1. Moreover, a significant difference was found between the groups of patients ranked by median VAP-1, by prevalence in the group of patients with higher VAP-1 concentration of nephritic syndrome, IgA nephropathy, cases with mesangium expansion, mesangial and endothelial hypercellularity, endothelial swelling, IgA immune deposits in mesangium and capillary loops. **Conclusion.** As a result of the study, the prognostic significance of VAP-1 concentration in patients with chronic glomerulonephritis was demonstrated. The formulas and the table of risk stratification for the development of morphological reconstruction of kidney tissue are presented. It was found that the concentration of VAP-1 is statistically significantly increased in the early stages of glomerulonephritis, with the predominance of inflammatory and proliferative changes. At the stage of fibrous restructuring of renal tissue, there was no reliable difference. When analyzing the material obtained, it was concluded that it is necessary to determine the level of VAP-1 in patients with chronic glomerulonephritis, especially IgA-nephropathy, in the early stages of the disease, in order to predict its course.

Key words: Vascular adhesion protein-1, glomerulonephritis, nephritic syndrome, kidney remodeling

For citation: Gadaborsheva H.Z., Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Antipova N.V., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Sarvilina I.V. ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RENAL REMODELING AND VASCULAR ADHESION-1 PROTEIN (VAP-1) IN CHRONIC PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS OF SULFUR DIOXIDES IMPACT ON THE DIFFERENT STAGES OF ONTOGENY. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 292 - 299. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299

VAP-1 — белок сосудистой адгезии-1, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является конечным этапом естественного течения хронических заболеваний почек. Тяжесть течения ХПН обуславливает увеличение риска коморбидных состояний, госпитализаций, социальной дезадаптации пациента и инвалидности. Более того, формируется неуклонная прогрессия неблагоприятного прогноза фатального и нефатального характера. Необходимо отметить, что преимущественной когортой пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек, являются люди молодого и среднего возраста, что подчеркивает актуальность научно-исследовательского поиска в изучении новых методов диагностики и лечения таких больных.

Каскад развития хронических первичных гломерулопатий проявляется не только ремоделированием клубочка и интерстиция почки, но и с воспалением и структурной перестройкой адаптивного и дезадаптивного характера сосудистого русла. Одним из маркеров поражения почек является белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1), являющийся предметом изучения исследователей всего мира в различных клинических группах больных. Более всего VAP-1 изучен

у пациентов с ХПН и наличием сахарного диабета. Приоритетный выбор такой группы пациентов, безусловно, связан с активным воспалительным процессом при неадекватном контроле гликемии, а также особенностями метаболизма и влияния VAP-1 на утилизацию глюкозы в организме. Литературные данные свидетельствуют о достоверном влиянии повышения уровня VAP-1 на снижение почечной и, кроме того, сердечно-сосудистой выживаемости. VAP-1 относится к семейству белков, регулирующих процесс лимфоцит-эндотелиоцитарного взаимодействия [1, 2]. Одной из главных патогенетических ролей VAP-1 является потенцирующее участие в трансмембранной миграции и адгезии лимфоцитов к месту воспалительного процесса. Молекула VAP-1 — гликопротеид, с массой 180 кДа, имеющий две субъединицы по 90 кДа каждая. Усиливается экспрессия VAP-1 воспалением, при котором гликопротеид обнаруживается на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, выявлено наличие VAP-1 в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и других органов, а также жировой ткани. Таким образом, можно выделить две биологические области патогенного действия VAP-1 — сосудистое русло и клетки гладкомышечной, жировой ткани. Синтез

VAR-1 в нормальных условиях происходит в миндаликах, эндотелиальных клетках синусов печени. Важно отметить, что для совершения биологической функции молекула VAR-1 должна быть связана с сиаловой кислотой. В противном случае, свободная частица VAR-1 не может проявлять функцию опосредованного взаимодействия лимфоцитов и эндотелиальной клетки.

Доказательством прогностического значения VAR-1 в ремоделировании почечной ткани и сосудов почек являются данные мировых исследований. Установлена повышенная экскреция VAR-1 в эндотелиальных клетках перитубулярных капилляров, перипитах и в гладкомышечных клетках более крупных сосудов [2]. Выявлены ассоциативные связи между повышением уровня VAR-1 и риском развития тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), увеличением отношения альбумин-креатинин, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2].

Общий научный интерес к возможной регуляции VAR-1 звеньев патогенетического процесса первичных хронических гломерулонефритов создает предпосылку для дальнейшего детального изучения предикторной роли VAR-1 и возможности его использования в диагностических целях.

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между продукцией VAR-1 и клинкоморфологическими параметрами структурной перестройки почечной ткани.

Материалы и методы

В исследование включили 80 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами, средний возраст которых составил $35,7 \pm 1,3$ лет. Установлено, что в когорте исследуемых мужчин было 52 пациента, женщин — 28 больных. Средняя продолжительность гломерулонефрита составила $5,0 \pm 2,8$ лет.

Обязательным условием для включения пациентов в исследование являлось наличие периода обострения гломерулонефрита, а также стандартное лечение заболевания, согласно рекомендациям общества нефрологов.

Для достижения поставленной цели исследования у всех пациентов осуществляли клиническое обследование, которое включало анализ предъявляемых жалоб, анамнеза, индекса массы тела (ИМТ), измерение уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение концентрации мочевины, креатинина и VAR-1 в сыворотке крови, разовой и суточной протеинурии. Для каждого пациента рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Хроническая болезнь почек (ХБП) классифицировалась в соответствии с общепринятой классификацией (KDIGO). Установлено, что 1 стадия выявлена у 38 пациентов, 2 стадия — у 25 больных, 3А ст. — у 12 пациентов, 3Б ст. — у 6 больных.

Для оценки морфологических изменений почечной ткани проводили пункционную нефробиопсию. Протокол заключения нефробиопсии включал стандартные описания наличия и выраженности патологических изменений в тканях почек, а также производился учет степени ТИФ (%) и с последующим ранжированием полученных данных. В таблице 1 указаны критерии принятых рангов ТИФ.

Морфометрию проводили с использованием цифрового микроскопа «Leica DMD108».

42 пациента имели IgA-нефропатию, 16 — фокально-сегментарный гломерулосклероз, 9 — мембранозную нефропатию, 9 — болезнь минимальных изменений, 2 — IgM-нефропатию, 1 — мембрано-пролиферативный гломерулонефрит I и 1 — типа III. Распределение пациентов по вариантам синдромов показало, что 30 больных имели нефротический синдром, 50 пациентов — нефритический.

Для оценки прогностической значимости полученных параметров на этапе включения пациентов в исследование, осуществляли повторный контроль уровня сывороточного креатинина, мочевины, рассчитывали СКФ, анализа разовой и суточной протеинурии спустя 9 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проведен в общей группе пациентов, а также выполнен сравнительный анализ в подгруппах пациентов, ранжированных на основании медианы VAR-1 ($Me = 196$ мкг/мл). Первую подгруппу пациентов составили 37 пациентов, имеющих значения VAR-1 менее 196 мкг/л, вторую подгруппу — 43 больных со значениями показателя более либо равном 196 мкг/л. Выделенные подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и другим клинко-анамнестическим показателям ($p > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика рангов ТИФ у пациентов с хроническим гломерулонефритом

Table 1. Characteristics of TIF grades in patients with primary chronic glomerulonephritis

Ранги / Ranks	ТИФ / Tubulointerstitial fibrosis	Количество больных / Number of patients
0	Нет / No	24
1	Слабый — утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении / Weak — thickening and hyalinosis of the basal membranes of the tubules at a higher magnification	26
2	Умеренный — каналцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении / Moderate — the tubules are separated by fibrous interlayers, visible at low magnification	48
3	Выраженный — выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз / Pronounced — marked tubular atrophy, fibrosis / hyalinosis	12

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, с определением среднего значения выбранных параметров и его ошибки, вычислением критерия достоверности различий Стьюдента (t) и определением критерия p, с использованием нелинейной оценки для определения влияния исследуемых факторов, с помощью χ-критерия, выполнением корреляционного анализа, с определением коэффициента корреляции Пирсона (r), с учетом достоверности $p < 0,05$, достоверность различий в распределении частот признаков оценивали с помощью критерия Пирсона с расчетом критерия χ^2 .

Результаты

Полученные значения уровня VAP-1 показали нормальное распределение данного показателя в исследуемой группе пациентов (Индекс Колмогорова-Смирнова $d = 0,098$, $p < 0,05$). Средний уровень VAP-1 составил $195,4 \pm 3,27$ мкг/мл.

С помощью корреляционного анализа полученных показателей VAP-1 и клинико-анамнестических характеристик установлена достоверная отрицательная линейная связь с возрастом пациентов ($r = -0,34$, $p = 0,002$), длительностью почечного заболевания ($r = -0,30$, $p = 0,007$), уровнем диастолического АД (ДАД) ($r = -0,22$, $p = 0,04$), величиной ЧСС ($r = -0,27$, $p = 0,016$). На рисунке 1 продемонстрированы графики корреляционной зависимости между уровнем VAP-1 и ДАД, ЧСС.

Уравнения корреляционного анализа для расчета прогнозируемого уровня VAP-1 по значениям исследуемых клинико-анамнестических показателей:

$$VAP-1 = 223,2 - 0,76 * \text{Возраст (лет)},$$

$$VAP-1 = 200,0 - 0,75 * \text{Длительность заболевания (лет)}.$$

Анализ почечной функции при статистической обработке показателей общего анализа мочи и био-

химического исследования крови выявил наличие достоверной отрицательной корреляционной зависимости с уровнем VAP-1 и величиной разовой и суточной протеинурии, мочевины сыворотки крови, определенных на момент включения в исследование и спустя 9 месяцев. Показатели фильтрационной функции почек — сывороточный креатинин и СКФ, достоверных различий не показали ($p > 0,05$). Графики корреляционной зависимости указанных достоверных результатов и критерии их достоверности представлены на рисунке 2 и 3. Представлены формулы для расчета уровня VAP-1 в зависимости от показателей мочевины с критериями достоверности: VAP-1 = $202,9 - 0,98 * \text{Мочевина исходно (ммоль/л)}$ ($r = -0,36$, $p = 0,001$), VAP-1 = $202,5 - 0,96 * \text{Мочевина после лечения (ммоль/л)}$ ($r = -0,36$, $p = 0,001$).

VAP-1 = $199,3 - 1,05 * \text{Протеинурия разовой порции исходно (г/л)}$, $r = 0,43$, $p < 0,0001$

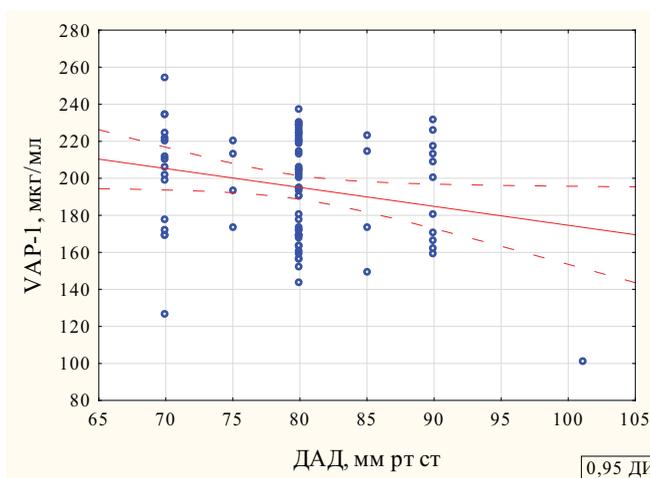
VAP-1 = $197,4 - 1,01 * \text{Протеинурия разовой порции после лечения (г/л)}$, $r = 0,38$, $p < 0,0001$

VAP-1 = $201,5 - 1,2 * \text{СП исходно (г/сут)}$ ($r = 0,49$, $p < 0,0001$)

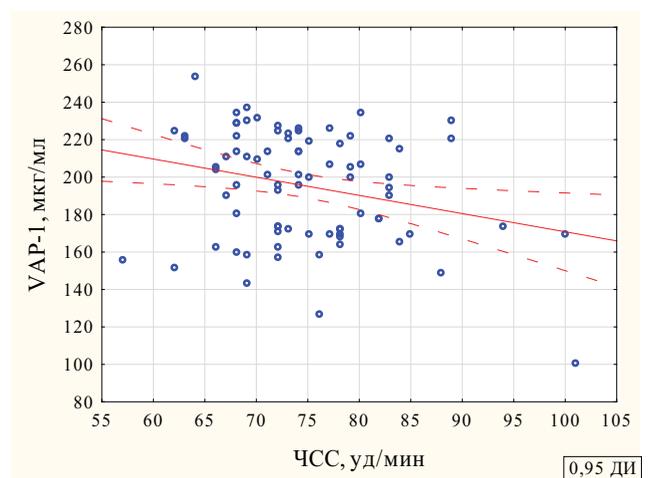
VAP-1 = $198,6 - 1,11 * \text{СП после лечения (г/сут)}$ ($r = 0,43$, $p < 0,0001$)

Проведенный сравнительный анализ между двумя группами исследования ранжированными по медиане VAP-1 не показали достоверной разницы по показателям уровня мочевины ($6,38 \pm 0,48$ и $6,58 \pm 0,36$ ммоль/л соответственно), креатинина ($95,69 \pm 7,42$ и $107,25 \pm 5,54$ мкмоль/л соответственно), СКФ ($87,32 \pm 5,4$ и $79,81 \pm 3,63$ мл/мин/1,73 м² соответственно) ($p > 0,05$).

Установлены достоверные отличия между исследуемыми группами по уровню белка разовой порции ($4,16 \pm 1,16$ и $1,16 \pm 0,2$ г/л соответственно, $p < 0,05$) и суточной протеинурии ($7,19 \pm 1,36$ и $1,45 \pm 0,25$ г/л соответственно, $p < 0,001$). Важно отметить, что статистически значимые отличия установлены и в



$$VAP-1 = 276,7 - 1,02 * \text{ДАД}$$



$$VAP-1 = 267,9 - 0,97 * \text{ЧСС}$$

Рисунок 1. Зависимость уровня VAP-1 от величины ДАД и ЧСС и уравнения линейной регрессии
Figure 1. Graphs of VAP-1 correlation with DBP and heart rate and the linear regression equation

выделенных группах по показателям белка разовой порции (1,06±0,29 и 0,38±0,07 г/л соответственно, $p < 0,05$) и суточной протеинурии (2,65±0,66 и 0,76±0,15 г/л соответственно, $p < 0,05$), исследованных спустя 9 месяцев. Необходимо обратить внимание, что в группе пациентов с меньшими значениями VAP-1 показатели белка разовой порции мочи и суточной протеинурии были достоверно больше по сравнению с группой больных, имеющих большие значения VAP-1. Статистическое распределение полученных значений (ДИ 95%) представлено на рисунке 2.

С учетом полученных данных важным являлся анализ распространенности основных синдромов и вида гломерулонефритов (таблица 2).

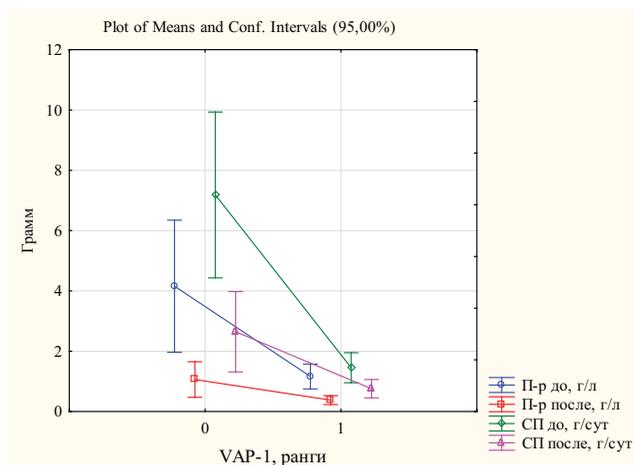


Рисунок 2. Статистическое распределение протеинурии разовой порции и суточной протеинурии до и после лечения, в соответствии с рангом VAP-1

Figure 2. Graphs of VAP-1 correlation curves with the level of proteinuria of a single dose initially (left graph) and after treatment (right graph) and linear regression equations

Примечание: Ранги VAP-1: 1 — VAP-1 ≥ 196 мкг/мл, 0 — VAP-1 < 196 мкг/мл, П-р до — протеинурия разовой порции до лечения, П-р после — и после лечения, СП до — суточная протеинурия до лечения, СП после — и после лечения

Из представленной таблицы можно сделать вывод о том, что повышение уровня VAP-1 характерно для нефритического синдрома и IgA-нефропатии.

Статистические данные, полученные при анализе результатов морфологического исследования показали отсутствие корреляционной зависимости между уровнем VAP-1 и выраженностью ТИФ в процентах ($p = 0,591$). При сравнении групп по уровню VAP-1 также достоверной разницы в выраженности фиброза получено не было (16,89±3,95 и 15,72±2,66% соответственно, $p > 0,05$).

Для достижения поставленной цели исследования необходимым являлось изучение взаимосвязи VAP-1 с морфологическими параметрами, полученными при нефробиопсии. Показатели частотного распределения морфологических признаков хронического гломерулонефрита в группах пациентов, ранжированных по уровню VAP-1, представлены в таблице 3. Как видно из представленной таблицы, показатели, характеризующие воспалительные изменения и пролиферацию в ответ на иммунное повреждение, выявили достоверные отличия именно в группе пациентов, имеющих наибольшее значение VAP-1 — маркера инициации и прогрессирования адгезивных, воспалительных и пролиферативных процессов в почках. При проведении однофакторного дисперсионного анализа (ANalysis Of Variance — ANOVA) было также показано статистически значимое влияние VAP-1 на такие морфологические параметры, как набухание эндотелия, мезангиальная гиперклеточность, а также отложение депозитов IgA в мезангиальном пространстве и капиллярных петлях (табл. 4).

Необходимо также обратить внимание, что процессы, характеризующие заверченный процесс фиброгенеза в почечной ткани (фиброз клубочка, перигломерулярный очаговый фиброз, сращение капиллярных петель), достоверных отличий по уровню VAP-1 не показали ($p > 0,05$). Значимым подтверждением прогностической роли VAP-1 в инициации и дальнейшего прогрессирования повреждения почечной ткани является установление статистически достоверных данных, свидетельствующих о большей

Таблица 2. Частота встречаемости различных клинико-морфологических проявлений хронического гломерулонефрита в зависимости от уровня VAP-1 ≥ или < 196 мкг/мл

Table 2. Frequency of occurrence of various clinical and morphological manifestations of chronic glomerulonephritis depending on the level of VAP-1 ≥ or < 196 μg / ml

Признак / Symptom	VAP-1 ≥196 мкг/мл, абс./%	VAP-1 <196 мкг/мл, абс./%	Pearson χ^2	Df	p
	μg/ml, abs./%	μg/ml, abs./%			
Частота наличия признака / Frequency of presence of a characteristic					
Нефротический синдром / Nephrotic syndrome	8/27,6	21/72,4	12,5	1,0	0,0004
Нефритический синдром / Nephritic syndrome	35/68,6	16/31,4	12,5	1,0	0,0004
IgA-нефропатия / IgA-nephropathy	37/84,1	7/15,9	36,2	1,0	0,00001
ФСГС / Focal segmental glomerulosclerosis	3/18,8	13/81,3	9,86	1,0	0,002

распространенности накопления иммунных депозитов IgA в мезангиальном пространстве и капиллярных петлях в группе пациентов, имеющих более высокие значения VAP-1 (табл. 4).

При логистическом регрессионном анализе установлено достоверное влияние повышения уровня VAP-1,

при статистической обработке данных общей группы пациентов, на риск развития эндотелиальной гиперклеточности ($\chi^2 = 5,01$, $p = 0,03$, OR 1,01-13,56), набухания эндотелия ($\chi^2 = 6,56$, $p = 0,01$, OR 1,02-21,14), расширения мезангиума ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,03$, OR 1,02-11,19) (табл. 5). Важно обратить внимание, что

Таблица 3. Частота встречаемости различных морфологических признаков хронического гломерулонефрита в зависимости от уровня VAP-1 \geq или $<$ 196 мкг/мл

Table 3. Frequency of occurrence of different morphological signs of chronic glomerulonephritis depending on the level of VAP-1 \geq or $<$ 196 $\mu\text{g} / \text{ml}$

Признак/ Symptom	VAP-1 ≥ 196 мкг/мл, абс./% $\mu\text{g}/\text{ml}$, abs./%	VAP-1 < 196 мкг/мл, абс./% $\mu\text{g}/\text{ml}$, abs./%	Pearson χ^2	df	P
	Частота наличия признака/ Frequency of presence of a characteristic				
Расширение мезангиального пространства в клубочке / Expansion of mesangial space in the glomerulus	31/72,1	19/51,4	4,21	1,0	0,04
Сегментарный склероз капиллярных петель клубочка / Segmental sclerosis of capillary loops of the glomerulus	7/16,3	9/24,3	0,80	1,0	0,37
Набухание эндотелия клубочков / Swelling of endothelium of glomeruli	7/16,3	15/40,5	5,87	1,0	0,015
Мезангиальная гиперклеточность / Mesangial hypercellularity	32/74,4	19/51,4	4,58	1,0	0,03
Перигломерулярный фиброз / Periglomerular fibrosis	23/53,5	23/62,2	0,61	1,0	0,43
ТИФ / Tubulointerstitial fibrosis	31/72,1	22/61,1	1,07	1,0	0,30

Таблица 4. Влияние уровня VAP-1 ≥ 196 мкг/мл по сравнению с VAP-1 < 196 мкг/мл на наличие ряда морфологических признаков при хроническом гломерулонефрите (ANOVA)

Table 4. The effect of the VAP-1 level was 196 $\mu\text{g} / \text{ml}$ compared to VAP-1 $< 196 \mu\text{g} / \text{ml}$ for a number of morphological features in chronic glomerulonephritis (ANOVA)

Признак / Symptom	Эффективная гипотеза декомпозиции / Effective Decomposition Hypothesis			
	Intercept	SS/MS	F	P
Мезангиальная гиперклеточность / Mesangial hypercellularity	6,42	1,17	33,88	$< 0,0001$
Сращение капиллярных петель / The fusion of capillary loops	38,58	0,18	0,85	0,36
Эндотелиальная гиперклеточность / Endothelial hypercellularity	0,17	0,17	3,7	0,058
Перигломерулярный очаговый фиброз / Periglomerular Focal Fibrosis	26,59	0,15	0,60	0,44
ТИФ / Tubulointerstitial fibrosis	38,58	0,18	0,85	0,36
Фокусы атрофии канальцев / Foci of tubular atrophy	5,35	0,15	0,75	0,39
Фиброз клубочков / Fibrosis of the glomeruli	8,20	0,21	0,92	0,34
Депозиты IgA в мезангиальном пространстве / Deposits of IgA in the mesangial space	24,11	7,11	43,36	$< 0,0001$
Депозиты IgA в капиллярных петлях / Deposits of IgA in capillary loops	15,91	3,31	15,56	0,0002

Таблица 5. Стратификация риска развития ремоделирования почечной ткани в зависимости от уровня VAP-1 (%)

Table 5. Stratification of the risk of renal tissue remodeling depending on the level of VAP-1 (%)

Признак / Symptom	VAP-1, мкг/мл / $\mu\text{g} / \text{ml}$			
	140	180	220	260
Эндотелиальная гиперклеточность / Endothelial hypercellularity	0,1	1,5	14,4	65,0
Набухание эндотелия / Swelling of the endothelium	29,5	48,3	67,5	82,2
Расширение мезангиума / Expansion of the mesangium	36,8	55,5	72,7	85,1

при анализе ANOVA, полученные значения статистической значимости эндотелиальной гиперклеточности, имели тенденцию к достоверным значениям ($p = 0,058$, табл.4).

Обсуждение

Проблема диагностического поиска риска развития и прогрессирования морфологических изменений при хронических гломерулонефритах носит актуальный характер, обоснованный, прежде всего, двумя взаимовытекающими характеристиками. Во-первых, хронические гломерулонефриты являются социально-значимой проблемой мировой медицины, поскольку имеют наибольшую распространенность в структуре почечной патологии. Во-вторых, прогрессирование течения хронических гломерулонефритов имеет неизбежный исход в формирование хронической почечной недостаточности, обусловленной развитием необратимой структурной перестройки ткани почек — фиброза тубулоинтерстиция, с трансформацией в терминальную почечную недостаточность. Научно-исследовательский поиск в области детального понимания процессов влияющих на ТИФ, необходим, прежде всего, для раннего выявления морфологических изменений почек и прогнозирования риска неблагоприятного исхода. Полученные нами данные позволяют судить о том, что экспрессия VAP-1 в ответ на иммунное воспаление является маркером повреждения почечной ткани в ранней стадии почечного ремоделирования и участвует в патогенезе преимущественно IgA-нефропатии и нефритического синдрома. Это заключение обосновывается полученными нами данными клинико-анамнестических характеристик и особенностями морфологических изменений почечной ткани.

Во многих эпидемиологических клинических исследованиях установлено, что воспаление — ключевой компонент в развитии фиброза почки, а также характеризует истинный прогноз у пациентов с выраженными процессами фиброгенеза [3]. Так, в работе Kirton C, et al была выявлена связь высоких концентраций VAP-1 в сыворотке пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек [3]. Многими авторами установлена прямая ассоциация уровня VAP-1 с фильтрационной функцией почек среди пациентов, находящихся на гемодиализе [4]. Исходя из биологических характеристик молекулы сосудистой адгезии-1, а также особенностей течения ХПН, можно предполагать, что в данных группах пациентов происходит наиболее выраженное асептическое воспаление, более чувствительное к получению статистической разницы, по отношению к группе больных с преобладающим компонентом фиброза почечной ткани. Необходимо уточнить, что несмотря на терминальный вариант процессов фиброобразования у больных, находящихся на гемодиализе, понятной

является высокая степень воспалительных процессов асептического характера, ключевым фактором среди которых является стимуляция и повреждение эндотелиальных клеток процедурой гемодиализа [4]. Представлены работы, включающие пациентов разных стадий ХБП, по результатам которых авторы сделали заключение о том, что концентрация белка сосудистой адгезии-1 увеличивается на ранних этапах почечных заболеваний, а также в терминальном процессе почечного ремоделирования [5]. Полученные нами данные также подтверждают результаты работ других авторов. Получена отрицательная корреляционная зависимость VAP-1 с длительностью заболевания, возрастом пациентов, морфологическими характеристиками, отражающими воспалительные и пролиферативные изменения почечных структур, такими как мезангиальная и эндотелиальная гиперклеточность, расширение мезангиального матрикса, набухание эндотелия, а также установление влияния концентрации VAP-1 на появление в стенках капилляров и мезангиальном пространстве иммунных депозитов IgA. Понятным является отсутствие статистически значимых показателей при сравнении концентрации VAP-1 и признаков фиброза, учитывая преобладание наличия ранних стадий ХБП в когорте пациентов проведенного исследования. Важно отметить наличие работ, посвященных морфологической перестройке воспалительного характера (мезангиальная гиперклеточность, увеличение проницаемости эндотелия, пролиферация мезангиального матрикса) при действии провоспалительных цитокинов, к действию которых может быть отнесен и VAP-1 [6, 7].

Важным для обсуждения являются полученные нами данные, свидетельствующие об отрицательной взаимосвязи концентрации VAP-1 и уровня мочевины сыворотки крови. Предположительно можно говорить о том, что при более высоких концентрациях мочевины течение ХПН является более тяжелым, с более выраженными признаками ТИФ, а при более низких значениях тубулоинтерстициальная ткань претерпевает воспалительные и пролиферативные изменения, что и обуславливает большую экспрессию VAP-1. Важно отметить, что в результате статистической обработки полученных данных установлено отрицательная линейная связь концентрации VAP-1 с мочевиной, тогда как при анализе показателей креатинина и СКФ достоверных значений установить не удалось. Данный факт, по всей видимости, может быть объяснен путями выведения мочевины и креатинина. Известно, что около 35% мочевины выводится путем секреции, тогда как креатинин полностью выводится почками, тем самым характеризуя в большей степени фильтрационную функцию почек.

В результате проведенного нами исследования была выявлена статистически значимая обратная корреляционная зависимость с уровнем VAP-1 и протеинурии разовой и суточной порции, а также была

установлена большая встречаемость высоких концентраций VAP-1 у пациентов с нефритическим синдромом и IgA-нефропатией. Данные, полученные при изучении результатов мировых исследований, неоднозначны и свидетельствуют об отсутствии либо наличии связей VAP-1 с выделением белка с мочой. Так, в исследовании Li H-Y et al, проведенном в группе пациентов с диабетической нефропатией, установлено влияние увеличенной концентрации белка сосудистой адгезии-1 на появление повышенных концентраций белка в моче [6]. В другом исследовании, проведенном в когорте больных с хронической болезнью почек, исключая диабетическую нефропатию, выявлена взаимосвязь наличия VAP-1 и микроальбуминурии [8]. Также известны данные, представляющие отсутствие закономерной связи VAP-1 и уровнем белка в моче [9].

Объяснением полученных данных, вероятно, является установленная высокая частота встречаемости увеличенных концентраций белка сосудистой адгезии-1 у пациентов с IgA-нефропатией, протекающей в большинстве случаев с нефритическим синдромом. Морфологические изменения IgA-нефропатии связаны с активным иммунокомплексным воспалением, затрагивающим, главным образом, мезангиальную область (расширение мезангиума, пролиферация и гиперклеточность), с отложением воспалительных, гранулярных депозитов [10]. Данные изменения укладываются в патологические процессы, происходящие при повышении концентрации VAP-1.

В литературных данных последних лет указано, что на основании проведенных научно-исследовательских работ, касающихся роли молекулы VAP-1 в патогенезе развития и прогрессирования структурной перестройки ткани почек при хронических нефропатиях, дальнейшее детальное изучение особенностей его влияния играет важную роль в разработке терапевтических мишеней, с целью эффективного торможения развития ХПН.

Выводы

На основании результатов, полученных в рамках проведенного исследования, можно выделить основные аспекты, характеризующие взаимосвязь почечного ремоделирования и белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1):

- экспрессия VAP-1 в ответ на иммунное воспаление является маркером повреждения почечной ткани в ранней стадии почечного ремоделирования и участвует в патогенезе преимущественно IgA-нефропатии и нефритического синдрома;
- продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость VAP-1 с длительностью заболевания, возрастом пациентов, морфологическими характеристиками, отражающими воспалительные и пролиферативные изменения почечных структур (мезангиальная и эндотелиальная гипер-

клеточность, расширение мезангиального матрикса, набухание эндотелия)

- установлено влияние уровня VAP-1 на появление в стенках капилляров и мезангиальном пространстве иммунных депозитов IgA
- показана отрицательная корреляционная зависимость уровня VAP-1 и уровня сывороточной мочевины, что вероятнее всего связано с экспрессией VAP-1 на более ранних стадиях ХБП, при воспалительных и пролиферативных изменениях почечной ткани.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Tanaka S., Tanaka T., Kawakami T. et al. Vascular adhesion protein-1 enhances neutrophil infiltration by generation of hydrogen peroxide in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2017; pii: S0085-2538(17)30041-8. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.014.
2. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З. Белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) и его роль в моделировании воспалительного процесса и фиброза. *Нефрологический вектор. Нефрология.* 2015; 5: 23-27. Batiushin M.M., Gadaborsheva H.Z. Protein Vascular Adhesion-1 (VAP-1) and its role in modeling the inflammatory process and fibrosis. *The nephrological vector. Nephrology.* 2015; 5: 23-27 [in Russian].
3. Wong M.Y. W., Saad S., Pollock C., Wong M.G. Semicarbazide-sensitive amine oxidase and kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305: F1637-F1644.
4. Malyszko J., Koc-Zorawska E., Kozminski P. et al. Vascular adhesion protein-1 in hemodialysis and hemodiafiltration patients: effect of single hemodialysis session on its level in regard to type of anticoagulant *Int Urol Nephrol.* 2017; 49: 875-879.
5. Hojs R., Ekart R., Bevc S., Hojs N. Biomarkers of Renal Disease and Progression in Patients with Diabetes. *J Clin Med.* 2015; 4(5): 1010-1024.
6. Li H.-Y., Lin H.-A., Nien F.-J. et al. Serum Vascular Adhesion Protein-1 Predicts End-Stage Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147981.
7. Wolkow P.P., Niewczas M.A., Perkins B. et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (4): 789-97.
8. Lin M.S., Li H.Y., Wei J.N. et al. Serum vascular adhesion protein-1 is higher in subjects with early stages of chronic kidney disease. *Clin. Biochem.* 2008; 41(16-17): 1362-1367.
9. Koc-Zorawska E., Malyszko J., Zbroch E., Malyszko J., Mysliwiec M. Vascular adhesion protein-1 and renalase in regard to diabetes in hemodialysis patients. *Arch. Med Sci.* 2012; 8(6): 1048-1052.
10. Tomino Y. Pathogenesis and Treatment of Chronic Kidney Disease: A Review of Our Recent Basic and Clinical Data. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39: 450-489.

Ⓐ

Статья получена/Article received 23.05.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.06.2017 г.