

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-16>

Риск ремоделирования артерий почек при первичной гломерулопатии

Е. Левицкая¹, кандидат медицинских наук,
М. Батюшин¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Сенельник^{1,2},
Д. Пасечник¹, кандидат медицинских наук,
Н. Антипова²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

²Областная клиническая больница №2, Ростов-на-Дону

E-mail: es.med@mail.ru

Установлено влияние сегментарного склероза капиллярных петель клубочка, набухания эндотелия, расширения мезангиума и сегментарной пролиферации мезангиальных клеток на риск уменьшения внутреннего диаметра междольковой артерии. Прогнозирование ремоделирования сосудов почки помогает в стратификации риска необратимых изменений.

Ключевые слова: нефрология, первичные гломерулопатии, морфофункциональные изменения почечной ткани, ремоделирование сосудистой стенки.

Для цитирования: Левицкая Е., Батюшин М., Сенельник Е. и др. Риск ремоделирования артерий почек при первичной гломерулопатии // Врач. – 2018; 29 (10): 63–67. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-16>

Изучение течения хронических заболеваний определяет возможности наиболее точного прогнозирования ассоциированных осложнений. Важность определения этапности прогрессирования необратимых изменений не вызывает сомнений, позволяя установить значимые точки в патологическом каскаде адаптивного и дезадаптивного ремоделирования органа. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) остается одной из ведущих проблем современной медицины, поскольку она ассоциирована со снижением качества жизни трудоспособного населения, высоким риском смерти и чрезвычайно высокой стоимостью лечебных технологий [1].

Хронический гломерулонефрит (ХГ) – одна из распространенных причин развития ХПН. Повреждение почек при ХГ характеризуется ремоделированием почечной ткани и сосудистого русла, первостепенность вовлечения которых продолжает обсуждаться. Необходимо подчеркнуть, что структурная перестройка сосудистой стенки, независимо от первичности поражения, является фактором, приводящим к развитию или прогрессированию повреждения зависимого органа со снижением его функций. В связи с этим важно изуче-

ние механизмов ремоделирования сосудов на уровне действия биологически активных веществ, активации сигнальных и транспортных путей патологических реакций, генетических аббераций, а также характера изменения тубулоинтерстиция в целом или отдельных его компонентов. В современной литературе недостаточно данных, касающихся морфометрических ассоциаций структурной перестройки почечной и сосудистой ткани. Особенно велико значение изучения взаимосвязей на уровне конечных звеньев иерархии сосудистого русла – артерий почек малого диаметра, непосредственно участвующих в обеспечении нормального функционирования почек.

Целью нашего исследования было определение влияния структурной перестройки ткани почек и клинико-лабораторных характеристик на ремоделирование сосудистой стенки артерий малого диаметра у пациентов с различными формами хронической гломерулопатии.

В исследовании участвовали 97 пациентов (61 мужчина и 36 женщин) с первичными гломерулонефритами. Средний возраст больных составил $37,27 \pm 1,20$ года, средняя длительность нефрологического заболевания – $4,16 \pm 0,47$ года.

У всех пациентов, включенных в исследование, изучали следующие клинико-лабораторные данные: наличие, уровень и стадия артериальной гипертензии (АГ), концентрация креатинина и мочевины в плазме крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и суточной протеинурии, стадия хронической болезни почек (ХБП), наличие гипергидратации тканей. Показатель СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. ХБП ранжировали в соответствии с общепринятой классификацией (K/DOQI, 2002). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводили нефробиопсию с определением особенностей структурных изменений ткани почек и морфологического варианта гломерулонефрита; при биопсии почек выполняли вазометрию междольковой артерии с учетом особенностей ее ремоделирования. Статистический анализ первичного материала показал, что наиболее распространенными вариантами гломерулонефрита были IgA-нефропатия (у 44 пациентов) и фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС (у 30). Кроме того, у 14 больных выявлена мембранозная нефропатия, у 11 – болезнь минимальных изменений, у 5 – болезнь тонких мембран, IgM-нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит 1-го (n=2) и 3-го типа (n=2).

При морфологическом анализе структурной перестройки почечной ткани учитывали не только общие признаки ремоделирования почечной ткани (такие как тубулоинтерстициальный фиброз – ТИФ, тубулоинтерстициальное воспаление – ТИВ), но и отдельные признаки структурной перестройки почек, к которым относили признаки ФСГС (сегментарный склероз капиллярных петель клубочка, гиалиноз и

фиброз клубочков, облитерация капиллярных петель клубочков, мезангиальная и эндотелиальная гиперклеточность), наличие расширения, интерпозиции и склероза мезангиума. Для более детального анализа взаимоотношений ремоделирования почечной и сосудистой ткани было выполнено ранжирование ТИФ и ТИВ.

В табл. 2 приведены данные о ранге и распространенности почечного ремоделирования.

Критерий	Показатель
Наличие АГ, n (%)	75 (77,3)
Степень АГ, n (%):	
I	17 (22,7)
II	44 (58,7)
III	14 (18,6)
Стадия АГ, n (%):	
I	6 (8,0)
II	49 (65,3)
III	20 (26,7)
САД, мм рт. ст. (M±m)	126,70±2,08
ДАД, мм рт. ст. (M±m)	82,40±1,08
Креатинин, мкмоль/л (M±m)	107,13±6,18
Мочевина, мкмоль/л (M±m)	7,76±0,59
СКФ, мл/мин/1,73м ²	85,65±3,72
Стадия ХБП, n (%):	
I	47 (48,5)
II	29 (29,8)
IIIА	7 (7,2)
IIIБ	9 (9,3)
III	3 (3,1)
V	2 (2,1)
Суточная протеинурия, г/л	3,88±0,61
Наличие гипергидратации мягких тканей, n (%)	55 (56,7)

Примечание. САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД.

Ранг	ТИФ	Частота встречаемости	ТИВ	Частота встречаемости
0	Нет	24 (24,7)	Нет	37 (38,1)
1	Слабый – утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев при большем увеличении	41 (42,3)	Слабое, единичные лимфоидные агрегаты	40 (41,2)
2	Умеренный – канальцы разделены фиброзными прослойками, видимыми при малом увеличении	19 (19,6)	Умеренное с наличием ≥3 лимфоидных агрегатов	18 (18,6)
3	Выраженный – выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз	13 (13,4)	Выраженное воспаление, диффузный характер инфильтрации	2 (2,1)

Наличие у пациента в нефробиоптате ТИФ и (или) ТИВ расценивали как тубулоинтерстициальный компонент (ТИК).

При морфометрическом анализе оценивали диаметр внутреннего просвета, междольковой артерии, характеризующий ремоделирование сосудистой стенки; основывались на литературных данных и собственном опыте в области структурной перестройки артерий почек малого диаметра, свидетельствующих об уменьшении просвета артерий у пациентов с гломерулопатией (эвтрофный тип ремоделирования) и, как следствие, ограничение локального кровотока. Для анализа нелинейной оценки вероятности ремоделирования сосудистой стенки междольковой артерии по его медиане <40,22 мкм присваивали ранг 0, в пределах ≥40,22 мкм – ранг 1 – соответственно у 48 (49,5%) и 49 (50,5%) пациентов. Морфометрию проводили с использованием цифрового микроскопа LeicaDMD108, анализируя структурную перестройку междольковой артерии (рис. 1).

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 8.0 с определением среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычисления критерия достоверности Стьюдента (p). Также осуществлен анализ нелинейной оценки – для определения влияния исследуемых факторов. Оценку отдаленной выживаемости проводили с использованием метода Каплана–Мейера. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

При изучении влияния клинико-лабораторных показателей на вероятность изменения диаметра внутреннего просвета междольковой артерии достоверных данных не получено (p>0,05). Оказалось, что ни наличие АГ с учетом ее характеристик, ни дисфункция почек в виде снижения фильтрационной способности или протеинурии не имеют достоверного значения в структурной перестройке артериального русла малого диаметра.

Статистическая обработка морфометрического анализа данных показала, что вероятность уменьшения внутреннего диаметра междольковой артерии возрастает при наличии явлений клубочкового ремоделирования. Так, риск уменьшения просвета артерии увеличивался в случае сегментарного склероза капиллярных петель клубочка на 31,8% (χ²-критерий – 9,75; p=0,002), а при возникновении набухания эндотелия – на 30,3% (χ²-критерий – 6,76; p=0,009).

Более детальный анализ факторного окружения при сегментарном склерозе капиллярных петель показал, что повышение риска редукции внутреннего диаметра междольковой

артерии наблюдается при наличии АГ (χ^2 -критерий – 10,73; $p=0,005$), повышении САД (χ^2 -критерий – 10,04; $p=0,007$) и утяжелении стадии АГ (χ^2 -критерий – 10,43; $p=0,005$). Было показано, что при АГ и сегментарном склерозе капиллярных петель риск уменьшения внутреннего просвета междольковой артерии увеличивается на 33,3% по сравнению с таковым при отсутствии АГ.

Установлено, что с уменьшением СКФ (χ^2 -критерий – 9,86; $p=0,007$) и утяжелении стадий ХБП (χ^2 -критерий – 9,98; $p=0,007$) при сегментарном склерозе капиллярных петель вероятность уменьшения внутреннего диаметра междольковой артерии возрастает. Согласно полученным статистическим данным, сочетание сегментарного склероза капиллярных петель с пролиферативными изменениями клеток клубочка приводит к потенцированию вероятности сосудистой перестройки артерий малого диаметра. Так, при сегментарном склерозе капиллярных петель и мезангиальной гиперклеточности риск уменьшения просвета междольковой артерии составляет 63,6% (χ^2 -критерий – 10,23; $p=0,006$), а при развитии эндотелиальной гиперклеточности – 74,6% (χ^2 -критерий – 10,53; $p=0,005$).

Важно отметить, что сочетание сегментарного склероза капиллярных петель с воспалительными процессами тубулоинтерстиция также ассоциировано с потенцированием риска изменения внутреннего диаметра междольковой артерии, причем с увеличением тяжести ТИВ риск возрастает. При ТИВ ранга 1 и сегментарном склерозе капиллярных петель вероятность сужения просвета междольковой артерии составляет 61,5%, при ТИВ ранга 2 – 64,3%, ТИВ ранга 3 – 67,0% (χ^2 -критерий – 10,01; $p=0,007$).

Статистически значимого комплексного влияния сегментарного склероза капиллярных петель и ТИФ на вероятность структурной перестройки междольковой артерий установить не удалось ($p>0,05$).

Анализ факторов, способствующих потенцированию риска сужения внутреннего диаметра междольковой артерии при набухании эндотелия, показал статистически достоверные изменения при наличии АГ, повышении САД и выраженности АГ, снижении СКФ, мезангиальной и эндотелиальной гиперклеточности, а также облитерации капиллярных петель клубочка, ТИК, ТИВ, рангов ТИВ.

Установлено, что при набухании эндотелия в случае АГ риск сужения просвета междольковой артерии увеличивается на 9,55% по сравнению с показателем у больных без АГ (χ^2 -критерий – 8,27; $p=0,02$). При более выраженном ремоделировании клубочков (а именно – склеротических изменениях капиллярных петель) вклад АГ более весомый, чем при эндотелиальной структурной перестройке.

Наличие мезангиальной гиперклеточности при набухании эндотелия капиллярных петель клубочков ассоциировано с риском сужения внутреннего диаметра

междольковой артерии 77,3% (χ^2 -критерий – 8,5; $p=0,01$), эндотелиальной гиперклеточности – 87,9% (χ^2 -критерий – 8,97; $p=0,01$), облитерации капиллярных петель клубочка – 87,1% (χ^2 -критерий – 8,46; $p=0,01$).

Статистический анализ полученных данных позволил установить, что при набухании эндотелия и ТИК вероятность уменьшения просвета междольковой артерии составляет 76,7 % (χ^2 -критерий – 8,04; $p=0,02$), а при ТИВ – 77,4% (χ^2 -критерий – 8,5; $p=0,01$). Тяжесть ТИВ при набухании эндотелия капиллярных петель клубочков также имеет значение в оценке риска ремоделирования междольковой артерии (χ^2 -критерий – 8,05; $p=0,02$), что иллюстрирует рис. 2.

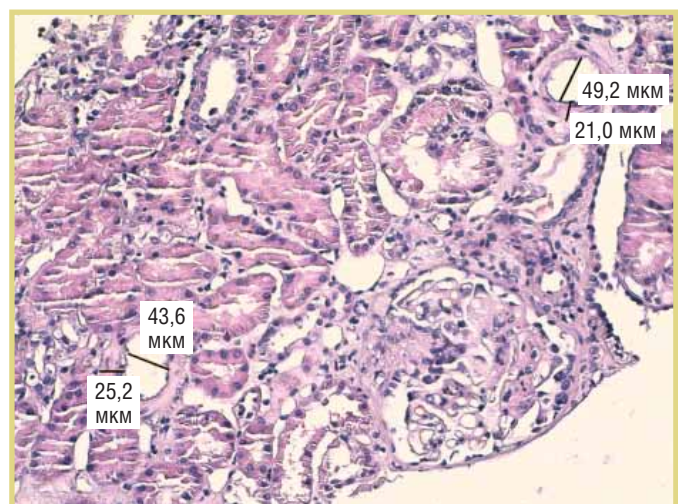


Рис. 1. Структурная перестройка междольковой артерии в нефробиоптате (указаны размеры артерии)

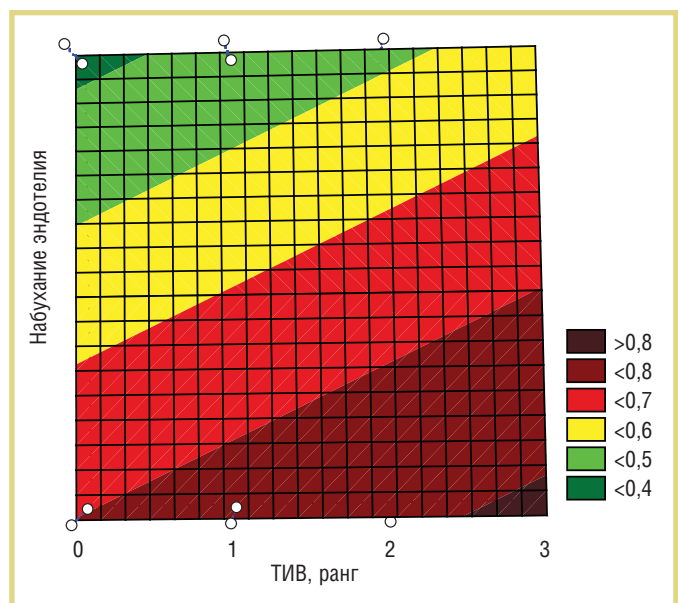


Рис. 2. Вероятность сужения внутреннего диаметра междольковой артерии с учетом набухания эндотелия капиллярных петель клубочка и выраженности ТИВ

На вероятность структурной перестройки сосудистой ткани также влияет мезангиальное ремоделирование. Так, при расширении мезангиума вероятность сужения просвета междольковой артерии составляет 56,4% (χ^2 -критерий – 5,08; $p=0,02$), а при его склерозе – 63,5% (χ^2 -критерий – 4,04; $p=0,04$). Более того, установлено, что при расширении мезангиума у пациентов с АГ риск уменьшения внутреннего диаметра междольковой артерии составляет 59,4% (χ^2 -критерий – 6,19; $p=0,04$). Сочетание расширения мезангиума и мезангиальной гиперклеточности ассоциируется с вероятностью уменьшения внутрисосудистого просвета в 60,3% случаев (χ^2 -критерий – 6,05; $p=0,04$), гиалинозом клубочка – в 61,0% (χ^2 -критерий – 6,15; $p=0,04$), фиброзом – в 63,1% (χ^2 -критерий – 6,24; $p=0,04$).

При анализе выживаемости (рис. 3) установлено, что сегментарная пролиферация мезангиальных клеток повышает риск уменьшения внутреннего диаметра междольковой артерии в зависимости от длительности течения гломерулонефрита (Wilcoxon Test $p=0,003$, Cox-Mantel Test – $p=0,004$, Log-Rank Test – $p=0,04$).

Нарушение структуры сосудов почек малого диаметра при гломерулонефрите – многоуровневый процесс, зависящий от различных факторов. Поскольку нет ясного представления об этапности патологических изменений тканевых и сосудистых компонентов, предлагаются различные механизмы в реализации их ремоделирования.

Процесс формирования гломерулонефрита протекает с вовлечением многих клеток и окружающих структур. Одну из ключевых позиций занимает мезангиум; его основная роль заключается в синтезе

мезангиальными клетками внеклеточного матрикса, состоящего из веществ, формирующих «поддержку» гломерулярного аппарата. При патологических процессах именно мезангиальный матрикс способен синтезировать провоспалительные медиаторы, поддерживать баланс образования и разрушения мезангиальных компонентов, выступая таким образом как адаптивный механизм; при прогрессировании гломерулонефрита он приобретает дезадаптивный характер. По мнению многих авторов, именно мезангиальные клетки играют решающую роль в развитии и прогрессировании гломерулярного воспаления с дальнейшим формированием склероза, фиброза и недостаточности органа [2]. С другой стороны, мезангиальные клетки могут подвергаться воздействию повреждающих факторов, проникающих из клубочков; таким образом, порочный круг замыкается.

Важно отметить, что внеклеточный матрикс обладает потенциально ангиогенным механизмом, поскольку способен экспрессировать медиаторы, способствующие пролиферации сосудистых клеток, – ангиопоэтин-2 и тромбоспондины [3].

Исследования показали [4], что прогрессирующее накопление внеклеточного матрикса при фиброзе почек приводит к ангиогенным реакциям (таким как цитоскелетный дисбаланс), контролирующим форму, функцию и сигнальные каскады ремоделирования сосудистой стенки [4].

Еще одним фактором, позволяющим судить о роли мезангиальной перестройки в формировании ремоделирования сосудов почек малого диаметра является феномен «сосудистого разряжения». Данный феномен заключается в уменьшении эффективного кровотока к почечной ткани в ответ на увеличение ее объема или действия каких-то иных факторов, препятствующих нормальному кровоснабжению [4, 5]. Нами показано, что склероз и расширение мезангиума приводят к увеличению вероятности ремоделирования междольковой артерии, что может быть объяснено представленной концепцией «сосудистого разряжения»: изменение структуры компонентов почечной ткани приводит к увеличению давления перфузии органа, на что сосудистая ткань отвечает гипертрофированием стенки и сужением внутреннего просвета (с целью компенсаторного увеличения кровоснабжения почек). Представленное обоснование позволяет объяснить формирование эвтрофного ремоделирования междольковой артерии при структурной перестройке клубочкового аппарата.

Вклад АГ в ремоделировании сосудистого русла – факт, не вызывающий сомнений. Среди механизмов повреждения сосудов при персистирующем повышении АД наиболее значимые – механическое повреждение эндотелиального слоя с последующим развитием эндотелиальной дисфункции; гиперактивация нейрогуморальных систем, «функциональное разряжение»,

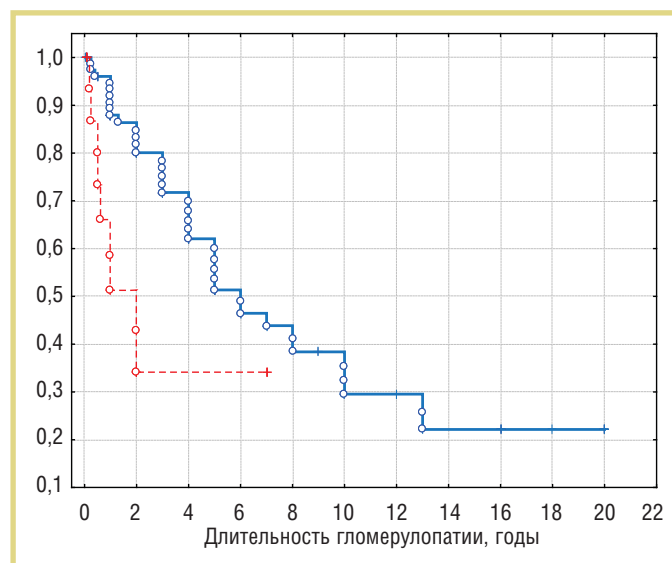


Рис. 3. Кумулятивная кривая выживаемости сосудистой стенки (по оси ординат) у пациентов с первичной гломерулопатией по внутреннему диаметру междольковой артерии с учетом сегментарной пролиферации мезангиальных клеток: синяя сплошная полоса – отсутствие сегментарной пролиферации мезангиальных клеток, красная (пунктирная) полоса – ее наличие

т.е. реакция выраженной вазоконстрикции в ответ на увеличение АД с постепенным формированием структурного (сосудистого) «разряжения», приводящего к ремоделированию органа [6–8]. Ремоделирование сосудов при АГ также проявляется, как показало исследование, эвтрофным типом. Отсутствие статистически значимого самостоятельного влияния уровня АД, а также АГ на ремоделирование междольковой артерии, вероятно, можно объяснить состоянием нормотонии среднего АД при включении пациентов в исследование. К тому же целевой аудиторией являлись пациенты с наличием гломерулонефрита, а не гипертензивной нефропатии. В то же время при наличии структурной перестройки почечной ткани повышение уровня АД и ее стадии приводят к суммационному эффекту ремоделирования сосудистой стенки.

Отсутствие статистической значимости в изучении влияния фиброза интерстиция на изменение структуры междольковой артерии не отрицает самого факта ее наличия, поскольку показано влияние компонентов, приводящих к развитию фиброза в дальнейшем. Поэтому ТИФ можно считать опосредованным механизмом в формировании эвтрофного ремоделирования сосудов почек малого диаметра.

Нами отмечено статистически значимое влияние наличия ТИВ и его тяжести на риск уменьшения просвета междольковой артерии в сочетании с изменением структуры почечной ткани. Известны исследования, касающиеся непосредственной роли воспалительных изменений тубулоинтерстиция в ремоделировании сосудистой стенки. Так, опубликованы данные [8], свидетельствующие о том, что ТИВ является фактором риска перестройки сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом; это авторы объясняют гиперактивностью ангиотензина II с инициацией процессов воспаления и оксидативного стресса.

В заключение важно подчеркнуть, что необходимость изучения структурной перестройки сосудистого русла при тканевом ремоделировании почек остается актуальной областью исследовательской и клинической деятельности, поскольку перестройка сосудистой стенки, особенно артерий малого диаметра, влечет за собой изменение метаболических потребностей, снижение доставки кислорода, увеличение содержания

активных его форм, провоспалительных медиаторов [4, 9] в уже патологически измененном органе, что усугубляет патогенетический каскад и ухудшает течение заболевания. Морфометрический анализ сосудов почек малого диаметра позволяет дополнительно стратифицировать риск развития осложнений и прогрессирования заболевания.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Wu C.-L., Tsai C.-C., Kor C.-T. et al. Stroke and Risks of Development and Progression of Kidney Diseases and End-Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study // PLOS one. – 2016; 11 (6): e0158533. DOI: 10.1371/journal.pone.0158533.
2. Scindia Y., Deshmukh U., Bagavant H. Mesangial pathology in glomerular disease: targets for therapeutic intervention // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2010; 62 (14): 1337–43.
3. Maciel T., Coutinho E., Soares D. et al. Endostatin, an antiangiogenic protein, is expressed in the unilateral ureteral obstruction mice model // J. Nephrol. – 2008; 21 (5): 753–60.
4. Mayer G. Capillary rarefaction, hypoxia, VEGF and angiogenesis in chronic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011; 26 (4): 1132–7.
5. Hugo C., Daniel C. Thrombospondin in renal disease // Nephron. Exp. Nephrol. – 2009; 111 (3): e61–6.
6. Korn C., Augustin H. Born to die: blood vessel regression research coming of age // Circulation. – 2012; 125 (25): 3063–5.
7. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape // Curr. Opin. Cell Biol. – 2011; 23 (6): 676–85.
8. Ko S., Cao W., Liu Z. Hypertension management and microvascular insulin resistance in diabetes // Curr. Hypertens Rep. – 2010; 12 (4): 243–51.
9. Chade A. Renal Vascular Structure and Rarefaction // Compr. Physiol. – 2013; 3 (2): 817–31.

RISK FOR RENAL ARTERIAL REMODELING IN PRIMARY GLOMERULOPATHY

E. Levitskaya¹, Candidate of Medical Sciences; Professor M. Batyushin¹, MD; E. Senelnik^{1,2}; D. Pasechnik¹, Candidate of Medical Sciences; N. Antipova²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

²Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don

Segmental sclerosis of glomerular capillary loops, endothelial swelling, mesangial expansion, as well as segmental mesangial cell proliferation have been established to have an impact on the risk of reducing the internal diameter of the interlobular artery. Prediction of renal vascular remodeling helps stratify the risk of irreversible changes.

Key words: nephrology, primary glomerulopathies, renal tissue morphofunctional changes, vascular wall remodeling.

For citation: Levitskaya E., Batyushin M., Senelnik E. et al. Risk for renal arterial remodeling in primary glomerulopathy // *Vrach.* – 2018; 29 (10): 63–67. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-16>