

Особенности поражения почек у больной сахарным диабетом 2 типа

С.А. Савельева^{1,2}, Н.Л. Козловская^{1,2}, И.Н. Бобкова^{1,2}, В.А. Варшавский², Е.П. Голицына²

¹Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Москва (директор — академик РАМН, профессор, д.м.н. Н.А. Мухин)

²ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва (и.о. ректора — академик РАМН, профессор С.В. Грачев)

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, поражение почек

Peculiarities of renal affection in patients with type 2 diabetes mellitus

S.A. Savelieva^{1,2}, N.L. Kozlovskaya^{1,2}, I.N. Bobkov^{1,2}, V.A. Varshavsky¹, E.P. Golitsina¹

¹E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal, and Occupational Diseases

²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, renal pathology

Диабетическая нефропатия относится к поздним осложнениям сахарного диабета (СД), которое развивается, как правило, у больных с его длительным декомпенсированным течением [1]. Диабетическая нефропатия характеризуется особой формой поражения клубочков — диабетическим гломерулосклерозом. Наиболее часто встречается его узловая (или нодулярная) форма, которая до недавнего времени считалась патогномичной для СД. Однако в последнее время нодулярный гломерулосклероз стали выявлять у пациентов, не страдающих СД. Спектр заболеваний, при которых описан узловой гломерулосклероз, достаточно широк и, помимо диабетической нефропатии, включает различные варианты гломерулонефритов (мезангиокапиллярный I типа, криоглобулинемический, фибриллярный и иммунотактоидный), амилоидоз, неамилоидное отложение легких цепей иммуноглобулинов в почках и так называемый идиопатический нодулярный гломерулосклероз, ассоциированный с длительным стажем курения и артериальной гипертензии [2, 3, 4, 5]. Особые трудности в трактовке узлового гломерулосклероза возникают у больных с сочетанием нескольких его причин, что демонстрирует приводимое клиническое наблюдение.

Пациентка 45 лет, медсестра, относится к категории «злостных курильщиков» (индекс курения составляет 29 пачка/лет).

С детства на коже нижних конечностей определяется ливедо. В акушерском анамнезе — выкидыш на малом сроке беременности. Более десяти лет страдает синдромом Рейно. В 2001 году диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких, которую расценили как результат длительного курения. В этот период при обследовании патологии со стороны почек не выявлено.

В 2006 году впервые отмечено появление отеков ног, лица. С марта 2007-го — умеренная артериальная гипертензия, тогда же впервые обнаружены: протеинурия более 4 г/л, микрогематурия, умеренное повышение уровня креатинина (до 1,6 мг/дл). Терапии не получала. В июле 2007 года впервые обследована в клинике им. Е.М. Тареева. Выявлены артериальная гипертензия с максимальным подъемом АД до 180/110 мм рт.ст., умеренно выраженный нефротический синдром (протеинурия 2,5 г/сут., альбумин 31 г/л), минимальная эритроцитурия. Уровень креатинина крови оставался нормальным, однако скорость клубочковой фильтрации составляла 49 мл/мин. Тогда же на основании впервые обнаруженной гипергликемии (уровень глюкозы крови 20 ммоль/л) диагностирован СД2.

Характер поражения почек был неясен. Возможность развития диабетической нефропатии представлялась маловероятной вследствие короткого анамнеза СД. Сочетание

остронефритического и нефротического синдромов с большей вероятностью обосновывало диагноз хронического гломерулонефрита, для подтверждения которого планировалось выполнение биопсии почки. Однако из-за декомпенсации СД и развившегося в клинике обострения бронхо-легочной инфекции нефробиопсия была отложена. По тем же причинам решено было воздержаться от активной иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, принимая во внимание отягощенный акушерский (выкидыш на малом сроке беременности) анамнез, в том числе и семейный (эклампсия со смертельным исходом у сестры), наследственную отягощенность по сосудистым катастрофам (инфаркты миокарда у отца в молодом возрасте), наличие ливедо и синдрома Рейно, был заподозрен первичный антифосфолипидный синдром (АФС). Выявление пятикратного увеличения уровня антител к кардиолипину позволило подтвердить это предположение. Антикоагулянты не назначались из-за отсутствия тромбозов и выявленного эрозивного поражения желудка.

В течение последующих шести месяцев в результате лечения гликлазидом достигнуто существенное снижение уровня гликемии. Проводилась нефропротективная терапия ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, позволившая стабилизировать АД на уровне 140/80 мм рт.ст.

К моменту повторной госпитализации в январе 2008 года нефротический синдром регрессировал, исчезла микрогематурия, гликозилированный гемоглобин оставался в пределах нормы. Однако, несмотря на явное улучшение состояния, отмечена тенденция к нарастанию уровня креатинина. Принимая во внимание сохраняющееся нарушение функции почек при уменьшении протеинурии и нормализации АД у больной с АФС, высказано предположение о развитии тромботической микроангиопатии (ТМА) как проявления нефропатии, ассоциированной с АФС. С другой стороны, учитывая выраженные коагуляционные нарушения (повышение уровней Д-димера, растворимых комплексов фибрина-мономера) в отсутствие артериальных и венозных тромбозов, отягощенный семейный анамнез, обсуждалась возможность сочетания АФС с генетической формой тромбофилии. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены гетерозиготные мутации генов β-цепи фибриногена (генотип GA) и ингибитора активатора плазминогена-1 (генотип 4G5G), что подтвердило наличие мультигенной тромбофилии, которая также могла внести свой вклад в развитие почечной ТМА. Для окончательной верификации диагноза пациентке была выполнена биопсия почки (рис. 1).

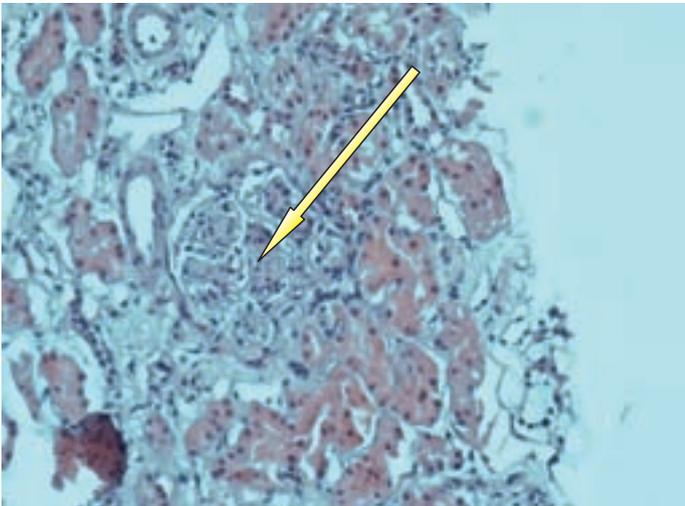


Рис. 1. Морфологическое исследование биоптата почки больной Т. (световая микроскопия)
Узловой характер гломерулосклероза (указан стрелкой)

В биоптате почки при световой микроскопии выявлены признаки, характерные для диабетического гломерулосклероза. Все шесть-семь клубочков в состоянии частичного или тотального гломерулосклероза. В клубочках отмечается утолщение БМК, расширение мезангия с формированием долек, склероз сосудистых петлей с образованием долек и множественных синехий со склерозированным наружным листком капсулы. Эпителий извитых канальцев — в состоянии белковой дистрофии и атрофии, просвет расширен, содержит белковые цилиндры. Диффузный склероз стромы — с очаговыми лимфоидными инфильтратами. Артериосклероз.

При электронной микроскопии, подтвердившей наличие диабетической нефропатии, кроме того, были обнаружены тромбы в просвете капилляров клубочка, что позволило диагностировать ТМА (рис. 2).

Результаты биопсии почки дали основание исключить диагноз представлявшего наиболее вероятным хронического гломерулонефрита и избежать назначения преднизолона и цитостатиков, планировавшегося на начальном этапе обследования. Продолжена сахароснижающая и антигипертензивная терапия. Было начато лечение клексаном, через полтора месяца терапии отмечена нормализация уровня креатинина сыворотки и уменьшение протеинурии. В дальнейшем были проведены два курса сулодексиды. До настоящего времени функция почек стабильна, креатинин крови не превышает 100 мкмоль/л, протеинурия менее 0,3 г/с.

Обсуждение

Таким образом, поражение почек у больной СД и первичным АФС с выявленным полиморфизмом генов ряда факторов свертывания крови (гетерозиготное носительство аллеля G β-цепи фибриногена и аллеля 4G PAI-1) было представлено сочетанием диабетической нефропатии и ТМА. Можно предположить, что рецидивы внутриклубочкового тромбоза, характерные для АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН), могли ускорить развитие диабетического гломерулосклероза у пациентки с коротким анамнезом СД. Важная роль тромбоза капилляров клубочков в индукции гломерулосклероза при различных тромботических микроангиопатиях, в том числе у больных первичным АФС и вторичной АФСН при волчаночном нефрите, была продемонстрирована многими исследователями [6, 7, 8]. Точный механизм профиброгенного воздействия ТМА не установлен, однако можно предположить, что он обусловлен ишемией почек вследствие распространенного микротромбообразования,

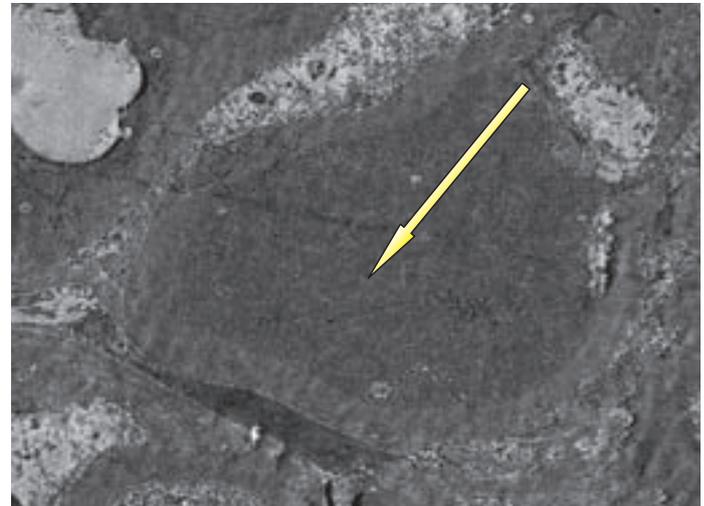


Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата почки больной Т. (электронная микроскопия)
Просвет капилляра полностью обтурирован тромбом (указан стрелкой)

что ускоряет развитие склеротических процессов в клубочках, внегломерулярных сосудах и интерстиции.

Имеющаяся у представленной больной мультигенную тромбофилию, по-видимому, следует считать фактором, способствующим рецидивированию тромбозов в микроциркуляторном русле почек, что в свою очередь может привести к прогрессированию диабетического гломерулосклероза, как это было установлено у больных IgA-нефропатией, мембранозным нефритом, волчаночным нефритом [9, 10, 11].

Другим фактором, внесшим вклад в ускоренное развитие гломерулосклероза, по-видимому, является злостное курение, которое сегодня рассматривают как самостоятельный фактор риска почечной недостаточности при диабетической нефропатии у больных СД1 и СД2 [4, 12]. Кроме того, оказалось, что с курением ассоциировано развитие нодулярного гломерулосклероза у лиц, не страдающих СД [3, 4]. Воздействие курения на почки отличается многообразием и направлено на все структуры почечной паренхимы, включая клубочки, канальцы, интерстиций и сосуды. Длительное курение индуцирует развитие нефросклероза даже у лиц, не страдающих артериальной гипертензией и СД, и, как оказалось, может стать единственной причиной нарушения функции почек в отсутствие других почечных болезней [4, 13].

Основной мишенью токсических компонентов табачного дыма, по-видимому, являются эндотелиальные клетки капилляров клубочков и внутрипочечных сосудов более крупного калибра (междольковых артерий и артериол), повреждение которых у курильщиков установлено в ряде исследований [4, 12, 14]. В конечном итоге курение вызывает пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков, миоинтимальную пролиферацию и гиперплазию стенок артерий, на-

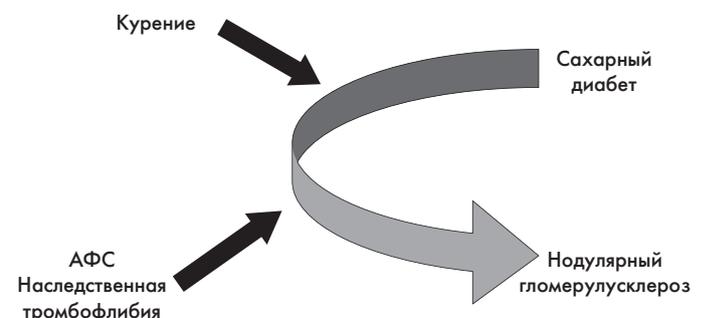


Рис. 3. Факторы развития нодулярного гломерулосклероза у больной Т.

копление экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, курение индуцирует повышенную агрегацию тромбоцитов, что в сочетании с повреждением эндотелиальных клеток может вызвать активацию внутриклубочкового свертывания крови с развитием микротромбообразования.

Таким образом, изменения в ткани почек, обнаруживаемые у злостных курильщиков, к которым принадлежит и представленная больная, неспецифичны и могут напоминать гистологические признаки других нефропатий, так или иначе связанных с повреждением эндотелия, в том числе диабетиче-

ского гломерулосклероза и тромботической микроангиопатии. Развитие у наблюдаемой пациентки нодулярного и глобального гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и артериосклероза при относительно коротком (около полутора лет) анамнезе нефропатии, по-видимому, можно объяснить сочетанием нескольких факторов, действующих односторонне (СД, протромботическое состояние вследствие сочетания приобретенной и наследственной тромбофилии, злостное курение), причем выделить основной из них в данной ситуации крайне затруднительно (рис. 3).

Литература

1. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шиловой. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2007. – 683 с.
2. Alsaad K.O., Herzenberg A.M. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – 60. – P. 18–26.
3. Markowitz G.S., Lin J., Valeri A.M. et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking // *Hum. Pathol.* – 2002. – 33. – P. 826–835.
4. Liang K., Greene E., Oei L., et al. Nodular glomerulosclerosis: Renal lesions in chronic smokers mimic chronic thrombotic microangiopathy and hypertensive lesions // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2007. – 49. – P. 552–559.
5. Suneja M., Khan A., Katz D., et al. Nodular Glomerulosclerosis in a Kidney Transplant Recipient Who Smokes // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2007. – 50. – P. 830–833.
6. Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A. et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. // *Medicine.* – 1981. – 60(7). – P. 71–85.
7. Nochy D., Daugas E., Droz D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – 10. – P. 507–518.
8. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. // *Тер. Архив.* – 2007. – № 6. – С. 16–25.
9. Suzuki H., Sakuma Y., Kanasaki Y., et al. Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of IgA nephropathy // *Clinical nephrology.* – 2004. – 62. – P. 173–179.
10. Cheng-Hsu Chen, Kuo-Hsiung Shu I, Mei-Chin Wen, et al. Impact of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms on primary membranous nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – 23. – P. 3166–3173.
11. Gong R., Liu Z., Li L. Epistatic effect of plasminogen activator inhibitor I and β -fibrinogen genes on risk of glomerular microthrombosis in lupus nephritis // *Arthritis Rheum.* – 2007. – 56. – 1608–1617.
12. Lhotta K., Rumpelt H.J., Кльниг P. et al. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies // *Kidney Intern.* – 2002. – 61. – 648–654.
13. Goforth R.L., Rennke H., Sethi S. Renal vascular sclerosis is associated with inherited thrombophilias. // *Kidney Int.* – 2006. – 70. – 743–750.
14. Hoshino S., Yoshida M., Inoue K. et al. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – 329. – P. 58–63.
15. Orth S.R. Smoking and the kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – 13. – P. 1663–1672.

Савельева Светлана Алексеевна

аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: sa.saveleva@gmail.com

Козловская Наталья Львовна

д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Бобкова Ирина Николаевна

д.м.н., отделения нефрологии НИЦ, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Варшавский Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Голицына Екатерина Петровна

к.м.н., старший научный сотрудник кафедры патологической анатомии НИЦ, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва