

## Нодулярный гломерулосклероз у больной сахарным диабетом 2 типа и комбинированной формой тромбофилии

**Н.Л. Козловская, С.А. Савельева, И.Н. Бобкова, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына**

**Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва**

## Nodular glomerulosclerosis in patient with type 2 diabetes mellitus and combined thrombophilia

**N.L. Kozlovskaya, S.A. Saveleva, I.N. Bobkova, V.A. Varshavskiy, E.P. Golitsina**

*Ключевые слова: нодулярный гломерулосклероз, тромботическая микроангиопатия, сахарный диабет, тромбофилия, курение.*

Приводится наблюдение сочетания диабетического гломерулосклероза и АФС-ассоциированной нефропатии (морфологически – нодулярный гломерулосклероз, тромботическая микроангиопатия) у больной сахарным диабетом 2 типа и комбинированной формой тромбофилии (антифосфолипидным синдромом и наследственной тромбофилией). Обсуждается возможность влияния курения и гиперкоагуляционных нарушений на раннее развитие нодулярного гломерулосклероза при сахарном диабете.

A case of diabetic glomerulosclerosis along with APS-associated nephropathy (morphologically nodular glomerulosclerosis and chronic thrombotic microangiopathy) in a patient with type 2 diabetes mellitus and combined thrombophilia (antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia) is reported. Contribution of smoking and hypercoagulation hemostasis disorders to the early development and progression of nodular glomerulosclerosis is discussed.

Диабетическая нефропатия относится к поздним осложнениям сахарного диабета (СД), которое развивается, как правило, у больных с его длительным декомпенсированным течением [2]. Диабетическая нефропатия характеризуется особой формой поражения клубочков – диабетическим гломерулосклерозом. Наиболее часто встречается его узловой (или нодулярная) форма, которая до недавнего времени считалась патогномоничной для СД. Однако в последнее время нодулярный гломерулосклероз стали выявлять у пациентов, не страдающих сахарным диабетом. 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 [3, 10, 11, 14]. 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 курильщиц» (индекс курения составляет 29 пачка/лет).

С детства на коже нижних конечностей определяется ливедо. В акушерском анамнезе – выкидыш на малом сроке беременности. Более 10 лет страдает синдромом Рейно. В 2001 г. диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких, которую расценили как результат длительного курения. В этот период при обследовании патологии со стороны почек не выявлено.

В 2006 г. впервые отмечено появление отеков ног, лица. С марта 2007 г. – 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 г. 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), минималь-

ная 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 сахарный диабет 2 типа.

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 бронхолегочной инфекции нефробиопсия была отложена. По тем же причинам решено было воздержаться от активной иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, принимая во внимание отягощенный акушерский анамнез (выкидыш на малом сроке беременности), 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 5-кратного увеличения уровня антител к кардиолипину позволило подтвердить это предположение. Антикоагулянты не назначались из-за отсутствия тромбозов и выявленного эрозивного поражения желудка.

В течение последующих 6 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 г. 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 отсутствии артериальных и венозных тромбозов, отягощенный семейный анамнез, обсуждалась возможность сочетания АФС с генетической формой тромбофилии. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены гетерозиготные мутации генов бета-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).

В биоптате почки при световой микроскопии выявлены признаки, характерные для узлового диабе-

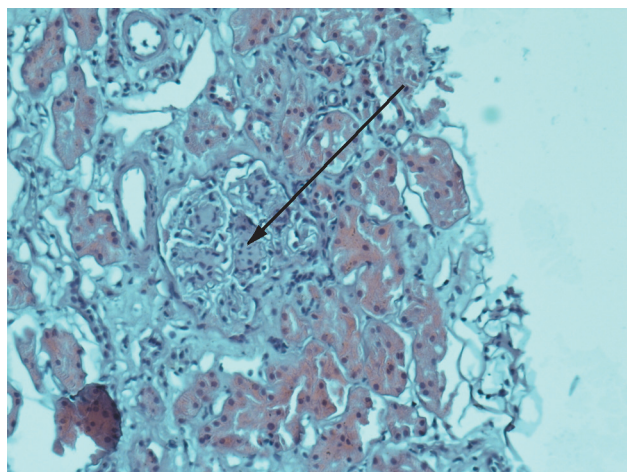


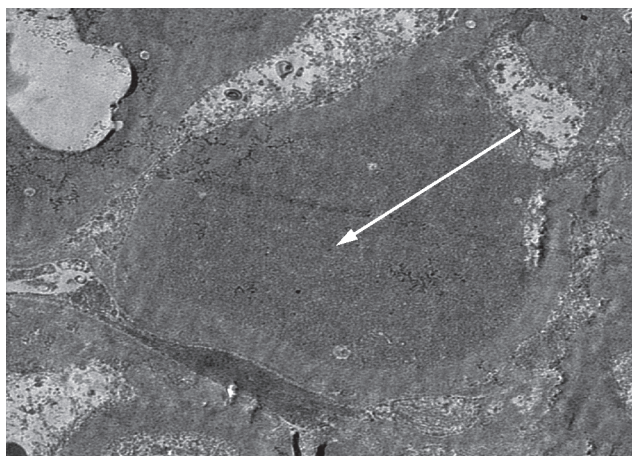
Рис. 1. Морфологическое исследование биоптата почки больной Т. (световая микроскопия). Узловой характер гломерулосклероза (указан стрелкой)

тического гломерулосклероза. Все 6–7 клубочков в состоянии частичного или тотального гломерулосклероза. БМК клубочков утолщены, мезангий расширен, склерозирован с формированием узлов; сосудистые петли склерозированы, образуют дольчатость сосудистого пучка клубочков, множественные синехии между капиллярами и склерозированным наружным листком капсулы. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии и атрофии. Просвет многих канальцев расширен, заполнен белковыми цилиндрами. Диффузный склероз стромы с очаговыми лимфомакрофагальными инфильтрациями. Артериолосклероз/гиалиноз. При ИГ-исследовании обнаружена фиксация IgG на гломерулярных базальных мембранах очагово-гранулярного характера. Фибриноген расположен по ходу БМК клубочков и в интерстиции, периваскулярно.

Электронно-микроскопически найдено, что часть (приблизительно 25%) сосудистого пучка представлена накоплением гиалиноподобного вещества, содержащего немногочисленные иммунные комплексы, погибшие клетки и их фрагменты. По периферии этого образования расположены суженные капилляры с утолщенной БМК и атрофичным эндотелием. В относительно сохранной части клубочка наблюдается расширение мезангия с выраженной пролиферацией мезангиоцитов. В одном клубочке интракапсулярно определяется «диабетическая капля». Кроме того, обнаружены тромбы в просвете капилляров клубочка.

Таким образом, выявленные гистологические изменения позволили диагностировать узловатую форму диабетического гломерулосклероза в сочетании с ТМА (рис. 2).

Результаты биопсии почки дали основания исключить диагноз представлявшегося наиболее вероятным хронического гломерулонефрита (фиксация IgG на БМК клубочков описана при сахарном диабете и не противоречит диагнозу диабетической нефропатии) и избежать назначения преднизолона и цитостатиков, планировавшегося на начальном этапе обследования. Продолжена сахароснижающая и антигипертензивная терапия. Было начато лечение клексаном, через



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

1,5 мес. терапии отмечена нормализация уровня креатинина сыворотки и уменьшение протеинурии. В дальнейшем были проведены 2 курса сулодексида. До настоящего времени функция почек стабильна, креатинин крови не превышает 100 мкмоль/л, протеинурия менее 0,3 г/сут.

### 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 внутривенного тромбоза, характерные для АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН), могли ускорить развитие диабетического гломерулосклероза у пациентки с коротким анамнезом сахарного диабета. 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 [1, 8, 12]. Точный механизм профиброгенного воздействия ТМА не установлен, однако можно предположить, что он обусловлен ишемией почек вследствие распространенного микротромбообразования, что ускоряет развитие склеротических процессов в клубочках, внегломерулярных сосудах и интерстиции.

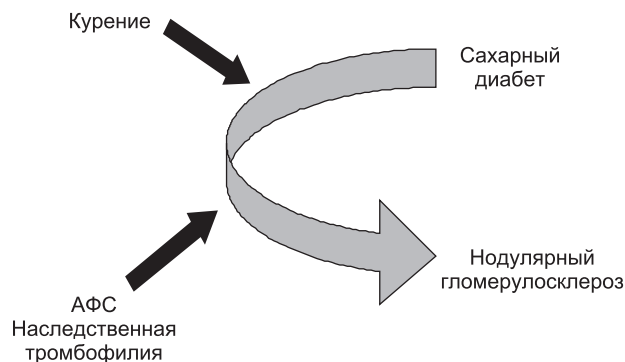
Имеющаяся у представленной больной мультигенную тромбофилию, по-видимому, следует считать фактором, способствующим рецидивированию тромбозов в микроциркуляторном русле почек, что, в свою очередь, может привести к прогрессированию диабетического гломерулосклероза, как это было установлено у больных IgA-нефропатией, мембранозным нефритом, волчаночным нефритом [4, 6, 15].

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 СД 1 и 2 типов [9, 10]. Кроме того, оказалось, что с курением ассоциировано развитие нодулярного гломерулосклероза у лиц, не страдающих сахарным диабетом [10, 11]. Воздействие курения на почки отличается многообразием и направлено на все структуры почечной паренхимы, включая клубочки, каналцы, интерстиций и сосуды. Длительное курение индуцирует развитие нефросклероза даже у лиц, не страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом, и, как оказалось, может стать единственной причиной нарушения функции почек в отсутствие других почечных болезней [5, 10].

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 [7, 9, 10]. В конечном итоге курение вызывает пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков, миоинтимальную пролиферацию и гиперплазию стенок артерий, накопление экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, курение индуцирует повышенную агрегацию тромбоцитов, что в сочетании с повреждением эндотелиальных клеток может вызвать активацию внутривенного свертывания крови с развитием микротромбообразования.

Таким образом, изменения в ткани почек, обнаруживаемые у злостных курильщиков, к которым принадлежат и представленная больная, неспецифичны и могут напоминать гистологические признаки других нефропатий, так или иначе связанных с повреждением эндотелия, в том числе диабетического 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 однонаправленно (сахарный диабет, протромботическое состояние вследствие сочетания приобретенной и наследственной тромбофилии, злостное курение), причем выделить основной из них в данной ситуации крайне затруднительно (рис. 3).



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



### Литература

1. 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.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. 683 с.
3. Alsaad K.O., Herzenberg A.M. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update // J Clin Pathol. 2007. Vol. 60. P. 18–26.
4. Cheng-Hsu Chen, Kuo-Hsiung Shu, Mei-Chin Wen et al. Impact of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms on primary membranous nephropathy // Nephrol Dial Transplant. 2008. Vol. 23. P. 3166–3173.
5. Goforth R.L., Rennke H., Sethi S. Renal vascular sclerosis is associated with inherited thrombophilias // Kidney Int. 2006. Vol. 70. P. 743–750.
6. Gong R., Liu Z., Li L. Epistatic effect of plasminogen activator inhibitor1 and  $\beta$ -fibrinogen genes on risk of glomerular microthrombosis in lupus nephritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. P. 1608–1617.
7. Hosbino S., Yoshida M., Inoue K. et al. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway // Biochem Biophys Res Commun. 2005. Vol. 329. P. 58–63.
8. Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A. et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance // Medicine. 1981. Vol. 60 (7). P. 71–85.
9. Lbotta K., Rumpelt H.J., König P. et al. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies // Kidney Intern. 2002. Vol. 61. P. 648–654.
10. 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. Vol. 49. P. 552–559.
11. 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. Vol. 33. P. 826–835.
12. Nochy D., Daugas E., Droz D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome // J Am Soc Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 507–518.
13. Orth S.R. Smoking and the kidney // J Am Soc Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 1663–1672.
14. Sumeja M., Khan A., Katz D. et al. Nodular Glomerulosclerosis in a Kidney Transplant Recipient Who Smokes // Am J Kidney Dis. 2007. Vol. 50. P. 830–833.
15. Suzuki H., Sakuma Y., Kanesaki Y. et al. Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of IgA nephropathy // Clinical Nephrology. 2004. Vol. 62. P. 173–179.