

© Л.И.Руденко, М.М.Батюшин, Д.Г.Пасечник, А.К.Логвинов, 2014
УДК 616.12-008.331.1-06:616.61

Л.И. Руденко¹, М.М. Батюшин^{1,2}, Д.Г. Пасечник³, А.К. Логвинов³

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЫСТРОГО ФОРМИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

L.I. Rudenko, M.M. Batyushin, D.G. Pasechnik, A.K. Logvinov

CLINICAL CASE OF THE RAPID PACE OF THE CHRONIC RENAL FAILURE FORMATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹Кафедра внутренних болезней с курсом физиотерапии №2, ²нефрологическое отделение, ³Центральная научно-исследовательская лаборатория Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

Представлен случай быстрого прогрессирования дисфункции почек у пациента с асимптомной гипертонической нефропатией. При нефробиопсии обнаружены признаки гипертонического нефросклероза (артериоартериолонефросклероз). В подтверждение семейного анамнеза был выявлен гетерозиготный тип полиморфизма по генам, регулирующим артериальное давление. Начата антигипертензивная терапия блокатором рецепторов ангиотензина и диуретиком.

Ключевые слова: гипертоническая нефропатия, семейный анамнез хронической почечной недостаточности, однонуклеотидный полиморфизм генов.

ABSTRACT

Case of fast development of chronic renal failure in patients with asymptomatic hypertensive nephropathy is presented. The patient was performed a renal puncture biopsy – hypertensive nephrosclerosis (arterio-arteriosclerosis) was revealed. In confirmation of family history it was identified a heterozygous type of polymorphisms in genes that regulate blood pressure. Patient started antihypertensive therapy with receptor blocker angiotensin and diuretics.

Key words: hypertensive nephropathy, family history of chronic kidney failure, single nucleotide gene polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Темпы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) определяются степенью потери почечной функции, прогностически значимыми факторами риска и наследственными факторами [1–3]. Отмечается постепенное увеличение числа случаев развития терминальной почечной недостаточности, причиной которой является артериальная гипертензия. Развитие ХБП у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, происходит спустя 5–10 лет от начала заболевания [4]. При этом, течение гипертонической нефропатии часто бывает асимптомным, в связи с чем пациенты длительно не обращаются за медицинской помощью к нефрологу [5].

Изучение взаимосвязи прогрессирования почечной дисфункции, формирования морфологических изменений в почечной ткани и фульминантного течения гипертонической нефропатии представляет большой интерес для клинической медицины с

точки зрения необходимости раннего выявления и выработки подходов к ведению.

Описание клинического случая

Мужчина, 44 года, с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4 с поражением почек по типу гипертонической нефропатии, ХБП 4 стадии (СКФ 18,0 мл/мин по формуле СКД-ЕРІ). Ранее нерегулярно измеряемое АД было нормальным. Считает себя больным в течение 9 мес, когда стал отмечать ухудшение самочувствия, проявляющееся головокружением, мельканием «мушек» перед глазами, впервые было зарегистрировано повышение артериального давления (АД) с максимальным повышением до 170/100 мм рт. ст. Тогда же было отмечено увеличение уровня сывороточного креатинина до 130 мкмоль/л. В июне 2013 года уровень креатининемии составил 176 мкмоль/л, августе – 217 мкмоль/л, октябре – 216 мкмоль/л, декабре – 240 мкмоль/л. При поступлении в клинику в феврале 2014 года уровень креатинина сыворотки крови составил уже 336 мкмоль/л,

Руденко Л.И. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. РостГМУ. Тел.: 8(863)2014423, e-mail: rostgmu-nauka@rambler.ru

мочевины сыворотки крови – 18,1 ммоль/л. В общих анализах мочи патологических изменений не наблюдалось. При объективном обследовании больного АД колебалось от 150/90 до 160/100 мм рт. ст. По данным ультразвукового исследования почки имели нормальные размеры (правая – 116×67 мм, толщина паренхимы 20 мм; левая – 118×67 мм, толщина паренхимы 20 мм). При проведении ультразвукового триплексного сканирования почечных сосудов отмечено, что сосудистый рисунок почек незначительно обеднен, представлен венозным и артериальным компонентом, слева прослеживается до интерлобарных ветвей, справа – визуализируются сегментарные артерии. В течение периода болезни антигипертензивной терапии регулярно больной не получал. Изменения глазного дна были описаны офтальмологом как гипертоническая ангиопатия сетчатки I степени.

Особенностью данного клинического наблюдения было наличие «короткого» анамнеза артериальной гипертензии (9 мес), отсутствие протеинурии и иных изменений в анализах мочи, быстрый темп нарастания азотемии, отсутствие других ассоциированных клинических состояний.

Больному была выполнена пункционная нефробиопсия, показанием для которой явилось быстрое развитие и прогрессирование почечной дисфункции, а также данные семейного анамнеза, которые будут рассмотрены далее. Почечные биоптаты были исследованы при помощи электронной, световой микроскопии и иммунофлюоресценции. Почечные биоптаты были исследованы при помощи световой микроскопии с использованием методов окрашивания гематоксилином и эозином, PAS-реакции, серебрением по Jones; иммунофлюоресцентное исследование биоптатов проводилось с использованием поликлональных кроличьих антител к IgA, IgG, IgM, C3 b и C1q-фракциям комплемента, фибриногену (фирма «DAKO»); электронно-микроскопическое было выполнено на японском электронном микроскопе «JEM-1011 JEOL».

По данным исследования нефробиоптатов из 18 клубочков – 4 гиалинизировано. Сохранившиеся клубочки увеличены в размерах, сближены. Стенки отдельных капиллярных петель в рукаточной зоне гиалинизированы, местами сращены между собой и париетальным листком капсулы Боумена (рис. 1).

Стенки мелких артерий и артериол утолщены за счет гипертрофии меди и интимы, местами стенка артериол пропитана белковыми массами (фибриноид и гиалиноз). Интерстиций расширен

за счет фиброза со слабо выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией (рис. 2). Канальцы и протоки в области фиброза уменьшены в размерах, эпителий полиморфный с крупными гиперхромными ядрами. Базальные мембраны резко утолщены, гиалинизированы. Местами граница между канальцами и интерстицием нечеткая. При иммунофлюоресценции иммунных депозитов в клубочках выявлено не было. При электронно-микроскопическом исследовании выявлены сегментарные фокусы утолщения базальных мембран капилляров, адгезия капиллярных петель между собой. Подоциты увеличены в размерах, в цитоплазме накопление вакуолей липидов. На отдельных участках капиллярной сети подоциты лишены малых отростков с расплыванием клеток на базальной мембране (рис. 3). На основании комплексного морфологического исследования биоптатов было сделано заключение, что у больного имеет место гипертензивный нефросклероз (артериоартериолонефросклероз), фокально-сегментарный гломерулосклероз, обусловленный артериальной гипертензией. Помимо классического исследования нефробиоптатов, было проведено иммуногистохимическое исследование маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации. Для оценки эпителиального фенотипа клеток использовались моноклональные антитела (фирма «DAKO», ready-to-use (RTU) к панцитокератину (клон AE1/AE3), E-кадгерину (клон NCH-38), CD10 (клон 56C6), в качестве маркеров мезенхимальной дифференцировки использовались моноклональные антитела к виментину (клон V9) и альфа-гладкомышечному актину (клон 1A4). В зонах выраженного фиброза интерстиция и атрофичных канальцев и протоков отмечалось значительное снижение экспрессии эпителиальных маркеров (панцитокератина, CD10, E-кадгерина) (рис. 4), одновременно увеличивалось количество клеток, экспрессирующих виментин (рис. 5), а в интерстиции – клеток, экспрессирующих гладкомышечный актин. Данные изменения могут свидетельствовать о роли эпителиально-мезенхимального перехода в прогрессии гипертензивного нефросклероза.

Не менее интересен семейный анамнез у проба́нда: отец пациента страдал ХБП, по поводу чего получал заместительную почечную терапию гемодиализом и перенес трансплантацию почки в возрасте 48 лет. У братьев отца первой и второй линии родства также была выявлена дисфункция почек (рис. 6).

Проведен анализ медицинской документации

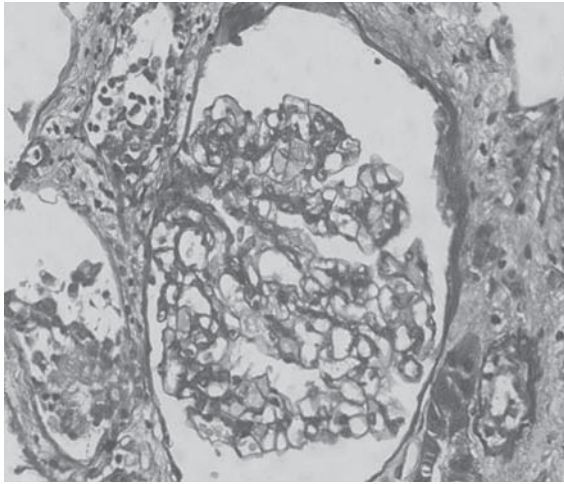


Рис. 1. Сегментарное утолщение стенок капилляров в зоне «рукоятки» клубочка. Сращение и коллапс отдельных капиллярных петель. Перигломерулярный фиброз. Окраска – ШИК-реакция по Хочкису. Ув. 400.

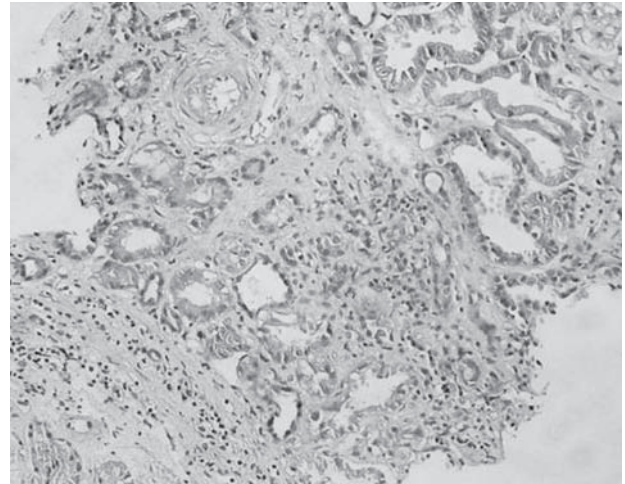


Рис. 2. Резкое утолщение стенки междольковой артерии. Выраженный фиброз и мелкие лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции. Окраска – гематоксилином–эозином. Ув. 200.

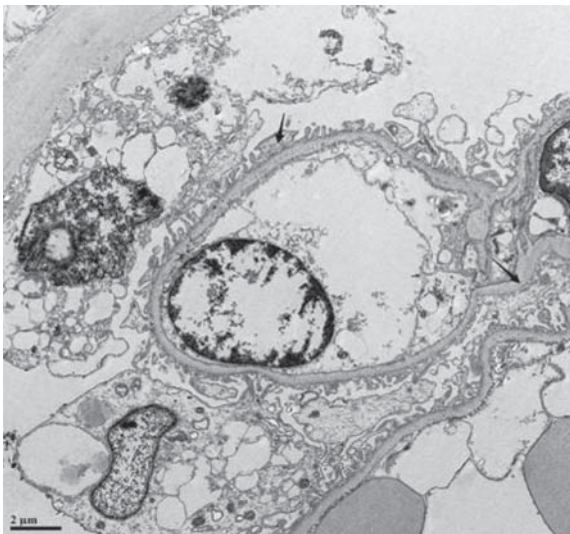


Рис. 3. Подоциты увеличены в размерах, набухание цитоплазмы и наличие вакуолей липидов. Стрелками обозначены фокусы сглаживания малых отростков. Ув. 8000.

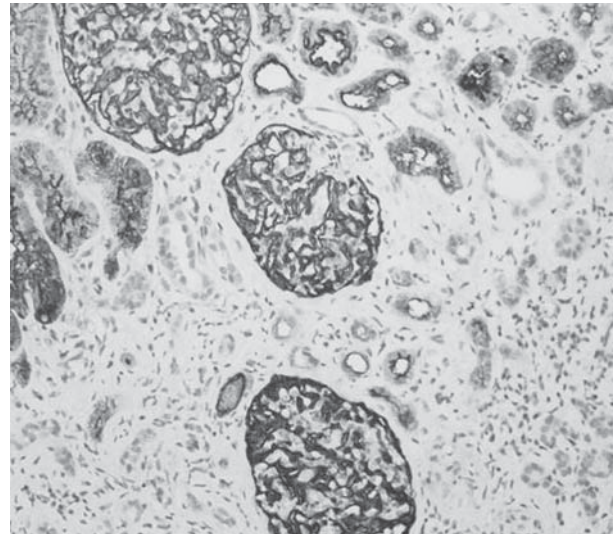


Рис. 4. Уменьшение экспрессии CD10 в зоне фиброза и эпителиально-мезенхимального перехода. Ув. 200.

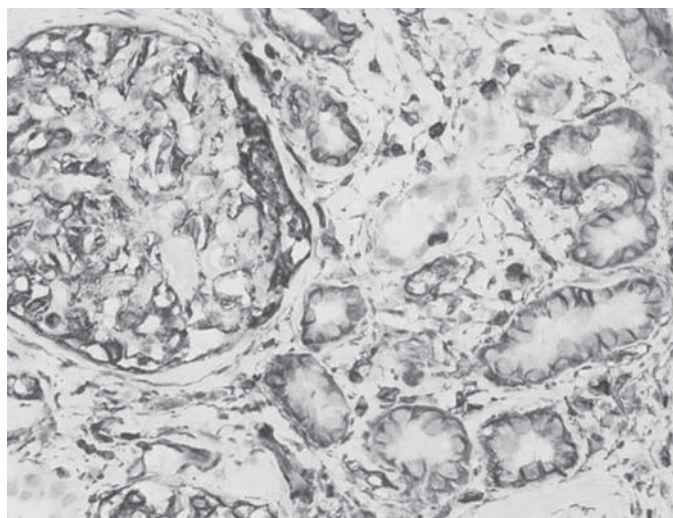


Рис. 5. Увеличение количества виментин-позитивных клеток в зоне фиброза и эпителиально-мезенхимального перехода. Ув. 400.

родной сестры отца пробанда, страдающей артериальной гипертензией около шести лет. Было выявлено, что уровень креатининемии достиг 360 мкмоль/л за период наблюдения в течение 1 года; однако проводимые лабораторные и инструментальные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, анализы мочи, реносцинтиграфия, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, ультразвуковое триплексное сканирование сосудов почек) не позволили определить причину развития ХБП. Поэтому обсуждался диагноз гипертонической нефропатии с развитием дисфункции почек.

При выполнении лабораторных рутинных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, креатинин сыворотки) другими членами семьи пациента было выявлено, что у сестры и брата пробанда второй линии родства, несмотря на уровень креатинина, находящийся в пределах референсных значений, отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (у мужчины – 79 мл/мин, у женщины – 65 мл/мин, при расчете по формуле CKD-EPI).

В связи с выраженной семейной агрегацией артериальной гипертензии и почечной дисфункции пациенту была проведена оценка однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих аддуктин (ADD1; G1378T), ангиотензиноген (AGT; C521T) и AGT; T704C), рецептор первого AGTR1 (A1166C) и второго AGTR2 (G1675A) типа для ангиотензина-II, фермент – цитохром 11b2-альдостерон-синтазу CYP11B2 (C (-344)T),

бета-3 субъединицу G-белка – GNB3 (C825T), а также синтазу окиси азота (NOS3; G894T), NOS3 [T(-786)C)] с использованием наборов реагентов («ДНК-Технология», Россия): методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в детектирующем амплификаторе ДТ-96. У пациента был выявлен гетерозиготный тип полиморфизма по генам AGT (T704C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C(-344)T), GNB3 (C825T). Для данных типов полиморфизмов характерен риск гиперангиотензинемии, экспрессии рецепторов первого типа к ангиотензину-II и бета-3 субъединицы G-белка повышенной секреции альдостерона и низкой активности ренина. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможно генетически обусловленном характере быстрого прогрессирования дисфункции почек на фоне умеренной артериальной гипертензии.

В качестве антигипертензивной терапии пациент начал получать ирбесартан в дозе 150 мг/сут и торасемид – 5 мг/сут, что позволило достигнуть целевого уровня артериального давления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является отсутствие изменений в лабораторных тестах, в данных инструментальных исследований, позволяющих выявить причину формирования дисфункции почек. Наличие артериальной гипертензии позволило предположить развитие гипертонической нефропатии, однако быстрое нарастание креатининемии не позволяло быть однозначными в диагнозе. По данным G.S. Hill, гипертоническая нефропатия длительное время может протекать

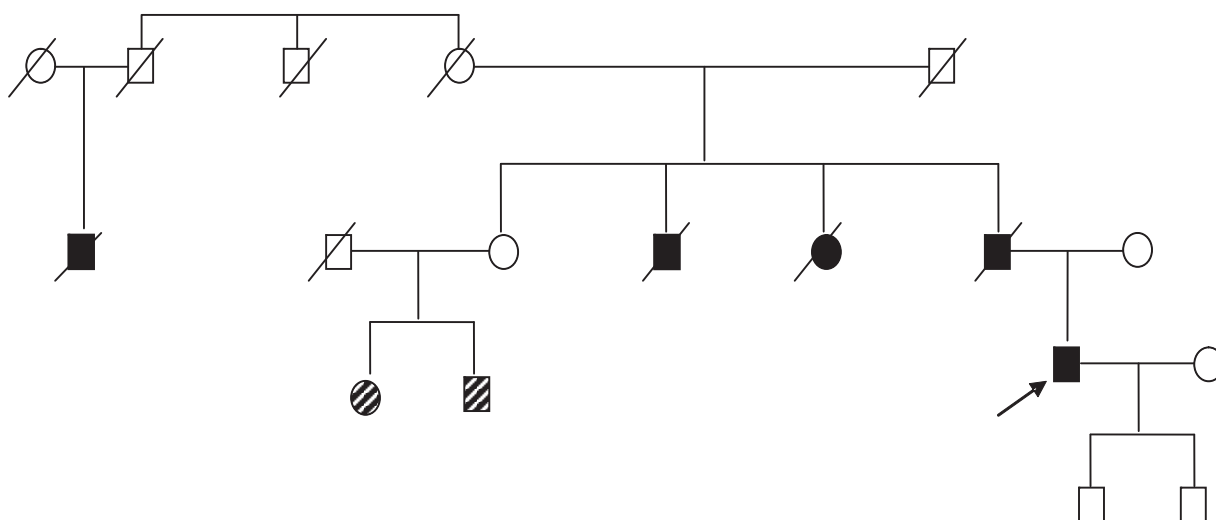


Рис. 6. Родословная пациента. Стрелкой указан пробанд. Открытые символы указывают на отсутствие признаков дисфункции почек. Перечеркнутые символы – умершие. Окрашенные символы – ХБП 3ст. Заштрихованные символы – ХБП 2ст.

бессимптомно, а первые клинические признаки и лабораторные изменения выявляются тогда, когда имеется снижение функции почек [5]. Повышенное артериальное давление влияет на артериолы клубочков, приводя к гиалинозу приносящей артериолы, утолщению интраглобулярных артерий [6]. Морфологическое исследование биоптатов пациента выявило наличие артериоартериоло-нефросклероза, фокально-сегментарного гломерулосклероза, ассоциированных с артериальной гипертензией. Т.М. Romain и соавт. отметили, что почечное повреждение, связанное с повышением артериального давления, обусловлено клубочковой (происходит вследствие коллапса капиллярных петель и сморщивания базальной мембраны) и канальцевой (что приводит к тубулярной атрофии, мезенхимальной инфильтрации моноцитами и фиброзу) ишемией. Тогда как у оставшихся интактными структур почечной ткани происходит компенсаторная гипертрофия. Гипертрофия нефронов ассоциируется с усугублением ишемических изменений в поврежденных структурах, а также способствует повышению давления, перфузии и фильтрации в клубочках [7]. Выделена определенная закономерность в повреждении ультраструктур почечной ткани при развитии гипертонической нефропатии, для которой характерно первоначальное вовлечение тубулоинтерстициальных тканей, затем сосудов и, в конечном итоге, – гломерулярного аппарата [8].

Известно, что функция почек напрямую связана с уровнем артериального давления. Артериальная гипертензия усугубляет развитие дисфункции почек, а поражение почек, в свою очередь, приводит к повышению цифр артериального давления [9], что обусловлено активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [10]. В связи с этим пациенту была начата антигипертензивная терапия препаратами из группы блокаторов рецепторов к ангиотензину, позволяющей разорвать такую взаимосвязь и способствовать замедлению повреждения органов-мишеней. Для усиления антигипертензивного эффекта добавлен петлевой диуретик.

Определенную роль в фульминантном поражении почечной паренхимы у нашего пациента играет семейный анамнез. Так, гипертоническая нефропатия чаще встречается среди родственников пациентов с ХБП, что позволило предположить важную роль генетических факторов в ее развитии [11, 12]. Случаи развития ХБП среди родственников были выявлены в нескольких исследованиях в разных популяциях. Так, В.И. Freedman и J.M. Soucie сообщили о том, что 19% пациентов из

Южной Америки и 14% из Африки с терминальной почечной недостаточностью имели родственников первой и второй степени родства с ХБП [13].

В процессе обследования пациента показано наличие «неблагоприятных» вариантов полиморфизма генов, кодирующих прессорные системы регуляции артериального давления. AGT (T704C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C(-344)T), GNB3 (C825T). Изменения в генах ангиотензиногена – AGT (T704C) и ангиотензиновых рецепторов AGTR1 (A1166C) – приводят к повышению чувствительности к ангиотензину-II, что проявляется его основными неблагоприятными кардиоваскулярными эффектами и реализуется в патогенезе развития ишемической болезни сердца [14]. GNB3 (C825T) аллель по данным А.С. Morrison, ассоциирован с риском развитием церебрального ишемического инсульта [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен семейный случай артериальной гипертензии с быстрым вовлечением в патологический процесс почек с развитием их дисфункции на уровне ХБП 3ст. Этиопатогенез ХБП включает в себя генетические риски повреждения структур и функций клубочков, канальцев, формирования фиброза. Определение генетического полиморфизма, а также анализ особенностей почечного ремоделирования (маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации) дает основания предполагать важную роль генетических факторов в развитии артериальной гипертензии и вызванного ей хронического повреждения почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wang X-C, Liu C-H, Chen Y-J. Clinical and pathological analysis of the kidney in patients with hypertensive nephropathy. *Exp Ther Med* 2013; 6(5): 1243–1246
2. Гарсия-Донаире ЖА, Руилопе ЛМ. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. 2013; 17(1): 11-19
3. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутин МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46
4. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7–13
5. Есаян АМ. Эссенциальная гипертензия с нефропатией: насколько это актуально в наши дни? *Нефрология* 2008; 12(2): 16–22
6. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:266–270
7. Muli G, Cottone S, Cusimano P et al. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21:35–40
8. Mann R, Gorostidi M, Fernández-Vega F et al. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2005;

99:S52-S56

9. Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007; 3(11): 53-56

10. Jia G, Arora AR, Sowers JR. Arterial Stiffness: A Nexus between Cardiac and Renal Disease. *Cardiorenal Med* 2014; 4(1):60-71

11. Epstein M, Calhoun DA. The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007; (9):98-105

12. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J of Am Soc of Nephrol* 1997; 8(12): 1942-1945

13. Peter A. Doris. Genetic susceptibility to hypertensive renal disease. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69(22): 3751-3763

14. Freedman BI, Spray BJ, Tuttle AB, Buckalew VM. The familial risk of end-stage renal disease in African Americans. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(4): 387-393

15. Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Heart J* 1999; 137(4):698-705

16. Morrison AC, Doris PA, Folsom AR et al. G-protein beta3 subunit and alpha-adducin polymorphisms and risk of subclinical and clinical stroke. *Stroke* 2001; 32(4):822-829

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.04.2014 г.

Принята в печать: 26.06.2014 г.