

Нодулярный гломерулосклероз в трансплантате почки у реципиента, не имеющего диабета*

Реза Абди, Кеннет Чавин, Тибор Надасди
Отдел хирургии и патологии, Медицинский Институт Джона Хопкинса, Балтимор, Мериленд, США

Nodular glomerulosclerosis in a renal allograft of a non-diabetic recipient

Reza Abdi, Kenneth Chavin, Tibor Nadasdy

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, нодулярный гломерулосклероз, почечный аллотрансплантат.

Введение

Нодулярный мезангиальный склероз является очень характерной, но не специфической находкой для диабетической нефропатии. Кроме диабетической нефропатии, нодулярный мезангиальный склероз может наблюдаться при болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD – monoclonal immunoglobulin deposition disease), обычно при продукции моноклональных легких цепей, также при выраженном мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите (МБПГН) и, реже, при врожденных патологиях сердца. Однако сочетание нодулярного мезангиального склероза с гломерулярным гиалинозом в виде фибриновых «чашек» (fibrin cap), с наличием каплевидного гиалиноза капсулы Боумена (capsular drops), с диффузным утолщением гломерулярной базальной мембраны и выраженным артериологиалинозом считается специфичным для диабетической нефропатии. В данной статье мы представляем случай, который является уникальным из-за того, что нодулярный мезангиальный склероз в сочетании с другими характерными для диабетической нефропатии находками возник в трансплантате почки реципиента без клинических признаков сахарного диабета через 21 год после трансплантации.

Представление случая

У 56-летнего пациента белой расы первые признаки заболевания почек были обнаружены при проведении рутинного исследования мочи в виде протеинурии и гематурии в 1964 году, в возрасте 23 лет. Функция почек в дальнейшем постепенно ухудшалась, и в апреле 1974 года был начат гемодиализ. В июле 1974 года ему была проведена билатеральная нефрэктомия из-за неконтролируемой гипертензии. Световая и

электронная микроскопия удаленных почек выявила мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 1-го типа со множественными электронно-контрастными депозитами иммунного типа в мезангии и по периферии капиллярных петель (рис. 1). В 1975 году ему произведена трансплантация почки от 15-летнего донора, погибшего в автомобильной катастрофе. Реципиент не страдал диабетом, гипертензией и ожирением. Семейной истории диабета также не отмечено. Постперфузионная биопсия показала нормальную паренхиму почки, за исключением признаков легкого консервационного повреждения. HLA-фенотип донора был A2, A10, B2, B12 (типирование по DR-антигенам в то время не производилось), фенотип реципиента



Рис. 1. Препарат нативной нефрэктомированной почки, демонстрирующий далеко зашедший МПГН. Обращает внимание ярко выраженная дольчатость гломерул. PAS. ×100

* Печатается с разрешения Oxford University Press, перевод А.В. Суханова.

A2, A26, B8, B38, DD17 и DQB0201 (типирование по DD-антигенам было произведено позднее). Вводная иммуносупрессивная терапия состояла из азатиоприна 150 мг в день (3 мг/кг/день) и преднизона 60 мг в день (1 мг/кг/день), которая была в дальнейшем уменьшена до 125 и 10 мг соответственно, к 3-му месяцу после трансплантации. Состояние пациента было удовлетворительным до ноября 1996 г., когда появилась утомляемость и одышка. При обследовании сывороточный креатинин был 460,5 мкмоль/л (при последнем исследовании, проведенном за 6 месяцев до этого, уровень креатинина составлял 123,7 мкмоль/л). Клиренс креатинина был 17 мл/мин. При физикальном обследовании: среднее артериальное давление у 55-летнего пациента весом 60 кг и ростом 167 см было 110/50 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. Электролиты сыворотки и мочи нормальные. Уровень глюкозы сыворотки крови варьировал в пределах 4,16–5,00 ммоль/л. Изменений в анализах мочи не было, глюкозурии не выявлено. На биопсии трансплантата почки, произведенной в декабре 1996 г., признаки острого отторжения трансплантата и диабетической нефропатии. После получения результатов биопсии выполнен тест толерантности к глюкозе, который показал следующие результаты: 0 мин – 4,9 ммоль/л; 30 мин – 8,99 ммоль/л; 60 мин – 8,43 ммоль/л; 90 мин – 6,66 ммоль/л; 120 мин – 6,06 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин был 6,5 (нормальный уровень 5,6–7,7%). Изменений на глазном дне не выявлено. Суточная потеря белка составила 300 мг. Общий белок сыворотки и альбумин – 65 и 42 г/л соответственно. Исследования крови и мочи методом иммунофиксации и уровень сывороточного комплемента были нормальными. Исследования на антинуклеарные антитела, криоглобулины, вирусы гепатита В и иммунодефицита человека (ВИЧ) были отрицательными. Тест на вирус гепатита С – положительный, однако функция печени была нормальной. После проведенной терапии криза отторжения солимедолом в/в, а также антивирусной терапии ганцикловиром (в/в и *per os*) функция почки начала улучшаться. Вторая биопсия, произведенная в январе 1997 года, показала снижение степени интерстициальной инфильтрации и канальцевых изменений, в то время как гломерулярные и сосудистые изменения остались прежними по сравнению с первой биопсией, проведенной месяцем раньше.

Биопсия почки

Первая биопсия, произведенная в декабре 1996 г., содержала до 35 клубочков; 20% клубочков были тотально склерозированы. В сохранившихся клубочках имелось увеличение мезангиального матрикса различной степени с наличием нодулярного склероза (идентичного узелкам Киммельстиль–Вилсона при диабетическом гломерулосклерозе) в 2 из них (рис. 2). В афферентных артериолах имелись явления гиалиноза. Также имелся легкий интерстициальный фиброз. Окраска конго красным была негативной. Имелось выраженное поражение канальцевого эпителия с тубулитом и интерстициальной инфильтрацией мононуклеарными клетками, соответствующее эпизоду позднего криза отторжения. Из-за того, что у пациента имел место «простудный» синдром, предшествующий острой почечной недо-

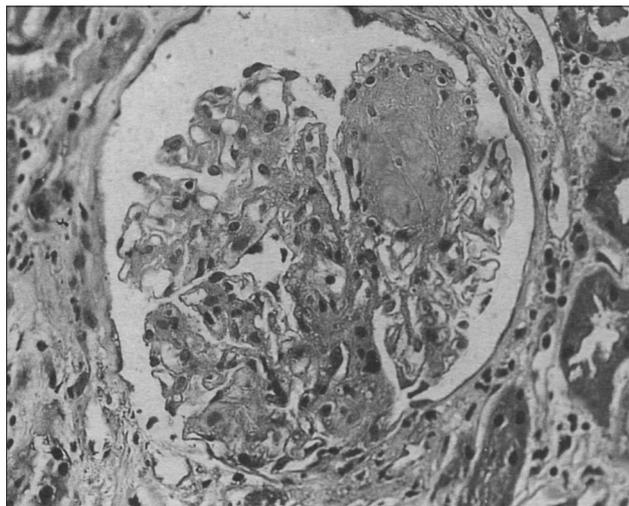


Рис. 2. Биопсия трансплантата через 21 год после АТП. Обращает внимание склерозирование мезангия, приводящее к образованию узелков Киммельстиль–Вилсона в клубочках. Y&E. $\times 200$

статочности, рассматривалась возможность вирус-ассоциированного интерстициального нефрита. Были проведены иммуногистохимические исследования, а также исследования методом гибридизации *in situ* на цитомегаловирус, аденовирус, герпес-вирусы и БК (ВК), которые оказались отрицательными. Проведена реакция иммунофлюоресценции на замороженных срезах, содержащих 4 клубочка. Реакция с антителами к IgM и C3 показала легкую сегментарную флюоресценцию. Имелось легкое линейное окрашивание гломерулярных капилляров антителами к IgG и альбумину. Реакция с антителами к IgA, C1q, фибриногену и каппа, и лямбда легким цепям была негативной. Электронная микроскопия показала увеличение мезангиального матрикса и диффузное утолщение гломерулярных базальных мембран (в среднем до 546 нм, диапазон 442–720 нм). Депозитов выявлено не было иммунокомплексного типа (рис. 3).

Вторая биопсия, произведенная в январе 1997 г., содержала только 8 клубочков. Имелось умеренное увеличение мезангиального матрикса с тенденцией к формированию узлов. В 2 клубочках имелись каплевидные гиалиновые депозиты капсулы (capsular drops) (рис. 4). В некоторых артериолах имелся выраженный гиалиноз. Имелся также интерстициальный фиброз легкой/средней степени. Интерстициальный инфильтрат воспалительными клетками и степень поражения канальцевого эпителия уменьшились по сравнению с предыдущей биопсией. В замороженных срезах для иммунофлюоресценции имелось 2 клубочка, результаты исследования оказались идентичными результатам предыдущей биопсии. В полутонких срезах, приготовленных для электронной микроскопии, имелся один клубочек с экспансией мезангия, но ультраструктурное исследование не проводилось, так как не предполагалось появления новых изменений по сравнению с результатами предыдущей биопсии.

Комментарии

Гистологические изменения в нашем случае в зна-

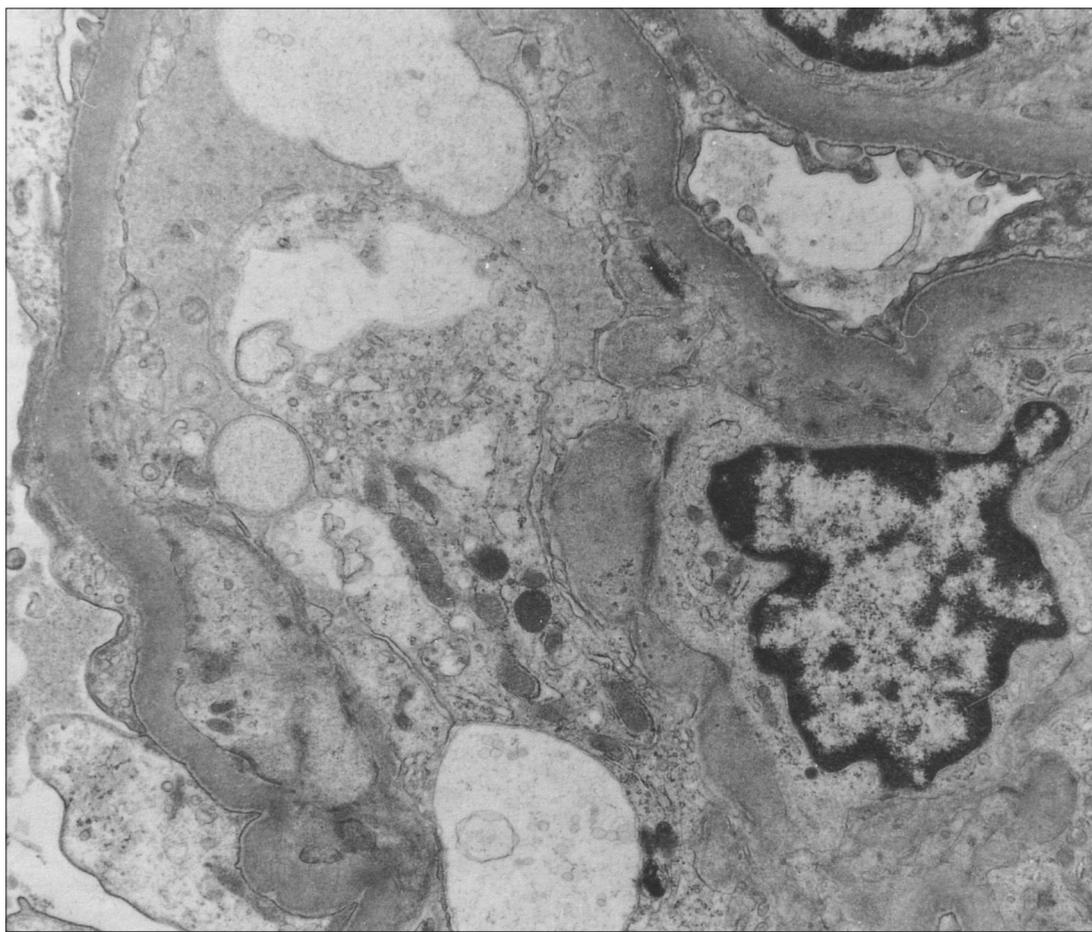


Рис. 3. Ультраструктура капилляров клубочка при первой биопсии трансплантата. Обращает внимание диффузное утолщение гломерулярных базальных мембран и отсутствие электронно-плотных депозитов. Уранилацетат – цитрат свинца. $\times 5000$

чительной степени соответствовали диабетической нефропатии, поскольку в дополнение к нодулярному

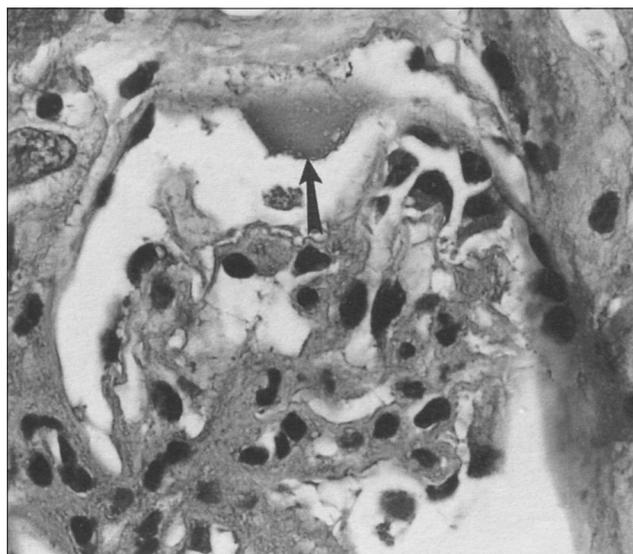


Рис. 4. Вторая биопсия трансплантата. Обращает внимание наличие гиалиновых капель, выпячивающихся в просвет боуеновой капсулы, – что является другим признаком, очень характерным для диабетической нефропатии. H&E. $\times 400$

гломерулярному склерозу присутствовали другие находки, характерные для диабета, такие, как каплевидный гиалиноз капсулы Боумена, диффузная экспансия мезангия и диффузное утолщение гломерулярных базальных мембран. Наблюдался также артериологиалиноз приводящих артериол. В типичных случаях диабетической нефропатии явления артериологиалиноза присутствуют как в приводящих, так и в отводящих артериолах, однако эти изменения зачастую трудно обнаружить (особенно при биопсии почки). Несмотря на патологические находки, у пациента был нормальный уровень глюкозы сыворотки крови, повторные тесты толерантности к глюкозе также были нормальными. Поэтому данное состояние не может быть диагностировано как *de novo* диабетический гломерулосклероз или *de novo* диабетическая нефропатия почечного трансплантата.

Заболеванием собственных почек пациента был мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 1-го типа, поэтому возвратный МБПГН должен быть включен в дифференциальный диагноз. При выраженном МБПГН склерозирующиеся клубочки могут иметь нодулярный вид, однако эта нодулярность в достаточно униформном виде имеется во всех клубочках. В нашем случае только отдельные клубочки содержали нодулярный склероз, в остальных клубочках имелась мезангиальная экспансия различной степени (от легкой до умерен-

ной), как это обычно встречается при диабетической нефропатии. Кроме этого, иммунофлюоресценция и электронная микроскопия не подтвердили наличие иммунокомплексного гломерулонефрита (такого, как МБПГН). Другим аргументом против возможности возвратного МБПГН является то, что возвратные гломерулонефриты обычно проявляются в течение первых месяцев или лет после трансплантации, в то время как в настоящем случае срок после трансплантации составил 21 год.

Другими состояниями, при которых может встречаться нодулярный гломерулосклероз, являются болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD), врожденные заболевания сердца и идиопатический лобулярный гломерулонефрит. Клинические, лабораторные и морфологические находки не подтверждали ни одно из этих состояний. Идиопатический лобулярный гломерулонефрит (нодулярный мезангиальный склероз) является редким и нечетко определенным состоянием, которое имеет сходную морфологическую картину со склерозирующим МБПГН [1]. Иммунофлюоресценция и электронная микроскопия при идиопатическом нодулярном гломерулонефрите не выявляет иммунных депозитов, поэтому это заболевание может просто представлять собой далеко зашедшую форму МБПГН, когда иммунные комплексы уже не образуются. Морфологическая картина также не была похожа на трансплантационную гломерулопатию. Трансплантационная гломерулопатия встречается иногда в почечных трансплантатах при хроническом отторжении и напоминает изменения при МБПГН и (или) тромботической микроангиопатии. Изменения, характерные для хронического отторжения, хотя и присутствовали, но не были выраженными в биопсиях пациента. Пациент никогда не принимал циклоспорин и имел нормальное артериальное давление без антигипертензивных препаратов, поэтому артериологалиноз не может быть объяснен действием данных факторов. Амилоидоз был исключен на основании негативной окраски конго красным и отсутствием амилоидных фибрилл при электронной микроскопии.

В литературе имеются данные о большом количестве пациентов с изменениями почек, идентичными тем, которые имеются при диабетической нефропатии в отсутствие сахарного диабета [2–9]. Некоторые из этих случаев (особенно в старой литературе) могут представлять собой недиагностированную болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, однако в большинстве недавних случаев это было исключено. Предполагается, что в патогенезе подобных случаев определенную роль играют легкие невыявляемые нарушения углеводного обмена и генетическая предрасположенность.

Некоторые исследования показали, что, в дополнение к диабетическим метаболическим изменениям, другие факторы, такие, как генетическая предрасположенность, являются важными в патогенезе диабетических осложнений [10–12]. Было предположено, что у пациентов с генетической предрасположенностью к сахарному диабету уровень гипергликемии, необходимой для развития диабетических микроангиопатических

изменений, может быть меньше, чем уровень, требуемый для диагноза сахарного диабета методом теста толерантности к глюкозе. Гиперинсулинемия, которая возникает при применении стандартных парентеральных препаратов инсулина, также предположительно является этиологическим фактором в патогенезе диабетических осложнений. Было показано как *in vivo*, так и в *in vitro* исследованиях, что гиперинсулинемия может играть роль в появлении склеротических мезангиальных узлов, подобных узлам Киммельстиль–Вилсона [13, 14]. Поскольку связь гиперинсулинемии с лечением стероидами хорошо известна, имеет смысл рассматривать роль хронической гиперинсулинемии в патогенезе диабетической нефропатии у трансплантационных пациентов.

Наш случай еще раз показывает, что другие факторы, помимо гипергликемии, могут играть роль в патогенезе изменений, характерных для диабетической нефропатии. Наш случай является первым случаем, показывающим, что такие гистологические изменения, включая нодулярный гломерулосклероз, могут возникать не только в нативных почках, но и в длительно функционирующих трансплантатах при отсутствии сахарного диабета.

Литература

1. Alpers C.E., Baiwa C.G. Idiopathic lobular glomerulonephritis (nodular glomerulosclerosis); a distinct diagnostic entity. *Clin Nephrol* 1989; 32: 68–74.
2. Harington A.R., Hare H.G., Chambers W.N., Valtin H. Nodular glomerulosclerosis suspected during life in a patient without demonstrable diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1966; 275: 206–208.
3. Jobansen K. Diabetic angiopathy in a patient with normal glucose tolerance test and plasma insulin response. *Am J Med* 1969; 47: 487–491.
4. Strauss F.G., Argy W.P., Schreiber G.E. Diabetic glomerulosclerosis in the absence of glucose intolerance. *Ann Intern Med* 1971; 75: 239–242.
5. Chan J.Y., Cole E., Hanna A.K. Diabetic nephropathy and proliferative retinopathy with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985; 8: 385–390.
6. Macrae J., Nicastrì A., Chen C.K. Diabetic nephropathy without hyperglycemia. *J Diabet Complications* 1990; 4: 126–131.
7. Kanwar S.K., Garces J., Moitch M.E. Occurrence of intra capillary nodular glomerulosclerosis in the absence of glucose intolerance. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 281–283.
8. Innes A., Furness P.N., Cotton R.E., Burden R.P., Morgan A.G. Diabetic glomerulosclerosis without diabetes mellitus – two cases reports and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 642–646.
9. Gonzalo A., Navarro J., Mampaso F., Ortuno J. Nodular glomerulosclerosis without glucose intolerance: long-term follow-up. *Nephron* 1994; 66: 481–482.
10. Seaquist E.R., Goetz F.C., Rich S., Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161–1165.
11. Brabosa J., Noreen H., Emme L. et al. Histocompatibility (HLA) antigens and diabetic microangiopathy. *Tissue Antigen* 1976; 7: 233–237.
12. Owerbach D., Gunn S., Ty G., Wible L., Gabby K.H. Oligonucleotide probes for HLA-DQA and DQB genes define susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 751–757.
13. Guinup G., Elias A.N. Hypothesis: insulin is responsible for the vascular complications of diabetes. *Med Hypotheses* 1991; 34: 1–6.
14. Abrass C.K., Spicer D., Raugi G.J. Induction of nodular glomerulosclerosis by insulin in rat mesangial cells *in vitro*: studies of collagen. *Kidney Int* 1995; 47: 25–37.