

Nefropatia nadciśnieniowa

— nefrocentryczny punkt widzenia

Hypertensive nephrosclerosis — nephrocentric point of view

Jolanta Małyszko

Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka zmian w obrębie układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim: udaru mózgu, choroby wieńcowej, zawału serca czy niewydolności nerek (druga po cukrzycy przyczyna schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego). Nefropatia nadciśnieniowa (w piśmiennictwie anglosaskim: *hypertensive nephrosclerosis*) jest schorzeniem zazwyczaj związanym z długo trwającym nadciśnieniem. Dodatkowo, poza wartościami ciśnienia tętniczego, także inne czynniki odgrywają istotną rolę, takie jak chociażby 8-krotnie wyższe ryzyko schyłkowej niewydolności nerek u Afroamerykanów z nadciśnieniem, mimo adekwatnej kontroli ciśnienia tętniczego. Należy również podkreślić, że nefropatia nadciśnieniowa jest także istotnie związana z innymi postaciami chorób układu sercowo-naczyniowego. Nerka jest zarówno „sprawcą”, jak i „ofiara” nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie przyczynia się do powstania powikłań nerkowych i progresji przewlekłej choroby nerek. Długo trwające nadciśnienie prowadzi do zmian w nerkach, określanym mianem łagodnego stwardnienia nerek (*nephrosclerosis benigna*). Łagodne stwardnienie nerek w obrazie histopatologicznym charakteryzuje się zmianami naczyniowymi, zmianami w kłębuszku i śródmiąższu. W 2010 roku opisano związek między wariantami

geny *ApoL1* na chromosomie 22 a chorobą nerek u Afroamerykanów.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 190–196

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, kłębuszek nerkowy, czynniki genetyczne

ABSTRACT

Hypertension is one of the most important risk factor for cardiovascular diseases including stroke, coronary artery disease, acute coronary syndrome and chronic kidney disease (the second after diabetic nephropathy cause of end-stage renal failure requiring renal replacement therapy). Hypertensive nephrosclerosis is usually associated with long-term hypertension. Beside blood pressure values, there are other factors involved in its pathogenesis including race. There is an 8-fold higher risk of hypertensive nephrosclerosis in Afro-Americans despite adequate blood pressure control. Hypertensive nephrosclerosis is also related to other cardiovascular diseases. Kidney could both a culprit and a victim of hypertension. Hypertension is responsible for development and progression of chronic kidney disease. Long-term hypertension leads to histopathological changes in the kidney called benign nephrosclerosis. It include changes in vasculature, glomerulus and intersitium. In 2010 a relations between *ApoL1* gene variants on the chromosome 22 and kidney disease in Afro-Americans were described.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 190–196

Key words: hypertension, chronic kidney disease, glomerulus, genetic factors

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
tel.: 85 740 94 64
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka zmian w obrębie układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim: udaru mózgu, choroby wieńcowej, zawału serca czy niewydolności nerek (druga, pod względem częstości, przyczyna po cukrzycy, schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozaścępczego). Według *World Health Organization* (WHO) nadciśnienie tętnicze jest także jedną z czołowych przyczyn zgonów na świecie (w krajach wysoko uprzemysłowionych — pierwszą, zaś w rozwijających się — trzecią po niedożywieniu i paleniu tytoniu). Obecnie choroba ta dotyczy prawie miliard populacji światowej, w tym 37,5% w krajach wysoko uprzemysłowionych i 22% w krajach rozwijających się. W danych szacunkowych jest mowa o 1,5 miliardzie osób z nadciśnieniem tętniczym w 2025 roku. Nefropatia nadciśnieniowa (w piśmiennictwie anglosaskim: *hypertensive nephrosclerosis*) jest schorzeniem zazwyczaj związanym z długo trwającym nadciśnieniem. Dodatkowo, poza wartościami ciśnienia tętniczego, inne czynniki też odgrywają istotną rolę, takie jak chociażby 8-krotnie wyższe ryzyko schyłkowej niewydolności nerek u Afroamerykanów z nadciśnieniem, mimo adekwatnej kontroli ciśnienia tętniczego [1]. Niska masa urodzeniowa również może mieć wpływ na rozwój nadciśnienia. Ostatnie odkrycie związku między dwoma niezależnymi wariantami w genie *ApoL1* na chromosomie 22 i chorobą nerek u Afroamerykanów ukazuje nowy, możliwy mechanizm patogenetyczny ogniskowego szkliwienia kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulo sclerosis*) i nefropatii nadciśnieniowej [2].

Mimo że stwardnienie kłębuszków nerkowych jest jednym z najczęstszych, po nefropatii cukrzycowej, rozpoznanych u osób rozpoczynających leczenie nerkozaścępcze, to progresja choroby jest zwykle powolna. Dlatego u niewielu chorych z nadciśnieniem samoistnym dochodzi do stadium schyłkowej niewydolności nerek. Należy ponadto podkreślić, że nefropatia nadciśnieniowa jest także istotnie związana z innymi postaciami chorób układu sercowo-naczyniowego [3]. Rosario i Wesson [3] zwracają uwagę, że u pacjentów osiągających stadium schyłkowej niewydolności nerek białkomocz (różnego stopnia) jest zjawiskiem powszechnym. Towarzysząca temu mikroalbuminuria wiąże się ściśle ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

W badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) w ciągu 7 lat obserwacji tylko u 0,2% stwierdzono podwojenie stężenia kreatyniny do wartości przekra-

czających 2 mg/dl [4]. W *Hypertension Detection and Follow-Up Program* u 1,3–1,4% osób zaobserwowano wzrost stężenia kreatyniny o ponad 25% przekraczający 2 mg/dl w 5-letniej obserwacji [5]. Natomiast w badaniu retrospektywnym, obejmującym 2125 pacjentów, prawdopodobieństwo osiągnięcia stężenia kreatyniny ponad 2 mg/dl było mniejsze niż 25% w czasie 5 lat. Wieloletnia obserwacja odległa w badaniu MRFIT, której poddano ponad 322 000 mężczyzn, potwierdziła pierwotną hipotezę [6]. Stwierdzono istotną korelację między wartościami ciśnienia tętniczego, mierzonego na początku badania i po 16 latach, a rozwojem schyłkowej niewydolności nerek. Skorygowane ryzyko względne wzrastało z 1,0 dla optymalnego ciśnienia tętniczego (< 120/80 mm Hg), poprzez 1,9 — dla prawidłowego wysokiego, 3,1 — dla łagodnego, 6,0 — dla umiarkowanego i 11,2 — dla ciężkiego nadciśnienia tętniczego. W badaniu MRFIT u osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym (140–159/90–99 mm Hg) tylko u 0,34% rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek po 16 latach [6]. Należy jednak zawsze brać pod uwagę fakt, że liczba osób z nadciśnieniem jest bardzo duża, tak że nawet niewielki odsetek przekłada się na dużą liczebność tej szczególnie zagrożonej grupy. Ponieważ progresja choroby jest powolna, to pacjenci narażeni na rozwój schyłkowej niewydolności nerek mogą pozostać „w ukryciu”. Jednak u niektórych chorych obserwuje się wzrost stężenia kreatyniny i pogorszenie białkomoczu, mimo adekwatnej kontroli nadciśnienia tętniczego.

Nerka jest zarówno „sprawcą”, jak i „ofiara” nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie przyczynia się do powstania powikłań nerkowych i progresji przewlekłej choroby nerek. Długo trwające nadciśnienie prowadzi do zmian w nerkach, określanych mianem łagodnego stwardnienia nerek (*nephrosclerosis benigna*). Mimo oczywistego wpływu wartości ciśnienia tętniczego, również inne czynniki, takie jak na przykład rasa czy czynniki genetyczne, mogą mieć wpływ. U osób rasy czarnej ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest istotnie wyższe niż u osób rasy kaukaskiej, mimo podobnej kontroli ciśnienia tętniczego, co może wynikać, na przykład, z mniejszej liczby nefronów.

Korelacje między nadciśnieniem, z jednej strony, a zmianami w tętnicach, tętniczkach i kłębuszku, z drugiej, są tylko umiarkowane [7, 8]. Przyczyną może być fakt, że wszystkie te pierwotne zmiany mogą występować u osób w podeszłym wieku z prawidłowymi wartościami ciśnie-

nia, a rozpoczynać się we wczesnym okresie życia [7]. W dodatku należy brać pod uwagę fakt, że istnieją dwa rodzaje zmian w tętniczkach i kłębuszkach, prowadzące do dwóch typów stwardnienia. Mieszanka tych dwóch typów zmian osłabia i zaburza potencjalne korelacje z nadciśnieniem. Dodatkowo istnieją wyraźnie zaznaczone różnice w dystrybucji tych zmian w zależności od rasy. Legło to u podstaw hipotezy o wpływie niskiej masy urodzeniowej, częściej stwierdzanej u noworodków rasy czarnej niż kaukaskiej, na powstawanie tych zmian. Łagodnie stwardnienie nerek w obrazie histopatologicznym charakteryzuje się zmianami naczyniowymi, zmianami w kłębuszku i śródmiąższu.

PODŁOŻE NEFROPATII NADCIŚNIENIOWEJ

Zmiany w naczyniach

Zmiany w naczyniach obejmują pogrubienie błony wewnętrznej naczynia i zwężenie światła naczynia zarówno dużych, jak i małych tętnic nerkowych oraz tętniczek (arterioli) kłębuszka nerkowego. Jest to efekt sztywności naczyń oraz szkliwienia tętniczek doprowadzających kłębuszka. Wydaje się, że dwa różne mechanizmy przyczyniają się do powstania tych zmian naczyniowych [9, 10]. W fizjologicznym procesie starzenia się obserwuje się postępujący rozpad włókien elastycznych w aorcii i dużych tętnicach, objawiający się wzrostem szybkości fali tętna, wzrostem ciśnienia tętna i zmianą charakteru przepływu krwi na bardziej pulsacyjny w dalszych częściach drzewa tętniczego [11, 12]. W miąższu nerki, zaopatrywanym przez tętnice i tętniczki, dodatkowo — jako integralna część procesu starzenia się — pojawia się postępujące zgrubienie części wewnętrznej naczyń. W skład tego zgrubienia wchodzi włókna kolagenowe i elastyczne oraz miofibroblasty, które przywędrowały ze środkowej części naczynia. Jednocześnie środkowa część naczynia ulega osłabieniu i scieńczeniu. Dodatkowo te miofibroblasty układają się wzdłuż naczynia, a nie — jak w warstwie środkowej — wokół naczynia, co sprzyja usztywnieniu go. Biorąc pod uwagę fakt bardziej pulsacyjnego przepływu w tętniczkach łukowatych, międzyplacikowych i doprowadzających w procesie starzenia się, zmiany te są bardziej zaznaczone w nadciśnieniu tętniczym. Cirillo i wsp. [13] potwierdzili ten fenomen, wykazując, że izolowane nadciśnienie skurczowe, przebiegające ze wzrostem ciśnienia tętna, jest związane z mikroalbuminurią. Świadczy to o tym, że wzrost ciśnienia tętniczego prowadzi do wzrostu ciśnienia w kłębuszku i w konsekwencji prowadzi do szkliwienia kłębuszka (*glomerulosclerosis*).

Zatem, przerost elementów naczyniowych, w odpowiedzi na długotrwałe podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, prowadzi do przerostu warstwy środkowej i pogrubienia warstwy wewnętrznej przez przerost fibroblastów. To, w konsekwencji, powoduje zwężenie światła naczynia. Ta reakcja na początku jest próbą adaptacji do podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Ma zapobiec przenoszeniu się tych wysokich wartości ciśnienia na tętniczki i naczynia włosowate kłębuszka nerkowego.

Za szczególną cechę nefropatii nadciśnieniowej uważano szkliwienie tętniczek doprowadzających oraz zmiany o typie *arteriosclerosis* w tętniczkach doprowadzających. Zmiany te są również typowe w procesie starzenia się, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego [7, 14, 15]. Odkładanie się substancji hialinopodobnych (składowe osocza, takie jak np. składowa C3b dopełniacza) w uszkodzonej, a przez to bardziej przepuszczalnej ścianie naczyniowej powoduje jej zgrubienie, zwężenie światła i zatarcie szczegółów budowy histologicznej. Złogi szkliste są znajdowane w miejscach zaniku czy ubytku mięśniówki gładkiej naczyń. Dzieje się tak w wyniku nadmiernego napięcia ściany naczyniowej i zwiększenia przepuszczalności śródbłonka, co pozwala na nadmierne przenikanie składników osocza [14, 15]. Hill i wsp. [14] w swoich badaniach wykazali, że złogi szkliste są najpierw odkładane raczej w rozszerzonych niż zwężonych tętniczkach, z powodu towarzyszącego zaniku mięśniówki gładkiej. Zatem, światło tych naczyń jest większe niż tętniczek bez złogów szklistych. Ponadto kłębuszki zaopatrywane przez te naczynia są raczej hipertroficzne niż niedokrwiennie. Mają zwiększone pętle naczyniowe i poszerzone naczynia włosowate, prowadzące do zmian o typie FSGS. Niedokrwiennie kłębuszki są zaopatrywane przez tętniczki o wąskim świetle bez złogów szklistych [14]. Stwardnienie kłębuszka nerkowego odzwierciedla uszkodzenie niedokrwiennie kłębuszka i prowadzi do utraty nefronów.

Zmiany w kłębuszku

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym w badaniu histopatologicznym można stwierdzić zarówno prawidłowe, jak i niedokrwiennie czy hipertroficzne kłębuszki. Kłębuszki mogą wykazywać zarówno ogniskowe całkowite (obejmujące cały kłębuszek), jak i ogniskowe segmentalne stwardnienie (tylko część kłębuszka). Z jednej strony, niedokrwienny kłębuszek ma w różnym stopniu zapadnięte naczynia włosowate oraz wciągniętą pętlę naczyniową do torebki Bowmana i jest wypełniony masami kolagenopodobnymi. W konsekwencji prowadzi to do szkliwienia/

/włóknienia kłębuszka i — gdy zajęty jest cały kłębuszek — do opisywanej zmiany histologicznej o typie *obsolescent* (zmartwiająca) [16]. Ten typ zmian jest istotnie częściej spotykany u Afroamerykanów niż u osób rasy kaukaskiej i może odpowiadać za większą częstość występowania nefropatii nadciśnieniowej u osób rasy czarnej. Jedna trzecia chorych dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek w Stanach Zjednoczonych to Afroamerykanie. Z drugiej strony, kłębuszki hipertroficzne mają większe pętle naczyniowe, poszerzone naczynia włosowate, manifestujące się ewentualnie jako FSGS. Towarzyszą temu zmiany opisywane jako zrosty torebkowe, odcinkowe blizny i szkliwienie. Kiedy kłębuszek zeszkliwieje/zwłóknieje, histologicznie wykazuje zmiany o typie *solidified* (zestalające), w którym pętla naczyniowa przylega obwodowo do torebki Bowmana, zostawiając niewiele lub w ogóle nie zostawiając miejsca w przestrzeni Bowmana [16]. Ogniskowe segmentalne (odcinkowe) stwardnienie zazwyczaj wiąże się z przerostem kłębuszka, które jest prawdopodobnie mechanizmem kompensacyjnym w stosunku do utraty nefronów. Jednak połączenie przerostu i wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego w tych kłębuszkach stopniowo prowadzi do ich stwardnienia na drodze hemodynamicznej.

Zmieniona hemodynamika może także wynikać z nieprawidłowego metabolizmu tlenu azotu. Znaczenie hemodynamiki w połączeniu z przerostem kłębuszka wynika z poniższych obserwacji. U nieleczonych chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym początkowo zwiększony klirens kreatyniny (odzwierciedlający hiperfiltrację) był związany z późniejszym wzrostem stężenia kreatyniny i wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz pojawieniem się mikroalbuminurii. U osób rasy czarnej niedożywienie matki w okresie ciąży (szczególnie II trymestr), prowadzące do niskiej masy urodzeniowej noworodka, także u niego upośledza rozwój nerek oraz powoduje zmniejszoną liczbę nefronów i może się przyczyniać do kompensacyjnego przerostu kłębuszków w pozostałych nefronach, a w konsekwencji — do stwardnienia kłębuszków [17].

U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym 75% kłębuszków niedokrwiennych jest zaopatrywanych przez „prawidłowe” tętniczki, bez złożeń szklistych, natomiast w kłębuszkach hipertroficznyc/FSGS jest odwrotnie — do 90% kłębuszków krew dostarczają tętniczki ze złoгами szklistymi. Ta proporcja zostaje zachwiana w zaawansowanym nadciśnieniu, w którym aż w 80% tętniczek doprowadzających stwierdza się złoże szkliste. Ta kombinacja

poszerzonych tętniczek doprowadzających ze złoгами szklistymi zaopatrujących kłębuszki z rozdętymi pętlami naczyniowymi i poszerzonymi naczyniami włosowatymi może być przyczyną utraty autoregulacji w tych kłębuszkach. Utratę autoregulacji w kłębuszkach wykazano na modelach zwierzęcych 5/6 nefrektomii, cukrzycy indukowanej streptozotocyną, nadciśnienia indukowanego deoksykortykosteronem czy u spontanicznie hipertensyjnych szczurów [18–23]. W wybranych szczepach szczurów z upośledzoną autoregulacją (*fawn-hooded rats*, *Brown Norway rats*, *Dahl salt-sensitive rats*), pod wpływem odpowiednich bodźców, powstają zmiany w kłębuszku indukowane hiperfiltracją, prowadzące do uszkodzenia nerek [23–25]. Utrata autoregulacji objawia się poszerzeniem tętniczki doprowadzającej i hiperperfuzją kłębuszka [26–27]. Podobne obserwacje poczyniono u pacjentów z cukrzycą i białkomoczem [28], z białkomoczem [29], u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym, ale nie u osób rasy kaukaskiej [30] oraz u osób z nadciśnieniem ciężkim, ale nie umiarkowanym [31]. Hill i wsp. [15] próbowali odpowiedzieć na pytanie, czy utrata regulacji przyczynia się do progresji nefropatii nadciśnieniowej. Wykazali oni, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym hipertroficzne/FSGS kłębuszki stanowią 75% funkcjonujących kłębuszków, natomiast niedokrwiennie — tylko 11,2%. W dodatku 58,8% kłębuszków miało zmiany o typie zestalających (*solidified*), zaś 42,2% było zmartwiających (*obsolescent*), afunkcjonalnych z powodu niedokrwienia. Ta różnica między funkcjonującymi niedokrwiennymi kłębuszkami (11,2%) a afunkcjonalnymi (*obsolescent*) sugeruje, że kłębuszki niedokrwiennie „umierają” wcześniej niż hipertroficzne. U osób rasy czarnej zaobserwowano podobny odsetek kłębuszków zestalających, natomiast u osób rasy kaukaskiej istotnie większy odsetek kłębuszków o typie zmartwiających. Zatem utrata autoregulacji tylko częściowo odpowiada za progresję nefropatii nadciśnieniowej, a oba typy zmian muszą byćbrane pod uwagę w rozważaniu postępu przewlekłej choroby nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Zmiany w śródmiąszu

Zmiany w śródmiąszu mogą towarzyszyć zmianom w naczyniach i kłębuszkach, i zazwyczaj obejmują atrofię cewek nerkowych oraz przewlekłe zapalenie śródmiąszowe nerek. Zmiany w śródmiąszu są częściowo wynikiem aktywnego procesu immunologicznego powstałego w wyniku niedokrwiennego uszkodzenia z następową ekspresją antygenów na powierzchni nabłonka cewek nerkowych. Stwardnienie kłębuszków nerkowych występu-

je także jako element procesu starzenia organizmu, ale istotnie częściej u osób z nadciśnieniem tętniczym, w szczególności rasy czarnej, u chorych z istotnie podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego i osób z przewlekłą chorobą nerek, w tym istotnie częściej u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Praktycznie już 30 lat temu Bohle i wsp. [32] po raz pierwszy powiązali zanik cewek nerkowych oraz włóknienie śródmiąższowe z zanikiem kapilar okołocewkowych. Prawie 20 lat później Fine i wsp. [33] wykazali, że długotrwałe niedotlenienie prowadzi do przewlekłego niedokrwiennego uszkodzenia w śródmiąższu i staje się końcową wspólną drogą uszkodzenia nerek. Zmiany w śródmiąższu mogą mieć trojaki charakter: 1) mogą być wynikiem niedokrwiennego uszkodzenia komórek w wyniku uszkodzenia kapilar okołocewkowych lub zmniejszonego przepływu w nich; 2) uszkodzenia nabłonka cewek prowadzącego w konsekwencji do zmian w śródmiąższu w wyniku białkomoczu oraz 3) odwrócenia filtracji moczu w zmianach o typie FSGS do przestrzeni okołokłębuszkowej i śródmiąższu okołocewkowego [34, 35]. Wydaje się zatem, że pierwotnym mechanizmem zmian w śródmiąższu w nefropatii nadciśnieniowej jest uszkodzenie niedokrwienne, a następnie dołącza się uszkodzenie wywołane białkomoczem. Komórki cewek nerkowych w warunkach niedotlenienia ulegają przemianie do miofibroblastów, zaś w fibroblastach nasila się tworzenie włókien [36]. Powoduje to zwiększenie odległości między pozostałymi kapilarami okołocewkowymi a cewkami odżywianymi przez te naczynia. Sporo komórek cewek ulega apoptozie. Dodatkowo niedotlenienie powoduje uwolnienie mediatorów, w tym HIF, odpowiedzialnych między innymi za rekrutację makrofagów w miejscu uszkodzenia [37]. Jak wykazano na modelu zwierzęcym, napływ makrofagów koreluje z ekspresją MCP-1 (*monocyte attractant protein 1*) i osteopontyny [38, 39]. Dodatkowo w miejscu gromadzenia monocytów/makrofagów wzrasta ekspresja transformującego czynnika wzrostu β (*TGF- β , transforming growth factor β*) odpowiedzialnego za przekształcania komórek nabłonkowych w mezenchymalne, potęgowanie apoptozy komórek nabłonka i wzrost syntezy macierzy pozakomórkowej [40–42].

Czynniki genetyczne

W 2010 roku opisano związek między wariantami genu *ApoL1* na chromosomie 22 a chorobą nerek u Afroamerykanów [2]. Marcantoni i wsp. [16] porównali zmiany histopatologiczne w nerkach u mieszkańców Stanów Zjednoczonych rasy czarnej i kaukaskiej z cechami histologicz-

mi nefropatii nadciśnieniowej. W osób rasy czarnej częściej obserwowano zmiany w kłębuszkach o typie zestalającym (*solidified*), zaś u osób rasy kaukaskiej — zmiany o typie zmartwiającym (*obsolescent*) i stwardnienie kłębuszków nerkowych ze złogami kolagenu. Afroamerykanie byli młodszy, z podobnymi wartościami średniego ciśnienia tętniczego oraz z bardziej zaznaczonymi zmianami o typie *arteriosclerosis* niż osoby rasy kaukaskiej. Marcantoni i wsp. [16] stwierdzili, że u Afroamerykanów pierwotne zmiany w przypadku nefropatii nadciśnieniowej mają swój początek w nerce, natomiast u osób rasy kaukaskiej to nadciśnienie zapoczątkowuje zmiany nerkowe. Leczenie choroby naczyń u osób rasy kaukaskiej, poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, wyraźnie to sugeruje. Dodatkowo, u Afroamerykanów z nadciśnieniem i przewlekłą chorobą nerek często występuje progresja do schyłkowej niewydolności nerek i konieczne są dializy, zaś osoby rasy kaukaskiej cechuje wyższe ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych niż progresji do schyłkowej niewydolności nerek [43]. U Afroamerykanów zatem mniejsze jest nasilenie ogólnoustrojowej miażdżycy, a co za tym idzie — lepsze jest przeżycie tych pacjentów w okresie dializ [44]. Te obserwacje doprowadziły do poszukiwania przyczyn różnic etnicznych i zmian nerkowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Zidentyfikowano związek między genem kodującym ciężki łańcuch miozyny niewystępującej w mięśniach na chromosomie 9 (*MYH9*) a idiopatycznym i wtórnym FSGS. W dodatku ten gen był istotnie związany z występowaniem schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego u Afroamerykanów, jak również nefropatii występującej w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIVAN, *human immunodeficiency virus-associated nephropathy*) [45, 46]. W badaniu *The Family Investigation in Nephropathy and Diabetes* (FIND) potwierdzono, że u 70% Afroamerykanów bez cukrzycy obecność tego genu była odpowiedzialna za wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek [47]. Gen *MYH9* koduje miozynę niewystępującą w mięśniach klasy II, izoformę IIA [48]. Ta izoforma znajduje się w na płytках krwi, a wraz z izoformą IIb — w tkance nerkowej [49]. Izofорма IIA występuje przede wszystkim w kłębuszkach (w podocytach i komórkach mezangialnych) [50]. W podocytach izoforma ta znajduje się przede wszystkim w wyrostkach stopowatych jako ciągła wąska warstwa tuż pod błoną [51]. Bierze ona udział w kurczu komórek, migracji, fagocytozie, organizacji włókien aktyny pod wpływem napięcia, utrzymaniu kształtu i ładunku komórek, kontak-

tu międzykomórkowego, miejscowego przylegania oraz wewnątrzkomórkowego ruch organelli [52, 53]. Mutacje tego genu powodują u heterozygot szerokie spektrum schorzeń, włączając w to: idiopatyczne FSGS, ogniskowe całkowite szkliwienie kłębuszków nerkowych (*focal global glomerulosclerosis*), poprzednio nazywane nefropatią nadciśnieniową, FSGS — wariant zapadający się (*collapsing FSGS* w przebiegu HIVAN i nefropatii C1q), zespół Fehnera, zespół Sebastiana, autosomalne dominujące makrotrombocytopenie (zespoły podobne do zespołu May-Hegglin), niektóre podtypy schizofrenii, wrodzony rozszczep wargi/lub podniebienia [54]. Choroba nerek w tych zespołach objawia się pod postacią krwinkomoczu, białkomoczu, postępującej przewlekłej choroby nerek do schyłkowego okresu w 5. dekadzie życia, choć opisano także szybszy przebieg już w dzieciństwie [55]. Histologiczne zmiany obejmują rozplam macierzy mezangium, proliferację komórek mezangium, zlanie się wyrostków stopowatych podocytów, pogrubienie błony podstawnej ściany kapilar i jej koszykowe utkanie [55], co prowadzi do całkowitego stwardnienia kłębuszka. Miozyna IIa jest białkiem składowym cytoszkieletu podocyta [51]. Jej zaburzona funkcja może prowadzić do: nieprawidłowości tego cytoszkieletu, nieprawidłowego oddziaływania z aktywną, niemożności przeciwdziałania ciśnieniu hydraulicznemu i utrzymania integralności naczyń włosowatych, cofnięcia wyrostków stopowatych, ilościowego zmniejszenia syntezy kolagenu typu IV w błonie podstawnej i w konsekwencji — szkliwienia kłębuszka. Ponadto miozyna II jest niezbędna do nagromadzenia E-kadheryny w miejscu styku komórek, a utrata kadheryny jest odpowiedzialna za przemiany epithelialno-mezenchymalne [56], co może leżeć u podłoża rozwoju glomerulopatii [57]. Dodatkowo napływ płytek do kłębuszka (nieprawidłowa funkcja płytek i wielkość występują w różnych polimorfizmach *MYH9*) może powodować niedokrwienie oraz uwalnianie TGF- β i płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), co potęguje zmiany w kłębuszku [58–60].

ROZPOZNIANIE

U pacjentów ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych zwykle stwierdza się długi wywiad nadciśnienia tętniczego, wolno postępujący wzrost stężenia mocznika i kreatyniny oraz niewielki białkomocz. Dość wczesnym objawem w stwardnieniu kłębuszków nerkowych jest hiperurykemia (niezależnie od leczenia moczopędnego), która odzwierciedla zmniejszenie przepływu krwi przez nerkę w wyniku zmian naczyniowych. W osadzie moczu zazwy-

czaj stwierdza się parę wałeczków szklistych. Nie obserwuje się aktywnego osadu moczu (erytrocyty, wałeczki ziarniste, białko). Białkomocz jest zazwyczaj niewielki i nie przekracza 1 g/dobę. Może być on wynikiem kompensacyjnego przerostu mniej uszkodzonych kłębuszków z wysokim ciśnieniem wewnątrz-kłębuszkowym. Nefropatię nadciśnieniową zwykle rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, gdyż biopsja nerkowa jest rzadko wykonywana. Pacjentów cechuje zazwyczaj długi wywiad nadciśnienia tętniczego, z towarzyszącą retinopatią nadciśnieniową, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, względnie prawidłowym osadem moczu oraz nerkami o zmniejszonym wymiarach. Chorzy ci charakteryzują się ponadto powolnym postępem przewlekłej choroby nerek. Być może w przyszłości podstawą rozpoznania będzie ocena wariantów genu *ApoL1* na chromosomie 22.

Z klinicznego punktu widzenia nadciśnienie tętnicze wyprzedza pojawienie się białkomoczu czy przewlekłej choroby nerek, przy braku innych przyczyn chorób nerek. W przypadkach wątpliwych można rozważyć biopsję nerki. Należy także pamiętać, że obustronne zwężenie tętnic nerkowych może przebiegać podobnie do nefropatii nadciśnieniowej, ale jest potencjalnie odwracalne. W diagnostyce różnicowej trzeba wziąć pod uwagę fakt, że u tych chorych częściej występują ciężkie lub odporne nadciśnienie, nagły wzrost ciśnienia przy poprzednio stabilnych wartościach oraz nagłe pogorszenie funkcji nerek po wprowadzeniu do leczenia inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) czy antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blockers*).

Dotychczas nie jest znana odpowiedź na pytanie, dlaczego niektórzy są bardziej podatni na postępujące uszkodzenie nerek. Czy jest to wpływ genetyki czy współistnienia pierwotnej choroby nerek zaostrej przez nadciśnienie tętnicze? Pacjenci z nadciśnieniem, u których progresja choroby doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek, rokuje gorzej niż osoby z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek.

PIŚMIENNICTWO

1. Toto R.B. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int.* 2003; 64: 2331–2341.
2. Genovese G., Friedman D.J., Ross M.D. i wsp. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329: 841–845.
3. Rosario R.F., Wesson D.E. Primary hypertension and nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 130–134.
4. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. i wsp. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 13–18.
5. Freedman B.I., Iskandar S.S., Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 207–221.

6. Madhavan S., Stockwell D., Cohen H., Alderman M.H. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345: 749–751.
7. Tracy R.E. Blood pressure related separately to parenchymal fibrosis and vasculopathy of the kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20: 124–131.
8. Tracy R.E. Age trends of renal arteriolar hyalinization explored with the aid of serial sections. *Nephron. Clin. Pract.* 2007; 105: c171–c177.
9. Harvey J.M., Howie A.J., Lee S.J. i wsp. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992; 340: 1435–1436.
10. Tracy R.E., Malcom G.T., Oalman M.C. i wsp. Renal microvascular features of hypertension in Japan, Guatemala, and the United States. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1992; 116: 50–55.
11. O'Rourke M.F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–204.
12. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1–13.
13. Cirillo M., Stellato D., Laurenzi M. i wsp. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group. *Kidney Int.* 2000; 58: 1211–1218.
14. Hill G.S., Heudes D., Bariety J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int.* 2003; 63: 1027–1036.
15. Hill G.S., Heudes D., Jacquot C. i wsp. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int.* 2006; 69: 823–831.
16. Marcantoni C., Ma L.J., Federspiel C., Fogo A.B. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int.* 2002; 62: 172–180.
17. Regina S., Lucas R., Miraglia S.M. i wsp. Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 467–476.
18. Griffin K.A., Bidani A.K. Hypertensive renal damage: insights from animal models and clinical relevance. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 145–153.
19. Hayashi K., Epstein M., Loutzenhiser R., Forster H. Impaired myogenic responsiveness of the afferent arteriole in streptozotocin-induced diabetic rats: role of eicosanoid derangements. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1578–1586.
20. Imig J.D., Passmore J.C., Anderson G.L., Jimenez A.E. Chloride alters renal blood flow autoregulation in deoxycorticosterone-treated rats. *J. Lab. Clin. Med.* 1993; 121: 608–613.
21. Hayashi K., Epstein M., Saruta T. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14: 1387–1401.
22. van Dokkum R.P., Sun C.W., Provoost A.P. i wsp. Altered renal hemodynamics and impaired myogenic responses in the fawn-hooded rat. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: R855–R863.
23. van Rodijnen W.F., van Lambalgen T.A., Tangelder G.J. i wsp. Reduced reactivity of renal microvessels to pressure and angiotensin II in fawn-hooded rats. *Hypertension* 2002; 39: 111–115.
24. Wang X., Ajikobi D.O., Salevsky F.C., Cupples W.A. Impaired myogenic autoregulation in kidneys of Brown Norway rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000; 278: F962–F969.
25. Takenaka T., Forster H., De M.A., Epstein M. Impaired myogenic responsiveness of renal microvessels in Dahl salt-sensitive rats. *Circ. Res.* 1992; 71: 471–480.
26. Kimura K., Tojo A., Nanba S. i wsp. Morphometric analysis of arteriolar diameters in experimental nephropathies: application of microvascular casts. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1990; 417: 319–323.
27. Iversen B.M., Amann K., Kvam F.I. i wsp. Increased glomerular capillary pressure and size mediate glomerulosclerosis in SHR juxtamedullary cortex. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: F365–F373.
28. Christensen P.K., Hansen H.P., Parving H.H. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive noninsulin dependent diabetic patients. *Kidney Int.* 1997; 52: 1369–1374.
29. Christensen P.K., Hommel E.E., Clausen P. i wsp. Impaired autoregulation of the glomerular filtration rate in patients with nondiabetic nephropathies. *Kidney Int.* 1999; 56: 1517–1523.
30. Kotchen T.A., Piering A.W., Cowley A.W. i wsp. Glomerular hyperfiltration in hypertensive African Americans. *Hypertension* 2000; 35: 822–826.
31. Almeida J.B., Saragoga M.A., Tavares A. i wsp. Severe hypertension induces disturbances of renal autoregulation. *Hypertension* 1992; 19: II279–II283.
32. Bohle A., von Gise H., Kensen-Haen S., Stark-Jakob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli: functional interpretation of morphologic findings. *Klin. Wochenschr.* 1981; 59: 1043–1051.
33. Fine L.G., Orphanides C., Norman J.T. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int. Suppl.* 1998; 65: S74–S78.
34. Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13: 31–37.
35. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis lesions from rat models. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (supl. 6): vi39–vi44.
36. Norman J.T., Fine L.G. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 989–996.
37. Murdoch C., Muthana M., Lewis C.E. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J. Immunol.* 2005; 175: 6257–6263.
38. Xie Q.Y., Sun M., Yang T.L., Sun Z.L. Losartan reduces monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of 2K1C hypertensive rats. *Int. J. Cardiol.* 2006; 110: 60–66.
39. Gauer S., Hartner A., Hauser I.A. i wsp. Differential regulation of osteopontin expression in the clipped and nonclipped kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 214–222.
40. Zeisberg M., Hanai J., Sugimoto H. i wsp. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.* 2003; 9: 964–968.
41. Dai C., Yang J., Liu Y. Transforming growth factor-beta 1 potentiates renal tubular epithelial cell death by a mechanism independent of Smad signaling. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 12 537–12 545.
42. Yu L., Border W.A., Huang Y., Noble N.A. TGF-beta isoforms in renal fibrogenesis. *Kidney Int.* 2003; 64: 844–856.
43. Walker W.G., Neaton J.D., Cutler J.A. i wsp. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *J. Am. Med. Assoc.* 1992; 268: 3085–3091.
44. Kovesdy C.P., Anderson J.E., Derose S.F., Kalantar-Zadeh K. Outcomes associated with race in males with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 973–978.
45. Freedman B.I., Sedor J.R. Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 2047–2051.
46. Freedman B.I., Hicks P.J., Bostrom M.A. i wsp. Polymorphisms in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int.* 2009; 75: 736–745.
47. Kao W.H., Klag M.J., Meoni L.A. i wsp. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat. Genet.* 2008; 40: 1185–1192.
48. d'Apolito M., Guarnieri V., Boncristiano M. i wsp. Cloning of the murine non-muscle myosin heavy chain IIA gene ortholog of human MYH9 responsible for May-Hegglin, Sebastian, Fechtner, and Epstein syndromes. *Gene* 2002; 286: 215–222.
49. Sellers J.R. Myosins: a diverse superfamily. *Biochim. Biophys. Acta* 2000; 1496: 3–22.
50. Marini M., Bruschi M., Pecci A. i wsp. Nonmuscle myosin heavy chain IIA and IIB interact and co-localize in living cells: relevance for MYH9-related disease. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 17: 729–736.
51. Arrondel C., Vodovar N., Knebelmann B. i wsp. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 65–74.
52. Berg J.S., Powell B.C., Cheney R.E. A millennial myosin census. *Mol. Biol. Cell* 2001; 12: 780–794.
53. Even-Ram S., Doyle A.D., Conti M.A. i wsp. Myosin IIA regulates cell motility and actomyosin-microtubule crosstalk. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9: 299–309.
54. Seri M., Pecci A., Di B.F. i wsp. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 203–215.
55. Moxey-Mims M.M., Young G., Silverman A. i wsp. End-stage renal disease in two pediatric patients with Fechtner syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 782–786.
56. Choi J., Park S.Y., Joo C.K. Transforming growth factor-beta 1 represses E-cadherin production via slug expression in lens epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48: 2708–2718.
57. Bariety J., Hill G.S., Mandet C. i wsp. Glomerular epithelial-mesenchymal transdifferentiation in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1777–1784.
58. Althaus K., Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009; 35: 189–203.
59. Stouffer G.A., Owens G.K. TGF-beta promotes proliferation of cultured SMC via both PDGF-AA-dependent and PDGF-AA-independent mechanisms. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2048–2055.
60. Border W.A., Okuda S., Languino L.R. i wsp. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1. *Nature* 1990; 346: 371–374.