

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Клиника нефрологии им. Е.М. Тареева

# **Злокачественная артериальная гипертензия и ТМА: что первично?**

Профессор Н.Л. Козловская

VI Научно-практическая конференция РДО Сибирского  
федерального округа  
Новосибирск, 22-23 сентября 2017г.

**Больной 33 лет, ИМТ – 25,8 кг/м<sup>2</sup>**

С 16 лет беспокоили головные боли, АД при этом не выше 130/80 мм Нг  
Заболел остро в сентябре 2015 года, вскоре после перенесенной ОРВИ

- слабость
- выраженная одышка

**АД 280/160 мм. рт. ст.**

**Диагноз: злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ):**

Госпитализирован в кардиологический стационар

- ✓ Поражение почек (ОПП: креатинин – 5,6 мг/дл, рСКФ – 12,7 мл/мин)
- ✓ Поражение сердца (острая левожелудочковая недостаточность – ФВ 35%, выраженная концентрическая ГЛЖ: МЖП 17 мм, ЗСЛЖ 20 мм)
- ✓ ОАК: *Hb 148 г/л, тромбоциты – 381 тыс/мкл, СОЭ 15 мм/час*
- ✓ Б/х: *ЛДГ – 364 ед/л, общ.белок 72,9 г/л, мочева к-та 703 мкмоль/л, АЛТ, АСТ – норма, холестерин 5,1 ммоль/л, К 5,3 мэкв/л. На 139 мэкв/л*
- ✓ ОАМ: *белок 0,18 г/л, мочево осадок – «пустой», СПУ-0,2 г/сут*
- ✓ *Отрицательные тесты на системные заболевания: СКВ АФС, АНЦА- васкулит. Исключена реноваскулярная АГ (УЗДГ, МРТ)*
- ✓ **Ренин - 41,7 мг/мл/час (0,06-4,69), Альдостерон 369 (25-315) пмоль/л**  
Норметанефрин 94 пг/мл (0-200), Метанефрин 46 пг/мл (0-120).

**НЕФРОБИПСИЯ**



Биопсия почки: Препарат для световой микроскопии представлен маленьким фрагментом почечной ткани, содержит 3 клубочка, один из которых полностью склерозирован. Еще в одном клубочке **отмечается ишемия капиллярных петель**. Оставшийся клубочек выглядит малоизмененным. Пролиферативных изменений нет. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, распространенность которых трудно оценить из-за небольшого размера препарата (около 20% площади паренхимы). Неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. **Артериолы и артерии малого калибра – просвет сосудов резко сужен вплоть до полной окклюзии за счет мукоидного набухания и склероза интимы.** Иммунофлюоресценция: депозитов иммунореактантов не выявлено. **Заключение:** Гипертонический нефроангиосклероз с элементами тромботической микроангиопатии.

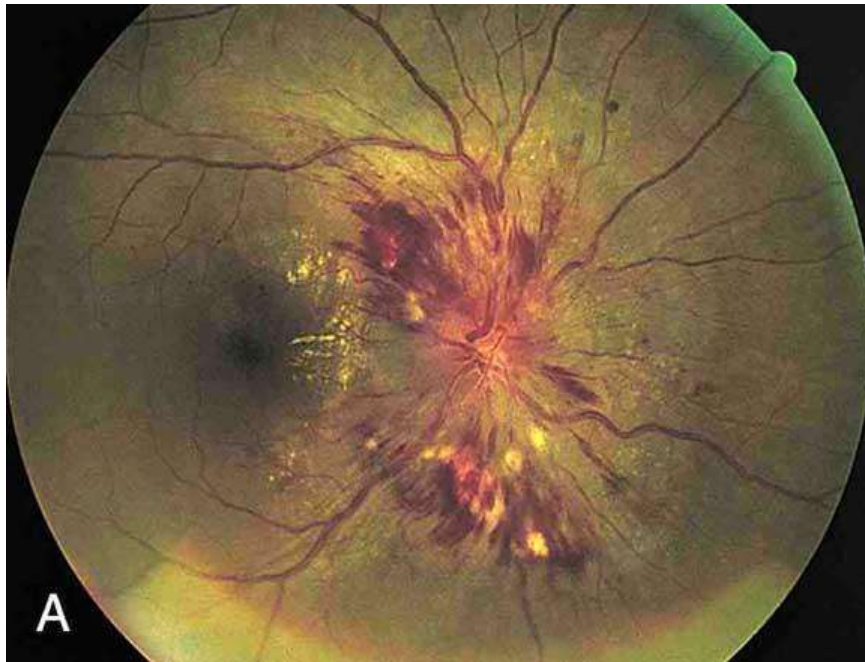
**Клинический диагноз: Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией.  
ХБП 3Б ст.**

# Злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ)

- Ургентное жизнеугрожающее состояние, характеризующееся синдромом тяжелой артериальной гипертензии со стойким повышением диастолического артериального давления, в подавляющем большинстве случаев достигающего 140 мм. рт. ст. и более. Отличительной особенностью ЗАГ является тяжелое поражение эндотелия сосудов органов-мишеней, особенно часто проявляющееся на глазном дне отеком диска зрительного нерва (ДЗН), ватообразными экссудатами и ретинальными кровоизлияниями

*2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension  
The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*

# Картина глазного дна, характерная для ЗАГ



Отек диска зрительного нерва (ДЗН). Края диска нечеткие, расплывчатые



Гипертензивная ретинопатия, представленная 3 характерными чертами: ватообразными экссудатами, ретинальными кровоизлияниями, отеком ДЗН с нечеткими контурами



**Франц Фольгард  
(1872—1950),  
клиницист**



**Теодор Фар  
(1877-1945),  
патолог**



*В 1914 г. Ф. Фольгард и Т. Фар впервые описали клинко-морфологическую картину нефропатии, развивающейся при злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ). Преимущественное поражение стенки сосудов МЦР почек при отсутствии признаков воспалительного поражения клубочков привело ученых к предположению об особом варианте нефропатии. Они отнесли нефропатию, ассоциированную с ЗАГ, к особой группе почечных болезней, назвав их «артериосклеротическими». Впоследствии появился патологоанатомический термин «артериолонекротический (злокачественный) нефросклероз Фара»*

# Причины злокачественной АГ

| Известная причина гипертонии (n=446)   | n (%)      |
|--|------------|
| Эссенциальная гипертензия (ГБ)   | 242 (54.3) |
| Хроническая почечная недостаточность без признаков основного заболевания почек | 104 (23.3) |
| Пиелонефрит  | 48 (10.8)  |
| Гломерулонефрит <sub>а</sub>   | 17 (3.8)   |
| Стеноз почечной артерии  | 16 (3.6)   |
| Первичный альдостеронизм   | 4 (0.9)    |
| Феохромоцитома   | 4 (0.9)    |
| Рак почки <sub>а</sub>   | 3 (0.7)    |
| Поликистозная болезнь почек <sub>а</sub>                                       | 3 (0.7)    |
| Узелковый полиартериит и СКВ <sub>а</sub>                                      | 3 (0.7)    |
| Системная склеродермия <sub>а</sub>  | 1 (0.2)    |
| Первичный гиперпаратиреоз  | 1 (0.2)    |

В 55-60% случаев ЗАГ развивается de novo, в отсутствие анамнеза АГ

# Эпидемиология ЗАГ (данные Бирмингемского регистра)

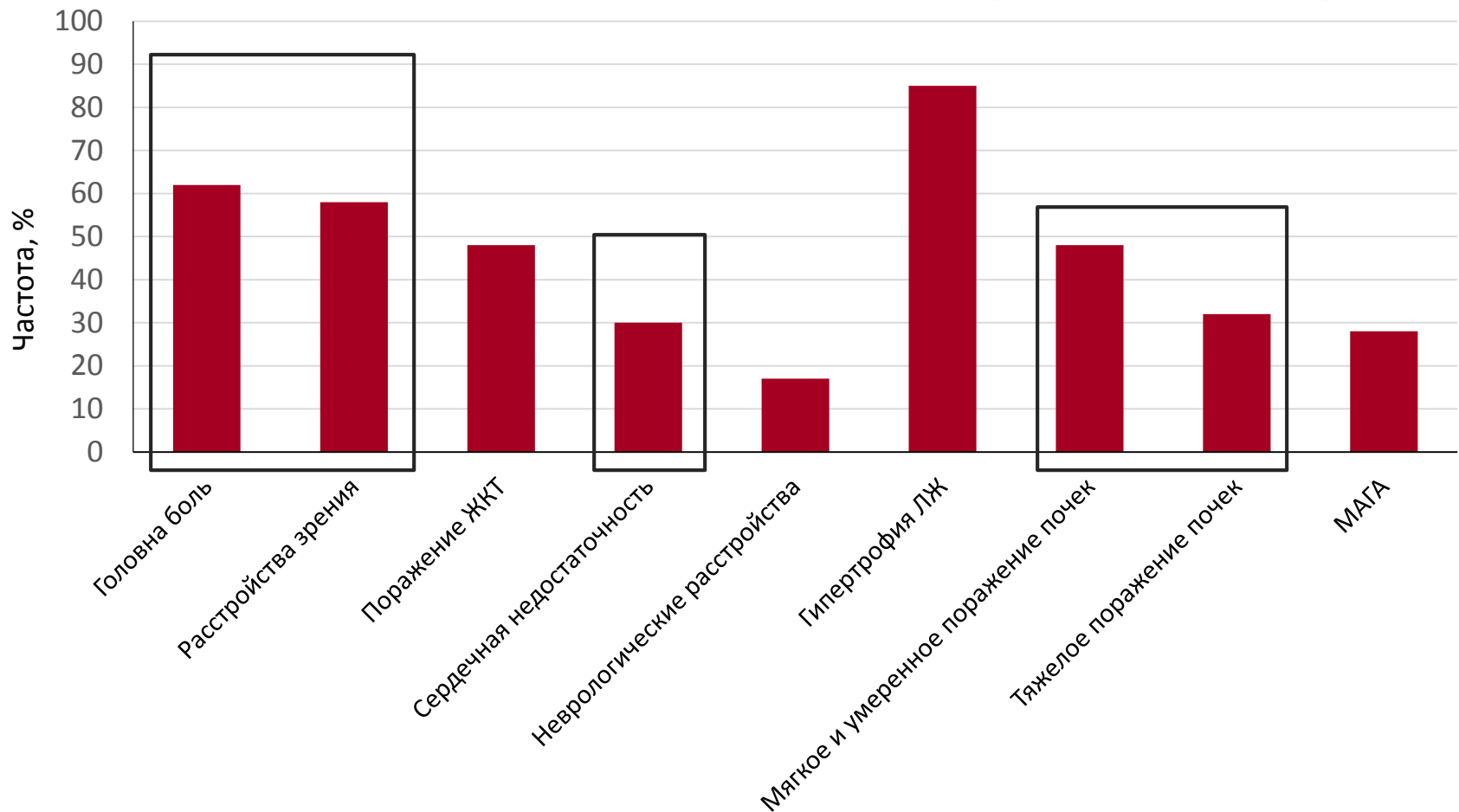
- ЗАГ регистрируется менее чем у 1% больных с эссенциальной АГ
- Заболеваемость ЗАГ в европейской популяции 2-3случая /100 тыс./год
- Заболеваемость в афро-карибской популяции 7,3случая/100тыс./год
- В последние 30 - 40 лет распространенность ЗАГ остается стабильной
- Заболевание чаще встречается у мужчин: 65,5% vs 34,5%
- Начиная с 2007г. диагноз первичной ЗАГ стал устанавливаться чаще
- Ежегодное число госпитализаций по поводу ЗАГ в течение последних 10 лет составляет 2700



# Основные механизмы развития злокачественной АГ



# Симптомы манифестации и органичные поражения при ЗАГ



# Клинические проявления злокачественной АГ

**Сердце:**

- ГЛЖ
- Диастолическая дисфункция миокарда

**Гипертоническая ретинопатия:**

- Линейные ретинальные кровоизлияния
- Экссудативные фокусы с/без отёка ДЗН

**Головной мозг:**

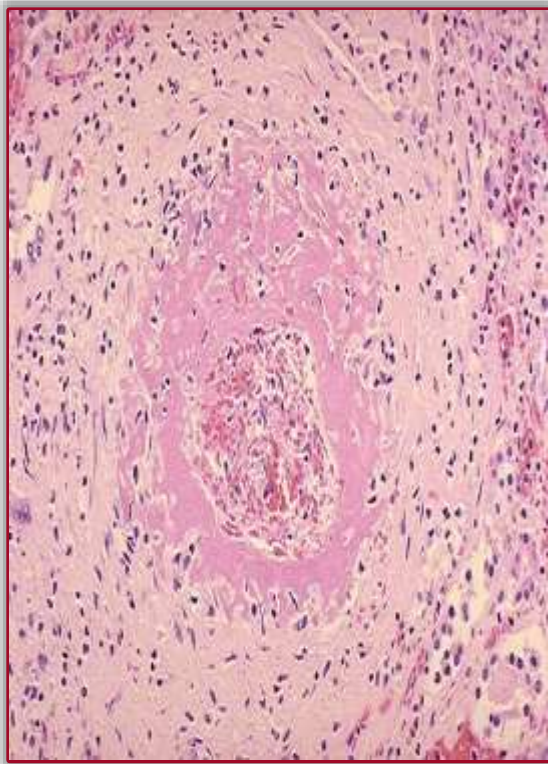
- Неврологическая симптоматика
- Отек головного мозга

**Злокачественная артериальная гипертензия**

**Тромботическая Микроангиопатия:**

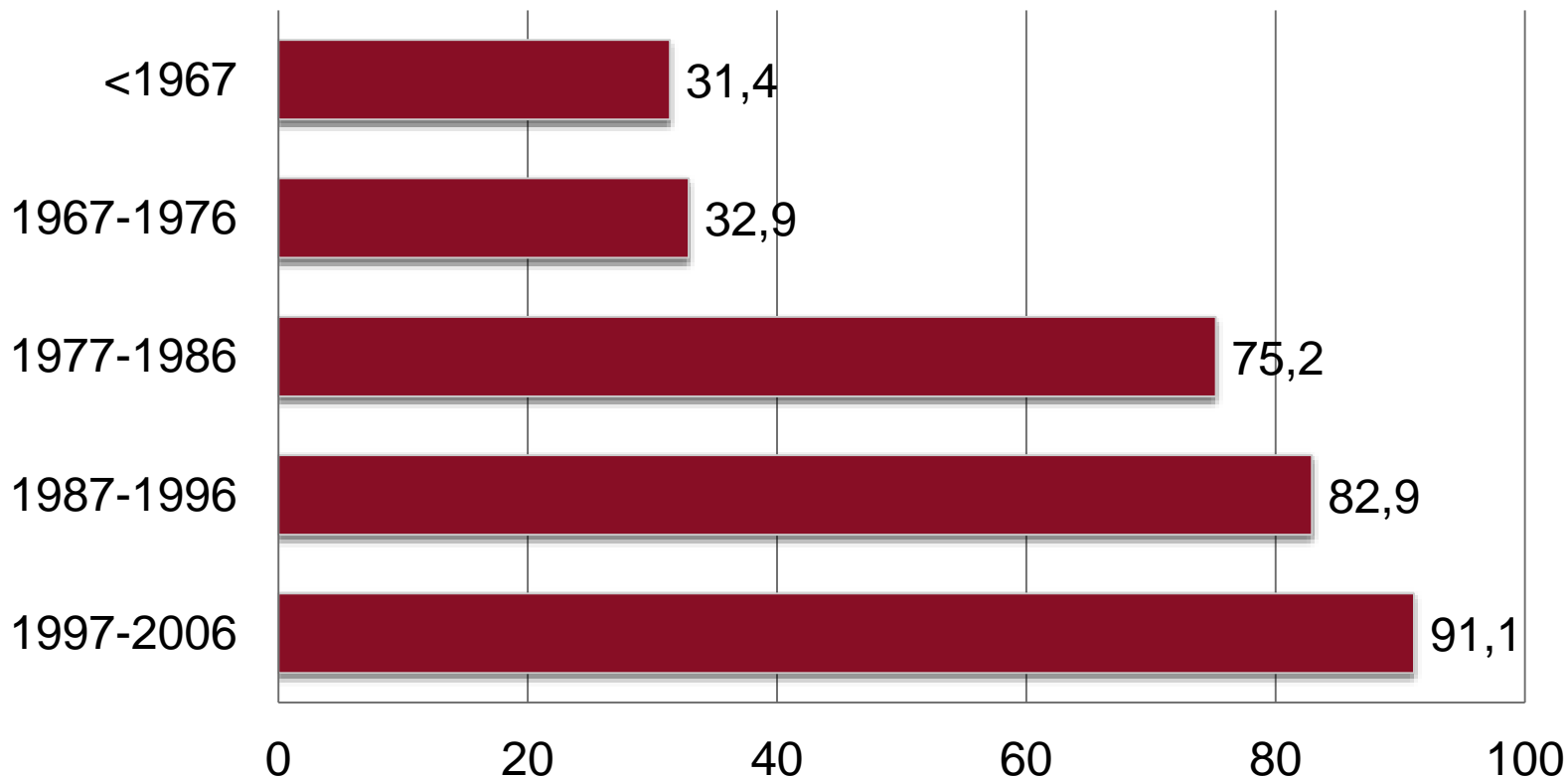
- Тромбоцитопения
- гемолитическая анемия

Клинические признаки ТМА отмечены у 27% больных, поступающих в ОРИТ в связи со злокачественной АГ



# Динамика выживаемости больных ЗАГ за последние 40 лет

## 5-летняя выживаемость, %



Основным фактором кардинального изменения прогноза ЗАГ является жесткий контроль АД

# Исход и прогноз при злокачественной АГ

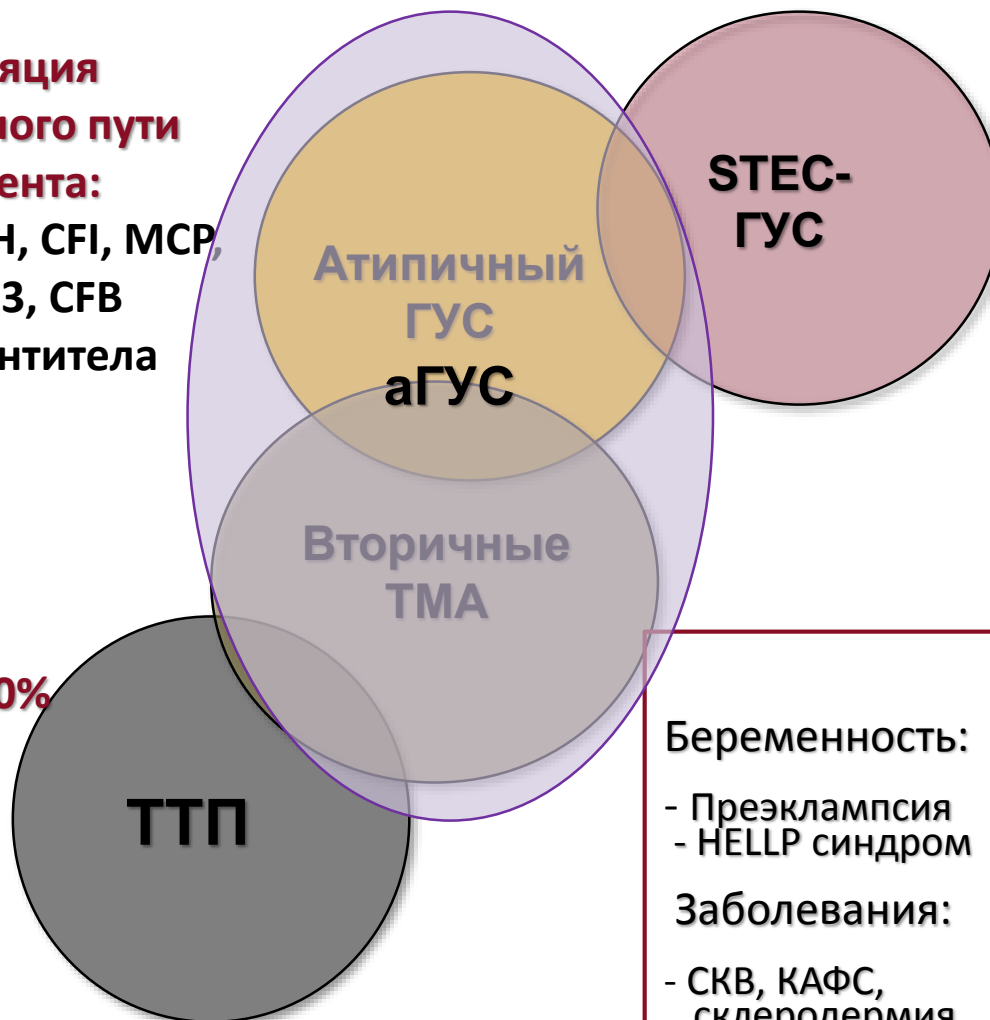
- До настоящего времени смертность при ЗАГ в 13 раз выше, чем в популяции и в 5 раз превышает таковую при эссенциальной АГ, даже тяжелой
- При отсутствии лечения прогноз неблагоприятен: в течение 2х лет умирают 80% больных
- По данным Бирмингемского регистра ЗАГ, основными причинами смерти пациентов являются прогрессирующая почечная недостаточность (34,7%), инсульт (19,8%), ХСН (10,9%), ОИМ (10,4%)
- Основным фактором риска развития терминальной почечной недостаточности служит ОПП, частота которой при ЗАГ достигает 65%.

# Этиологическая классификация ТМА

**Дисрегуляция  
альтернативного пути  
комплемента:**

- Мутации CFH, CFI, MCP, THBD, C3, CFB
- Анти CFH антитела

- Shiga-токсин продуцирующая E.coli
- Shigella dis. I типа
- Str. pneumonia, продуцирующий нейраминидазу



**ТТП: ADAMTS 13 < 10%**

- Генетическая
- Анти ADAMTS13 антитела

**Беременность:**

- Преэклампсия
- HELLP синдром

**Заболевания:**

- СКВ, КАФС, склеродермия
- ВИЧ
- Грипп H1N1
- **ЗАГ**
- Гломерулопатии
- Опухоли

**Лекарства:**  
Хинин, митомицин, цисплатин, гемцитабин, Анти-VEGF препараты, Ингибиторы кальцийнейрина, сиролimus, Тиклопидин, клопидогрель, интерферон, валациклоvir, Оральные контрацептивы<sup>14</sup>

Коморбидные (дополнительные комплемент-активирующие) состояния

# aГУС часто развивается у пациентов с коморбидными состояниями

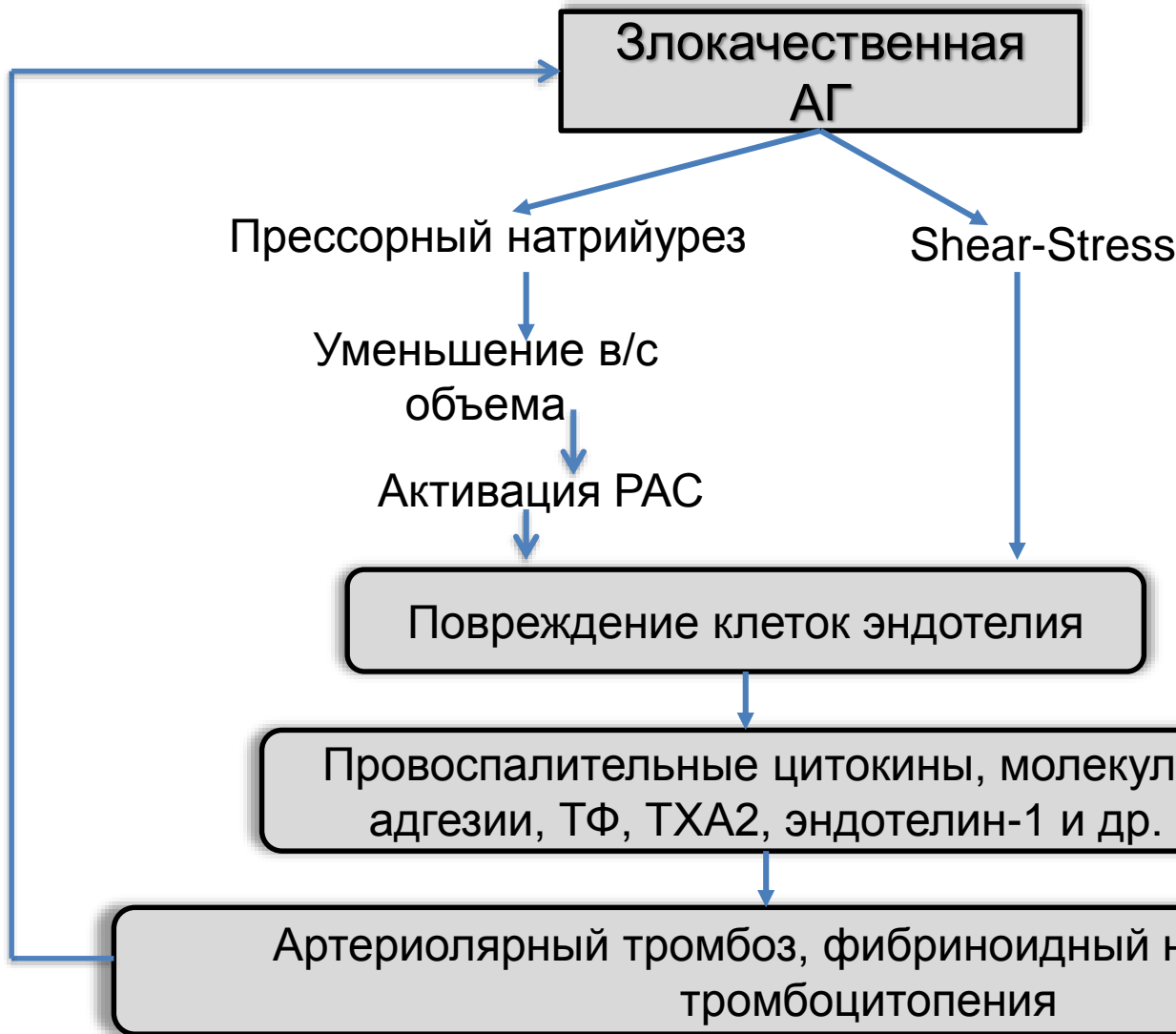
- 25% (47/191) of patients with aHUS and no known affected family member have coexisting diseases
- Complement mutations identifiable in only 27% of aHUS patients

| Comorbid diseases                             | aHUS Patients With Comorbid Disease, n (%) | aHUS Patient With No Identified Mutation and Comorbid Disease, n | aHUS Patient With Identified Mutation and Comorbid Disease, n |
|---|--|--|---|
| Malignancy and chemotherapy                   | 1 (2%)                                     | 1  | 0   |
| Malignant hypertension                        | 14 (30%)                                   | 12   | 2   |
| Posttransplant HUS and calcineurin inhibitors | 11 (23%)                                   | 8  | 3   |
| Pregnancy-related HUS                         | 10 (21%)                                   | 7  | 3   |
| Systemic disease                              | 3 (6%)                                     |  |   |
| - Scleroderma                                 |  | 2  | 1   |
| - SLE   |  |  |   |
| Glomerulopathy                                | 8 (17%)                                    | 4  | 4   |
| Total   | 47 (100%)                                  | 34   | 13  |

SLE = systemic lupus erythematosus.

Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859.<sup>[18]</sup>

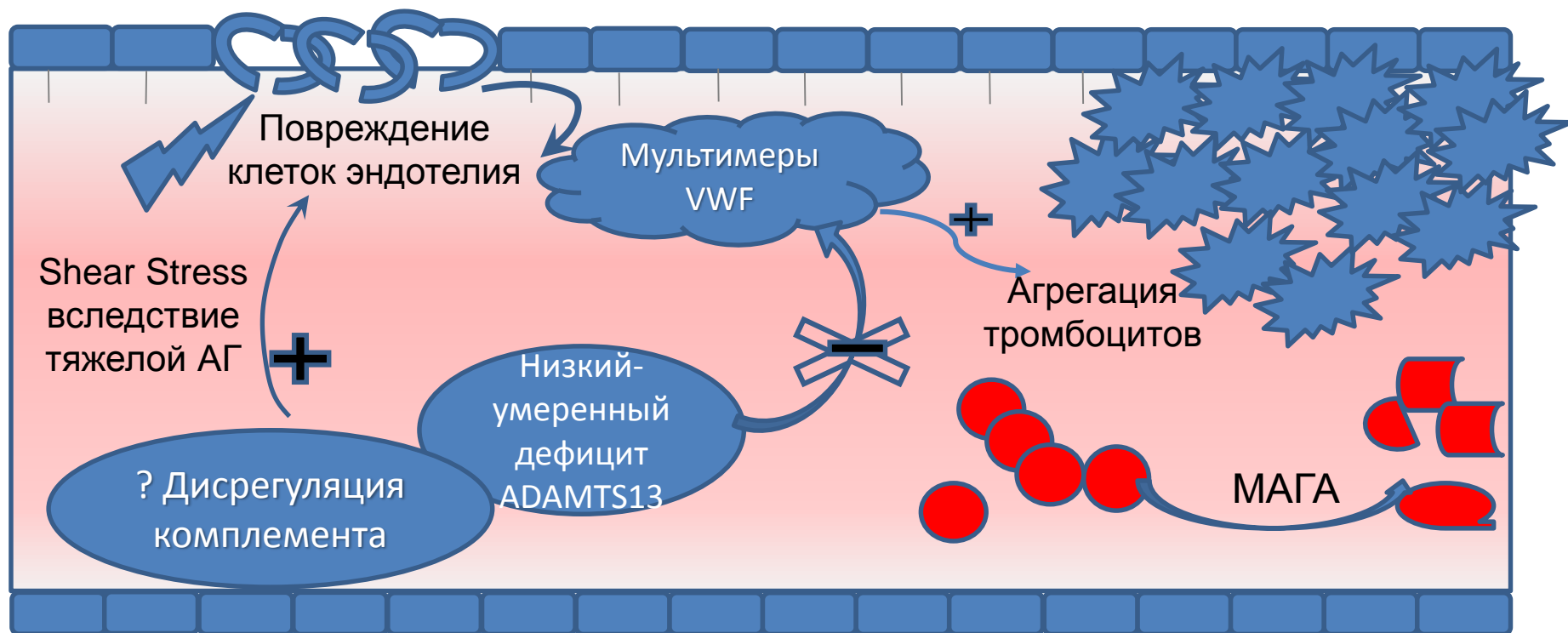
# Патогенез ТМА при ЗАГ



- Отмечается диссонанс между гистологическими и лабораторными признаками ТМА у пациентов с ЗАГ.
- МАГА и тромбоцитопения выявляются у 27-44% больных ЗАГ
- Не решен вопрос о том, является ли ЗАГ причиной или следствием ТМА
- Частота ЗАГ при ТМА составляет 13%

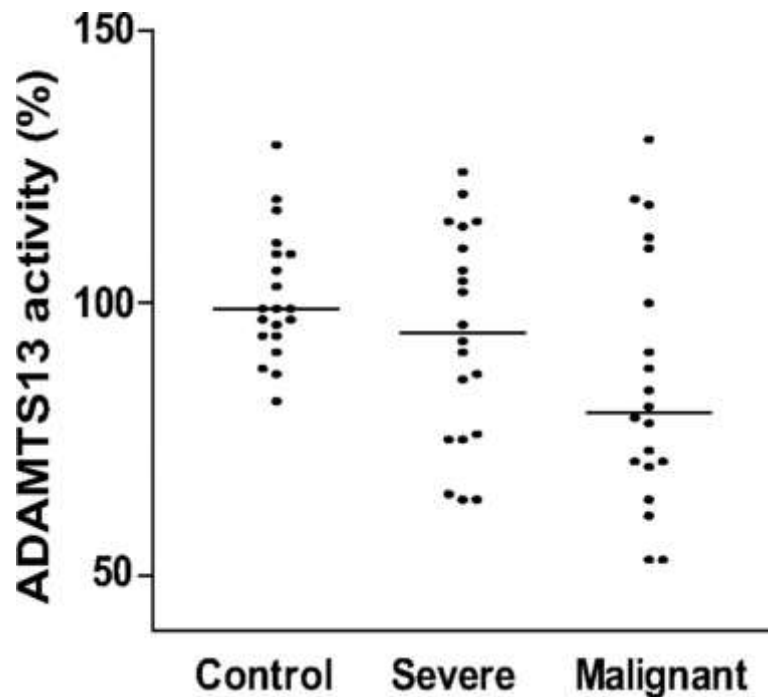


# Предполагаемый механизм развития ТМА при злокачественной АГ

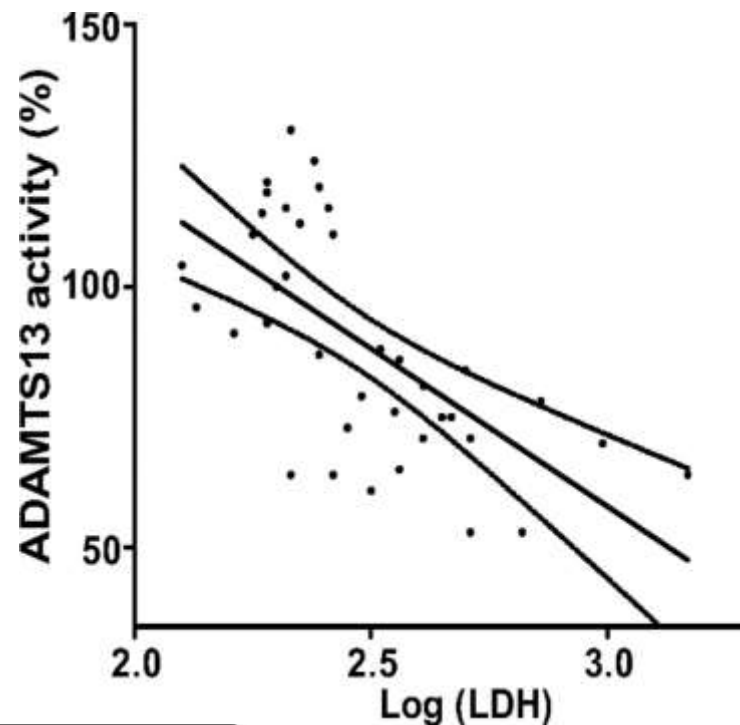


Дефицит ADAMTS13 при ЗАГ обусловлен потреблением его в процессе микротромбообразования, вызванного повреждением эндотелия. В этом случае происходит связывание мультимеров VWF ADAMTS13

Активность ADAMTS13 в плазме крови у пациентов с тяжелой и злокачественной АГ



Связь между активностью ADAMTS13 и  $\log$  (ЛДГ):  $r=-0,65$ ;  $p<0,001$



Определение активности ADAMTS13 может служить цели дифференциальной диагностики между ТМА, ассоциированной с ЗАГ, и тяжелой АГ до биопсии почки

# Характеристика больных злокачественной и тяжелой артериальной гипертензией

(Van den Born et al, Hypertension, 2008)

| Характеристика пациентов            | Группа контроля без АГ (n=20) | Пациенты с тяжелой АГ (n=20) | Пациенты со злокачественной АГ (n=20) | P (ЗАГ vs ТАГ) |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Возраст, m±SD, лет                  | 43±9                          | 46±15                        | 42±11                                 | 0,34           |
| М/Ж                                 | 11/9                          | 11/9                         | 15/5                                  | 0,32           |
| САД, , m±SD, мм Hg                  | 125±11                        | 226±20                       | 229±23                                | 0,74           |
| ДАД, , m±SD, мм Hg                  | 80±9                          | 133±14                       | 150±14                                | <0,01          |
| Анамнез АГ, n(%)                    |                               | 14(70)                       | 7(35)                                 | 0,06           |
| Антигипертензивная терапия, n(%)    |                               | 4(20)                        | 0                                     | 0,11           |
| Cr <sub>s</sub> , Me, μmol/L        |                               | 92 [72;142]                  | 149 [74;1545]                         | <0,01          |
| Гипертрофия левого желудочка, n(%)  |                               | 8(40)                        | 17(85)                                | <0,01          |
| Hb, Me, mmol/L                      |                               | 9,3 [7,3;10,9]               | 8,6 [4,0;10,3]                        | 0,17           |
| Тромбоциты, Me, x10 <sup>9</sup> /L |                               | 234 [102; 363]               | 246 [45; 345]                         | 0,76           |
| ЛДГ, Me, U/L                        |                               | 226 [126; 471]               | 325 [161; 1467]                       | 0,01           |
| Шизоциты, n (%)                     |                               | 2(10)                        | 6(30)                                 | 0,24           |

- **Обследовано 22 больных со злокачественной артериальной гипертензией (ЗАГ) и признаками ТМА в биоптате почки :**

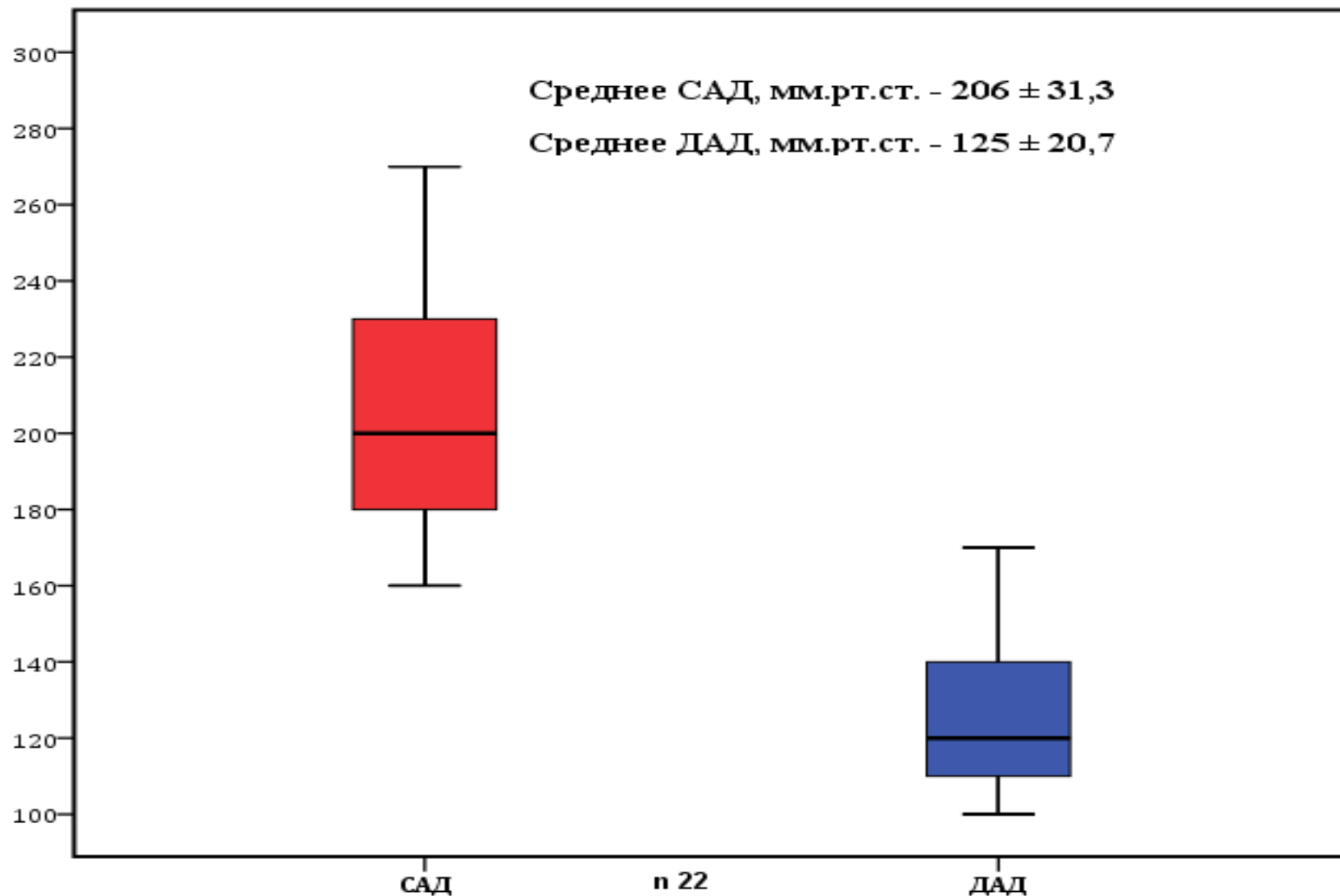
4 (18%) женщины и 18 (82%) мужчин  
в возрасте от 20 до 45 лет;  
средний возраст:  $32,6 \pm 7,62$  года

- Показанием к нефробиопсии было нарушение функции почек, как правило, острое, независимо от наличия или отсутствия мочевого синдрома
- В исследование не включались больные АФС и первичными ТМА (аГУС, STEC-ГУС, ТТП)

Определяли:

- ✓ Маркер активации альтернативного пути компонента фактор Ва
- ✓ Маркер активации терминального пути компонента (МАК) C5b-9
- ✓ Полиморфизмы генов гемостаза

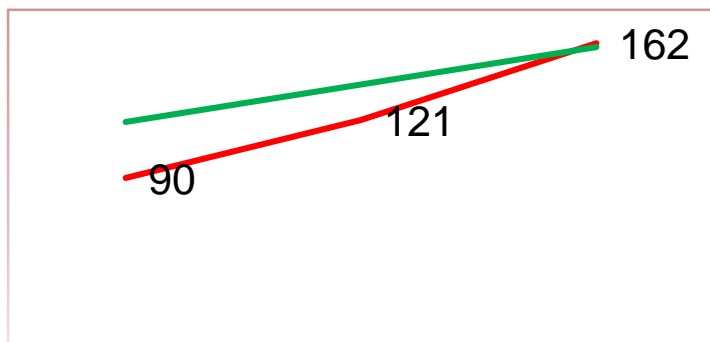
# Показатели АД у пациентов с ЗАГ (n=22)



# Характеристика гематологических показателей у больных с ЗАГ (n=22)

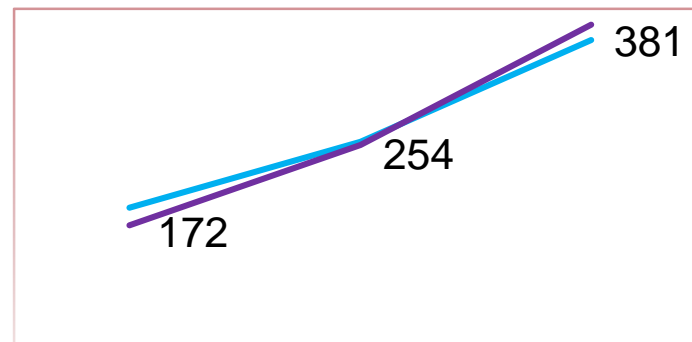
Гемоглобин, г/л

— ЗАГ — Норма



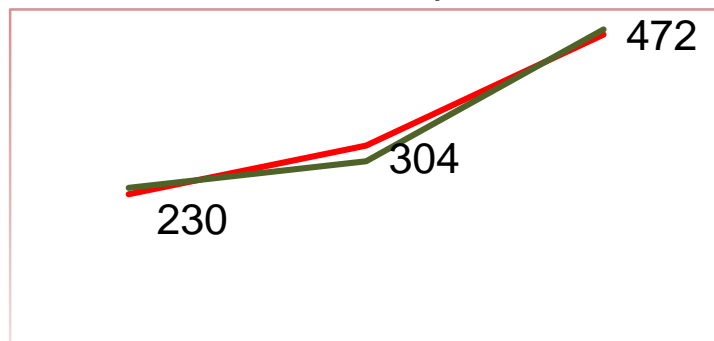
Тромбоциты, тыс/мкл

— ЗАГ — Норма



ЛДГ, ед/л

— ЗАГ — Норма



- Ни у одного больного не выявлено признаков микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопении.
- По данным литературы, эти проявления ТМА встречаются лишь у 27-44% пациентов с ЗАГ

# Спектр органичных поражений у больных злокачественной АГ (n=22)

| <b>Поражение органов</b>                  | <b>Количество пациентов (n, %)</b> |
|---|------------------------------------|
| <b>Почки</b>                              | <b>22 (100)</b>                    |
| <b>Сердце:</b>                            |                                    |
| <b>- Гипертрофия левого желудочка</b>     | <b>22 (100)</b>                    |
| <b>- Острая сердечная недостаточность</b> | <b>7 (31,8)</b>                    |
| <b>Глаза</b>                              | <b>8 (36,4)</b>                    |
| <b>ЦНС</b>                                | <b>5 (22,7)</b>                    |

*Акаева М.И., Козловская Н.Л., 2016*

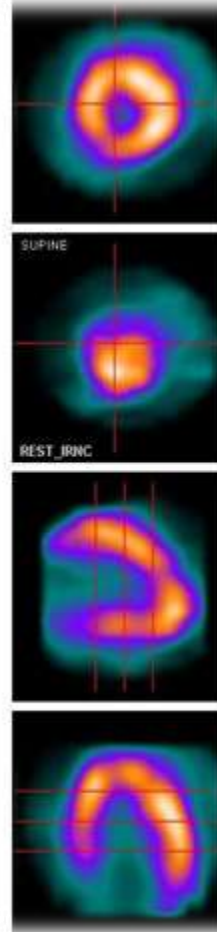
# Перфузионная томосцинтиграфия миокарда больного ЗАГ с поражением сердца после купирования ОН.

В момент манифестации ЗАГ ФВ 35%, СКр 5,6мг/дл, МАГА

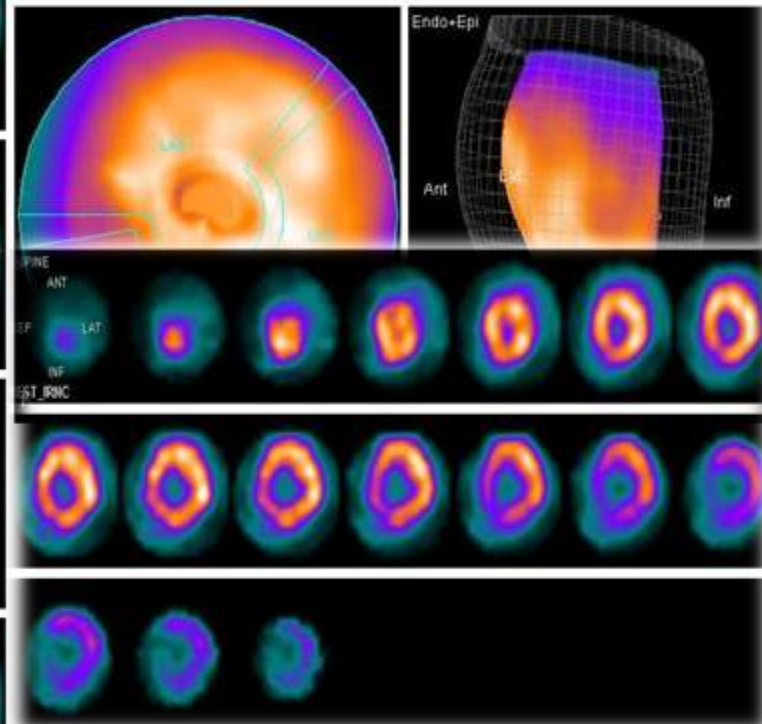
и тромбоцитопении нет

- На томосцинтиграммах в ортогональных сечениях отчетливо визуализируется включение индикатора в миокард ЛЖ с диффузно неравномерным распределением. Полость желудочка не расширена, визуальные признаки гипертрофии миокарда не выражены.

**Заключение:** Сцинтиграфическая картина диффузных нарушений перфузии миокарда



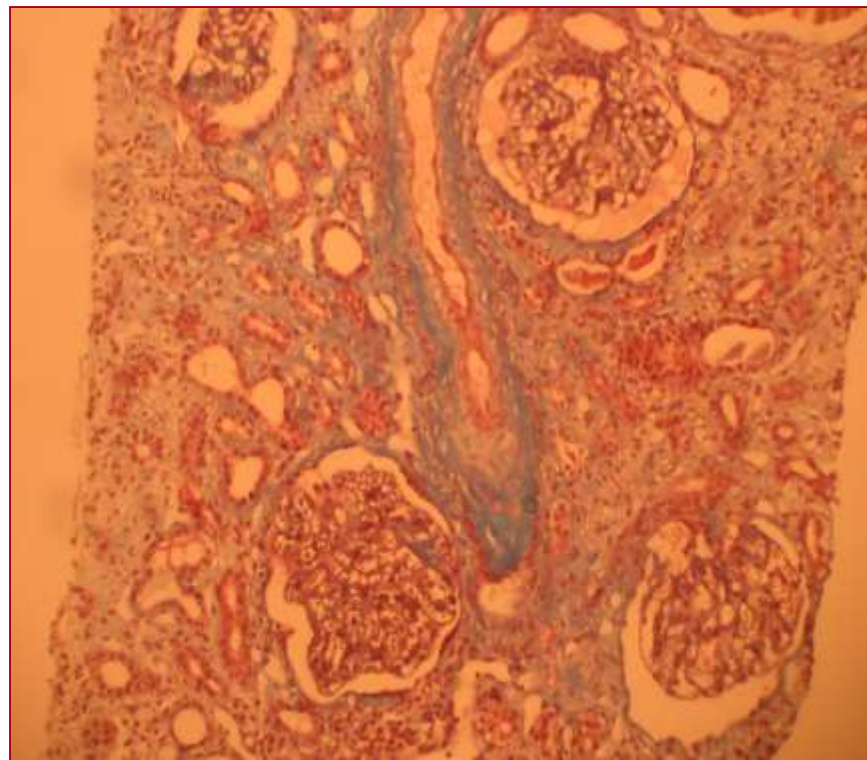
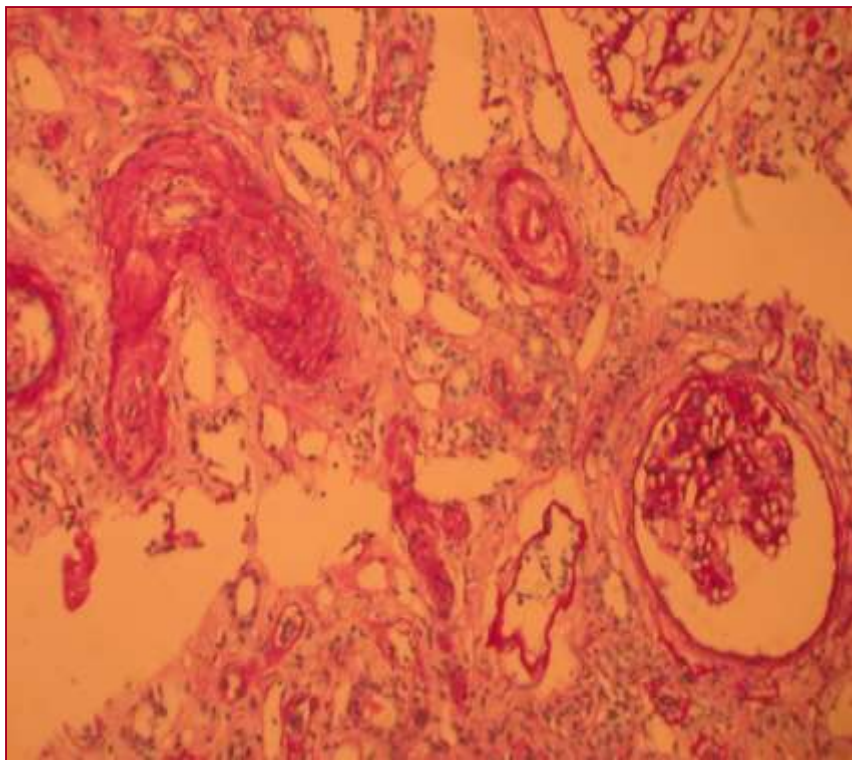
АД 280/160 мм рт.ст



Ва 3075 нг/мл (226-2153)  
МАК 80,1нг/мл (48±17,5)  
Выявлены полиморфизмы генов  
PAI (4G /5G) и ITGA2 807 (C/T)



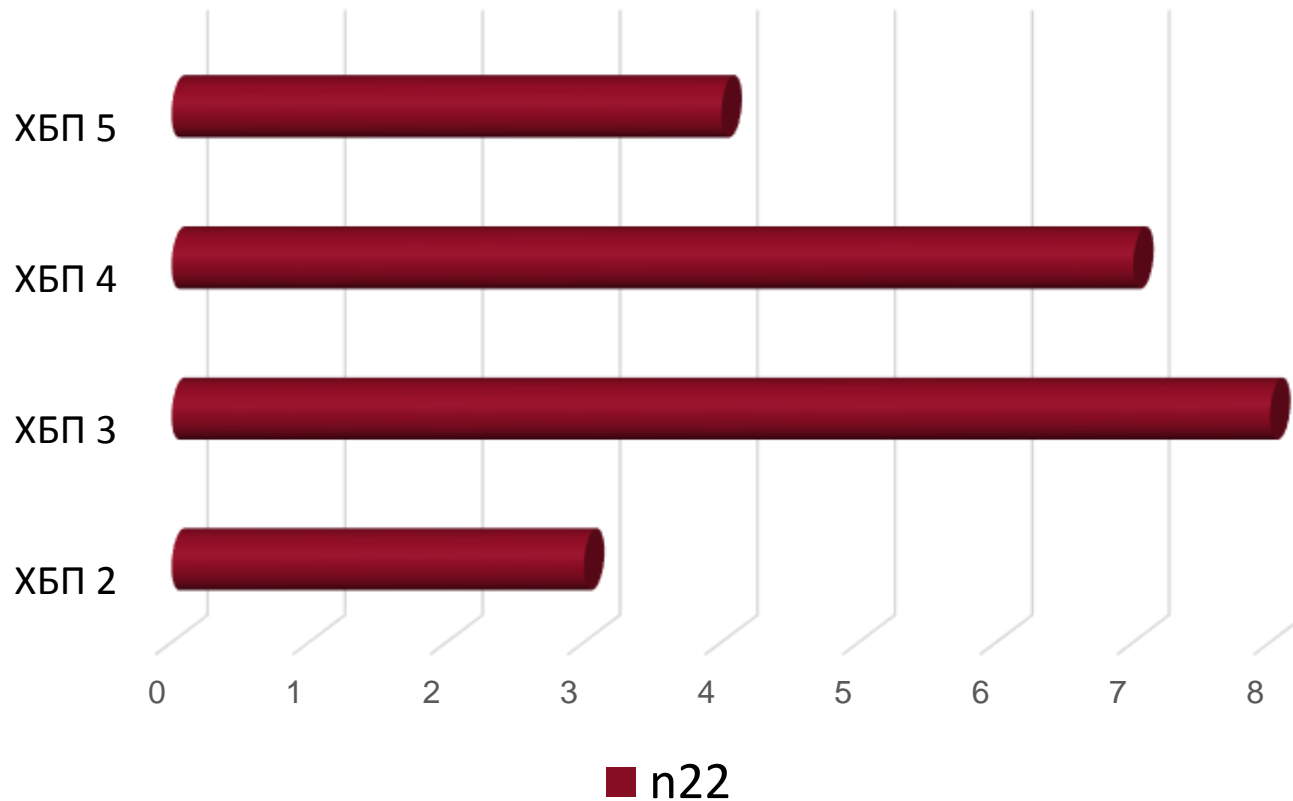
# Гистологическая картина ткани почки больных ЗАГ с ТМА



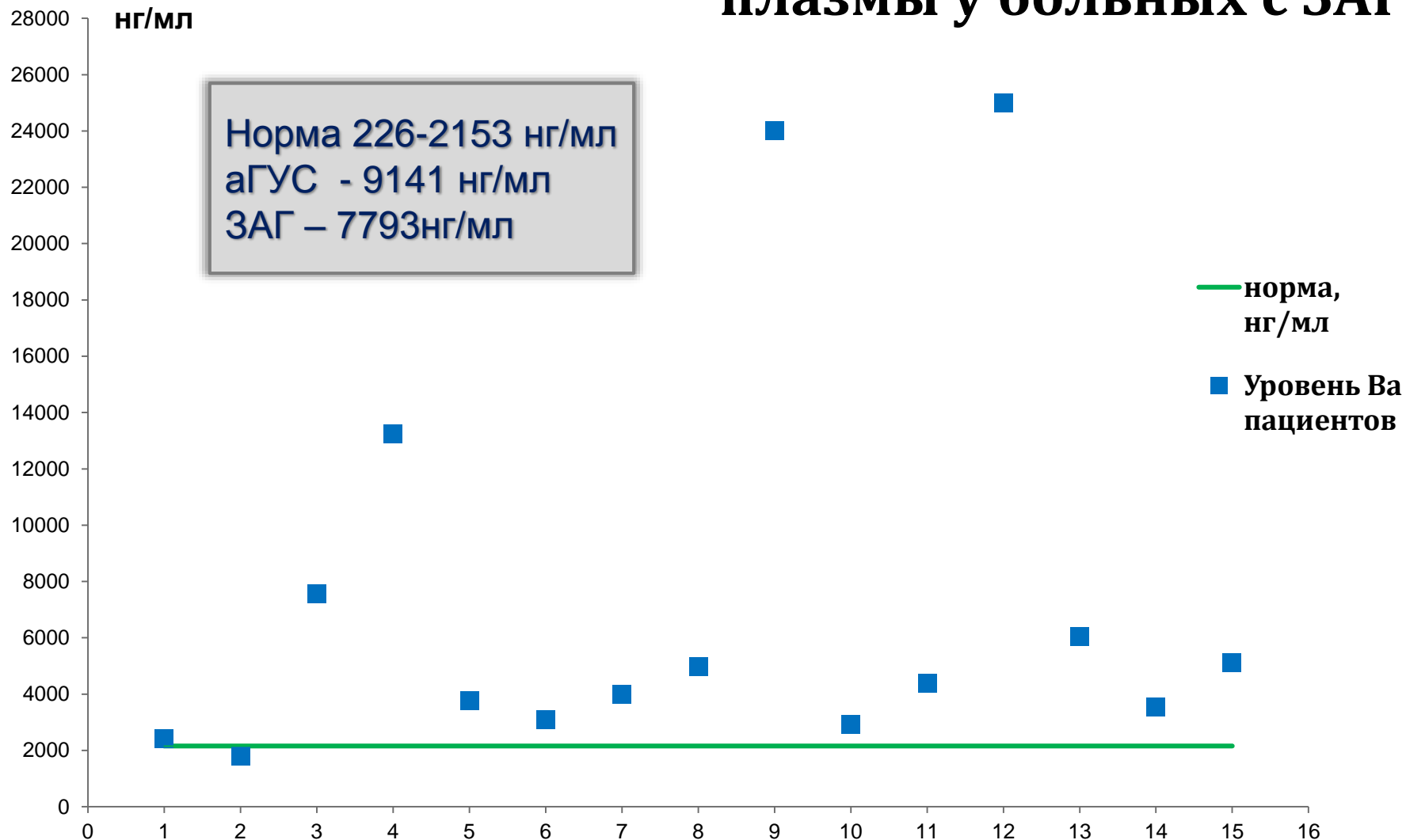
*Препараты Е.С. Столяревич*

# Клинические проявления нефропатии у больных ЗАГ

| Креатинин, мкмоль/л | СПУ, г/сут    |
|---------------------|---------------|
| 386,65 (160-986)    | 1,3 (0,1-7,2) |

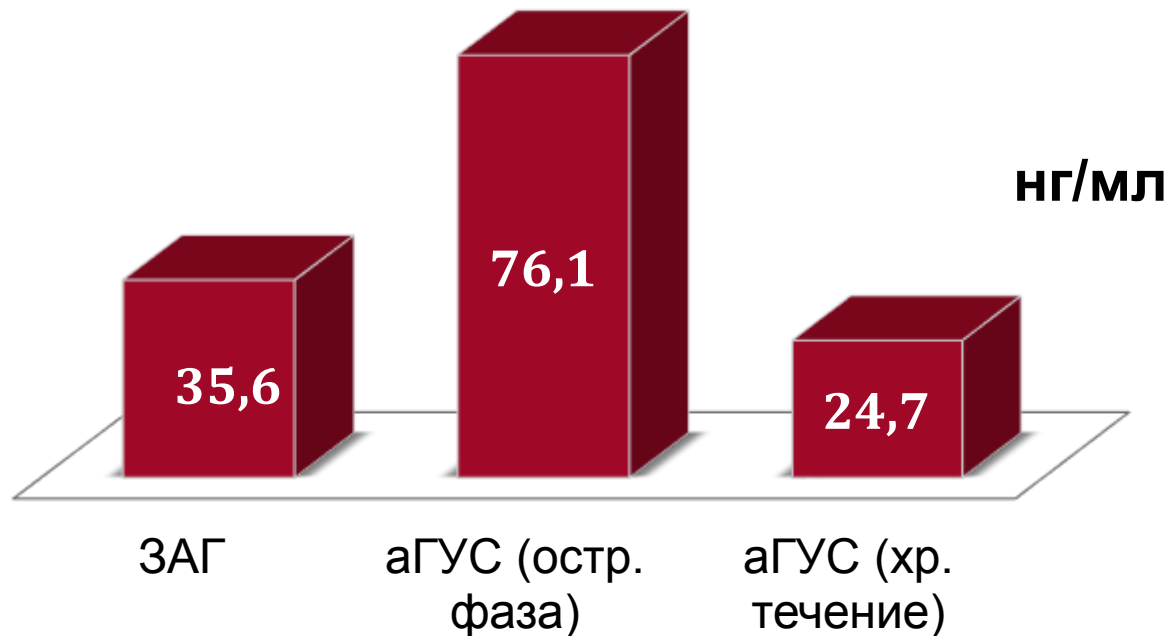


# Показатели Ва компонента комплемента плазмы у больных с ЗАГ



# Содержание мембрано-атакующего комплекса МАК (С5b-9) при ЗАГ и аГУС

N=15



# Распространенность полиморфизмов генов гемостаза у больных ЗАГ (n=22)

| Ген                 | Генотип | СД, % | ЛД, % |
|---------------------|---------|-------|-------|
| MTHFR C677T         | C/C     | 43,5  | 52,4  |
|                     | C/T     | 52,2  | 39,1  |
|                     | T/T     | 4,3   | 8,5   |
| FV Leiden G1691A    | G/G     | 95,7  | 97,4  |
|                     | G/A     | 4,3   | 2,6   |
| PTG G 20210 A       | G/G     | 95,7  | 98,3  |
|                     | G/A     | 4,3   | 1,7   |
| FGB G(-455)A        | G/G     | 73,9  | 55,7  |
|                     | G/A     | 26,1  | 36,4  |
| PAI-1 4G (-675)5G   | 5G/5G   | 52,2  | 52,4  |
|                     | 4G/5G   | 39,1  | 39,1  |
|                     | 4G/4G   | 8,7   | 8,5   |
| ITGB3 C 176T (L33P) | L/L     | 82,6  | 69,7  |
|                     | L/P     | 13    | 28,6  |
|                     | P/P     | 4,3   | 1,7   |

# Заключение (1)

- Диагноз «ТМА, ассоциированная с злокачественной АГ» может быть установлен после исключения аГУС, ТТП, КАФС и других вторичных ТМА при выявлении гистологической картины ТМА в биоптате почки независимо от наличия или отсутствия её гематологических признаков
- Злокачественная АГ может быть вариантом хронического течения аГУС у пациентов с генетическим дефектом регуляции АПК, в пользу чего свидетельствуют маркеры его активации у пациентов с ЗАГ
- Применение комплемент-блокирующей терапии, по-видимому, может быть оправдано у некоторых пациентов с резистентной ЗАГ и быстро нарастающей почечной недостаточностью даже в случаях «неполной» ТМА
- Генетическая тромбофилия, вероятно, служит дополнительным фактором риска развития ТМА при злокачественной АГ, а также вносит свой вклад в выраженность органного поражения у пациентов с ЗАГ

# Заключение (2)

- Злокачественная АГ может быть как причиной, так и следствием ТМА. Вопрос о том, какое из этих состояний первично, до настоящего времени остается предметом дискуссий
- Снижение активности ADAMTS13 у пациентов с ЗАГ и картиной ТМА в биоптате почки в отсутствие МАГА и тромбоцитопении может указывать на то, что первична именно ЗАГ
- Не корригируемая несмотря на адекватную антигипертензивную терапию ЗАГ с нарастающим уровнем креатинина, но без тромбоцитопении и/или МАГА может быть следствием т.н. «неполной» ТМА, которой в ряде случаев проявляется аГУС
- Пациентов с картиной хронической ТМА в биоптате почки, но без выраженных острых эпизодов в анамнезе, у которых удастся контролировать АД, снизившееся в результате адекватной терапии, и имеющих вследствие этого стабильно сниженную функцию почек, следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков прогрессирования заболевания

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**