

Рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита после аллотрансплантации почки

Фролова Н.Ф.¹, Артюхина Л.Ю.¹, Столяревич Е.С.^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская поликлиника №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия
¹117546 Москва, ул. Медынская, 7, корп.1; ²123182 Москва, Щукинская ул., 1

¹City Polyclinic Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹7, Medynskaya St., Build. 1, Moscow 117546; ²1, Shchukinskaya St., Moscow 123182

Контакты: Надия Фятовна Фролова; nadiya.frolova@yandex.ru

Contact: Nadiya Frolova; nadiya.frolova@yandex.ru

Поступила 16.10.15

Представлено клиническое наблюдение рецидива микроскопического полиангиита, который был диагностирован через 10 лет после аллотрансплантации почки, что сопровождалось гиперпродукцией антител к миелопероксидазе, поражением трансплантата с морфологической картиной малоиммунного экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями и другими системными проявлениями, включая интерстициальное поражение легких, осложненное кровохарканьем. Получен эффект от назначения генно-инженерной биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом. Обсуждение включает подробный обзор литературы.

Ключевые слова: микроскопический полиангиит; аллотрансплантация почки; гломерулонефрит; интерстициальное поражение легких; ритуксимаб.

Для ссылки: Фролова НФ, Артюхина ЛЮ, Столяревич ЕС. Рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита после аллотрансплантации почки. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):105-107.

RECURRENT ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AFTER KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION

Frolova N.F.¹, Artyukhina L.Yu.¹, Stolyarevich E.S.^{1,2}

The paper describes a clinical case of recurrent microscopic polyangiitis diagnosed 10 years after kidney allotransplantation that was accompanied by the hyperproduction of antibodies to myeloperoxidase, graft damage with the morphological picture of pauci-immune extracapillary glomerulonephritis with crescents and other systemic manifestations, including interstitial lung injury complicated by hemoptysis. An effect is produced by biological anti-B-cell therapy with rituximab. The discussion involves the detailed review of the literature.

Keywords: microscopic polyangiitis; kidney allotransplantation; glomerulonephritis; interstitial lung injury; rituximab.

For reference: Frolova NF, Artyukhina LYu, Stolyarevich ES. Recurrent ANCA-associated vasculitis after kidney allotransplantation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):105-107 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-105-107>

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), являются жизнеугрожающими аутоиммунными заболеваниями, для которых характерно полиорганное поражение с высокой частотой развития иммунонегативного фокального сегментарного гломерулонефрита (ГН) с «полулуниями» [1, 2], более тяжело протекающего при микроскопическом полиангиите (МПА), чем при гранулематозе с полиангиитом Вегенера [3, 4]. В отсутствие адекватного индукционного лечения (циклофосфан – ЦФ, ритуксимаб – РТМ) быстро развивается гломерулосклероз и прогрессирует почечная недостаточность, что относится к наиболее частым причинам летального исхода наряду с дыхательной недостаточностью и интеркуррентными инфекциями.

Хорошо известно, что АНЦА-СВ свойственно рецидивирующее течение [5]. Поскольку риск рецидива сохраняется и в долгосрочной перспективе, после достижения ремиссии во всех случаях необходим длительный регулярный мониторинг состояния пациентов [6]. В настоящее время накоплен опыт, свидетельствующий о хороших перспективах аллотрансплантации почки (АТП) больным АНЦА-СВ [7, 8]; вместе с тем следует учитывать возможность так называемого возвратного АНЦА-СВ в почечном трансплантате [9].

Представляем клиническое наблюдение рецидива МПА после АТП.

В возрасте 17 лет у пациентки диагностированы гематурия, артериальная гипертензия с прогрессированием поражения почек в течение 6 мес до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). В апреле 2002 г. выполнена успешная АТП с последующей иммуносупрессорной терапией (ИСТ) преднизолоном (ПЗ), циклоспорином (ЦС), азатиоприном со стабильно удовлетворительной функцией трансплантата вплоть до июня 2012 г., когда в возрасте 29 лет у больной было отмечено повышение уровня креатинина крови до 0,16 ммоль/л. В течение двух предшествующих лет концентрацию ЦС в крови не контролировали, в начале августа 2012 г. выявлено снижение ЦС до значений <80 нг/мл.

В середине августа 2012 г., после острой респираторной инфекции, сопровождавшейся насморком, одышкой, кашлем, общей слабостью, тошнотой и рвотой, появились периферические отеки, усилилась одышка. При стационарном обследовании выявлена протеинурия 1 г/л, эритроцитурия более 100 в поле зрения, быстрое прогрессирование дисфункции трансплантата с нарастанием креатинина крови до 0,62 ммоль/л. Во время госпитализации состояние осложнилось маточным кровотечением со снижением гемоглобина до 60 г/л, что потребовало гемотрансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) и эритроцитарной массы.

В начале сентября 2012 г. в тяжелом состоянии была госпитализирована в ГКБ №52. При поступлении – выраженная общая слабость, одышка при минимальной физической на-

грузке, тошнота, головная боль, отеки голеней, множественные подкожные гематомы различной давности, в легких ослабление дыхания в нижних отделах, хрипы не выслушиваются, число дыхательных движений 20 в 1 мин, артериальное давление 190/100 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, почечный трансплантат при пальпации безболезненный, плотный, диурез 1,2 л.

При обследовании гемоглобин 66 г/л, лейкоциты $3,6 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $196 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 59 мм/ч, суточная протеинурия 4,3 г, эритроцитурия во всех полях зрения, общий белок сыворотки крови 64 г/л, альбумин 32 г/л, креатинин 0,61 ммоль/л, мочевина 25,0 ммоль/л, калий 4,4 ммоль/л, С-реактивный белок 10,7 мг/л, концентрация ЦС в крови 111 нг/мл. По данным ультразвукового исследования: почечный трансплантат 13,1 • 5,4 см, паренхима 1,2 см, умеренно повышенной эхогенности, лоханка до 1,2 см, чашечки до 1,1 см. В связи с диагностированной выраженной уремией по жизненным показаниям установлен центральный венозный катетер, начата заместительная терапия сеансами гемодиализа с ультрафильтрацией, назначены препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлена картина интерстициального поражения легочной ткани, двустороннего гидроторакса. В дальнейшем рецидивировало кровохарканье.

Принимая во внимание сочетание быстро прогрессирующей почечной недостаточности с поражением легких, обсуждался диагноз АНЦА-СВ, при иммунологическом исследовании крови обнаружены АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО), содержание которых в 24,6 раза превышало верхнюю границу нормы. Антитела к ДНК и антинуклеарный фактор не обнаружены. Для верификации диагноза выполнена биопсия трансплантата, осложнившаяся эпизодом макрогематурии, что потребовало гемостатической терапии, включая трансфузии СЗП.

При гистологическом исследовании 6 из 15 клубочков полностью склерозированы, в одном из них содержится фрагменты фиброзного полулуния. В одном клубочке обнаружен участок сегментарного склероза капиллярных петель с образованием фиброзно-клеточного полулуния, еще в двух клубочках капиллярные петли окружены циркулярными клеточными полулуниями. В оставшихся клубочках — мезангиальная пролиферация, стенки капиллярных петель не утолщены. Признаки диффузно-очагового склероза интерстиция и атрофии канальцев, занимающие до 40–50% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция преимущественно в зонах склероза с незначительными явлениями тубулита. В артериях — выраженный склероз интимы со значительным сужением просвета сосудов, изменения в артериолах. При иммунофлюоресценции свечение IgG, IgA, IgM, C3, C4q отсутствует. Выявленная картина малоиммунного экстракапиллярного ГН трансплантата с полулуниями наиболее характерна для АНЦА-СВ. Присутствующие тубулоинтерстициальные изменения можно рассматривать в рамках некротизирующего ГН, но нельзя исключить сопутствующее клеточное отторжение.

Диагностирован МПА с поражением почек (быстро прогрессирующий ГН в трансплантате, подтвержденный морфологически, терминальная ХПН), легких (альвеолит, осложненный кровохарканьем). В пользу МПА свидетельствовали эпитопная специфичность АНЦА к МПО и отсутствие клинических эквивалентов гранулематозного воспаления респираторных органов.

Назначено индукционное лечение ЦФ внутривенно 400 мг, метипред внутривенно 500 мг трижды, ПЗ внутрь 60 мг/сут, плазмаферез (12 процедур, каждая с замещением СЗП 2 л за сеанс). В результате лечения первоначально наблюдалось улучшение состояния с положительной динамикой по данным МСКТ легких, было купировано кровохарканье. В дальнейшем в связи с обострением хронического гастроуденита, эрозивного эзофагита доза ПЗ была снижена до 20 мг/сут. Возобновлялось кровохарканье, прогрессировала дыхательная недостаточность, была диагностирована бактериальная пневмония с последующей антибактериальной терапией эртапенемом, моксифлоксацином, бисептолом. В ноябре 2012 г. состояние осложнилось развитием генерализованного судорожного припадка с МСКТ-картиной ишемических очагов в головном мозге, диагностирован ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии с умеренным правосторонним гемипарезом.

В связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания с индексом клинической активности 25 баллов, по жизненным показаниям была присоединена генно-инженерная биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ суммарно 2 г с положительным эффектом в виде нормализации неврологического статуса, исчезновения гематурии, кровохарканья, изменений в легких по данным МСКТ, снижения содержания АНЦА (анти-МПО), уровень которых, тем не менее, в 9,6 раза превышал верхнюю границу нормы. Вместе с тем отсутствовала тенденция к восстановлению функции почечного трансплантата, сохранялись терминальная ХПН, олигоанурия с диурезом 200 мл/сут. В дальнейшем было продолжено лечение программным гемодиализом на фоне приема азатиоприна 75 мг/сут и постепенного снижения дозы ПЗ до 15 мг/сут.

Таким образом, в представленном нами наблюдении рецидив АНЦА-СВ с поражением трансплантата почки был диагностирован через 10 лет после АТП, сопровождался гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к МПО, другими системными проявлениями заболевания, в частности интерстициальным поражением легких с кровохарканьем, и был подтвержден картиной малоиммунного экстракапиллярного ГН с полулуниями при морфологическом исследовании. В дебюте заболевания причина быстро прогрессирующей ХПН не была установлена. Ретроспективно можно предполагать, что пациентка страдала АНЦА-СВ с преимущественным поражением почек. Быстрое выполнение АТП с последующей адекватной ИСТ, видимо, способствовало индукции длительной ремиссии. В числе причин рецидива АНЦА-СВ можно обсуждать ослабление ИСТ со снижением концентрации ЦС в крови.

ГН трансплантата (возвратный или *de novo*) становится причиной дисфункции трансплантата в 12% всех случаев АТП. Десятилетняя выживаемость трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантата, вызванной возвратным ГН (38%), существенно превышает выживаемость при остром или хроническом отторжении (соответственно 12 и 7%) [9]. АНЦА-СВ относят к относительно редким вариантам возвратной патологии трансплантата [10–12].

Согласно опубликованным данным, возвратный АНЦА-ассоциированный ГН развивается после АТП у 17% больных АНЦА-СВ в среднем через 30,9 мес (4–89 мес) [13] и может быть не единственной причиной потери трансплантационного органа [9]. Необходимо подчеркнуть, что диагностику рецидива АНЦА-СВ не следует основывать только на возобновлении или повышении гиперпродукции

АНЦА, требуется всесторонний анализ клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных.

В настоящее время установлено, что функциональная выживаемость почечного трансплантата и выживаемость больных АНЦА-СВ после АТП выше, чем при других заболеваниях почек [8]; кроме того, после АТП наблюдается снижение риска рецидива васкулита [7, 10–13]. По данным ретроспективного исследования А. Аллен и соавт. [14], частота рецидива АНЦА-СВ среди пациентов с АТП составила 0,02 на пациента в год, что ниже, чем в группе больных АНЦА-СВ, получающих лечение хроническим диализом (0,09 на пациента в год). В настоящее время АТП рассматривают как стратегию выбора при терминальной ХПН, обусловленной АНЦА-СВ [15].

В 40% случаев рецидив АНЦА-СВ после АТП ограничивается экстраренальной симптоматикой [13]. Отмечено, что возвратный АНЦА-СВ чаще развивается у пациентов, имевших в анамнезе перед АТП хотя бы один рецидив заболевания ($p < 0,001$) [14]. Быстрое развитие возвратного АНЦА-СВ чаще наблюдается в случаях с присутствием АНЦА во время АТП [8, 16]. Вместе с тем показано, что риск рецидива АНЦА-СВ после АТП не зависит от нозологической формы АНЦА-СВ (МПА или гранулематоз с полиангиитом Вегенера), продолжительности ремиссии или эпитопной специфичности АНЦА (антитела к МПО или к протеиназе 3) [13, 16].

Общепризнанных методов терапии возвратной патологии трансплантата не существует. Может быть эффективна стандартная индукционная схема, применяемая при АНЦА-СВ и включающая высокие дозы глюкокортикоидов и ЦФ, что позволяет контролировать активность заболевания в 69% таких случаев [13]. Применяют плазмаферез, особенно при

тяжелой дисфункции трансплантата и/или легочном кровотечении. Описаны единичные наблюдения эффективного назначения РТМ [17], как в представленном нами случае.

Таким образом, наличие гиперпродукции АНЦА-СВ не является противопоказанием для выполнения АТП, присутствие гиперпродукции АНЦА в момент трансплантации не исключает возможность ее проведения [13]. После АТП больным АНЦА-СВ, как правило, не требуется внесения изменений в общепринятые протоколы последующей ИСТ. Более того, препараты и схемы ИСТ, применяемые для предупреждения реакции отторжения, соответствуют идеологии длительного поддерживающего лечения АНЦА-СВ, направленного на профилактику рецидива.

Несомненно, АТП предпочтительно проводить в условиях ремиссии АНЦА-СВ, в дальнейшем непременно мониторировать клинико-лабораторную активность заболевания. Поскольку отмечено, что летальность пациентов повышается при выполнении АТП менее чем через год после индукции ремиссии [7], целесообразно проведение вмешательства по истечении этого срока.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Berden A, Ferrario F, Hagen E, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-36. doi: 10.1681/ASN.2010050477
- Ferrario F, Vanzati A, Pagni F. Pathology of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):652-8. doi: 10.1007/s10157-012-0701-8
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine.* 2011;90:19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):33-47 [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody: clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):33-47 (In Russ.)].
- Pagnoux C, Hogan S, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2908-18. doi: 10.1002/art.23800
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445
- Moran S, Little M. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):37-41. doi: 10.1097/BOR.0000000000000006
- Elmedhem A, Adu D, Savage CO. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(5):1001-4. doi: 10.1093/ndt/fgf087
- Столяревич ЕС, Томилина НА. Эволюция представлений о причинах поздней дисфункции трансплантированной почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015;17(2):113-5 [Stolyarevich ES, Tomilina NA. The evolution of ideas about the causes of late dysfunction of the transplanted kidney. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2015;17(2):113-5 (In Russ.)].
- Stegeman C, Tervaert J, van Son W, Tegzess A. Necrotizing glomerulonephritis associated with antimyeloperoxidase antibodies in a renal transplant recipient with renal failure of unknown origin. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(7):839-42.
- Kuross S, Davin T, Kjellstrand CM. Wegener's granulomatosis with severe renal failure: clinical course and results of dialysis and transplantation. *Clin Nephrol.* 1981;16(4):172-80.
- Clarke A, Bitton A, Eappen R, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis after renal transplantation: is cyclosporine the preferred treatment? *Transplantation.* 1990;50(6):1047-51. doi: 10.1097/00007890-199012000-00030
- Nachman P, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int.* 1999;56(4):1544-50. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00666.x
- Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(7):1258-63.
- Gera M, Griffin M, Specks U, et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int.* 2007;71(12):1296-301. doi: 10.1038/sj.ki.5002244
- Geetha D, Seo P. Renal transplantation in the ANCA-associated vasculitides. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2657-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01988.x
- Murakami C, Manoharan P, Carter-Monroe N, Geetha D. Rituximab for remission induction in recurrent ANCA-associated glomerulonephritis postkidney transplant. *Transpl Int.* 2013;26(12):1225-31. doi: 10.1111/tri.12203