

Мембранозная нефропатия у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антителами к миелопероксидазе: описание двух случаев

Н.М. Буланов¹, Д.В. Стариков², Е.С. Столяревич^{2,3}, Т.С. Кадоркина¹, П.И. Новиков¹, Е.С. Камышова¹

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, 119435, Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

³ Кафедра нефрологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127994, Москва, ГСП-4, Рахмановский пер, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Буланов Н.М., Стариков Д.В., Столяревич Е.С. и соавт. Мембранозная нефропатия у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антителами к миелопероксидазе: описание двух случаев. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):191-200. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-191-200

Membranous nephropathy in patients with anti-myeloperoxidase antibody associated systemic vasculitis: a report of two cases

N.M. Bulanov¹, D.V. Starikov², E.S. Stolyarevich^{2,3}, T.S. Kadorkina¹, P.I. Novikov¹, E.S. Kamyshova¹

¹ Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

² State Budgetary Institution Moscow City Clinical Hospital 52 of the Moscow Department of Healthcare, 3, Pekhotnaya str., 123182, Russian Federation

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Chair of Nephrology, 3, Rachmanovsky alley, Moscow, 127994, Russian Federation

For citation: Bulanov N.M., Starikov D.V., Stolyarevich E.S. et al. Membranous nephropathy in patients with anti-myeloperoxidase antibody associated systemic vasculitis: a report of two cases. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):191-200. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-191-200

Резюме

Цели работы: описать особенности течения мембранозной нефропатии (МН) у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к миелопероксидазе (МПО).

Адрес для переписки: Николай Михайлович Буланов

e-mail: nmbulanov@gmail.com

Corresponding author: Nikolay M. Bulanov

e-mail: nmbulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Методы: в статье представлены ретроспективные наблюдения двух пациентов с МПО-АНЦА-позитивным микроскопическим полиангиитом (МПА) и морфологически верифицированной МН. Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита (ААВ) соответствовал определениям, принятым на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., а также классификационным критериям МПА 2022 г. Гистологическое исследование ткани почки включало проведение световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования.

Результаты: в обоих случаях заболевшие были мужчинами, возраст дебюта заболевания составил 59 лет (Пациент 1) и 49 лет (Пациент 2). У Пациента 1 заболевание манифестировало развитием интерстициального поражения легких и острого нефритического синдрома, который был купирован назначением ритуксимаба и глюкокортикоидов (ГК). Однако в дальнейшем развился нефротический синдром, рефрактерный к терапии ингибиторами кальциневрина, с последующим присоединением острого нефритического синдрома, регресс которых был достигнут в результате лечения циклофосфамидом и последующей поддерживающей терапией ритуксимабом. Биопсия почки, выполненная до повторного присоединения острого нефритического синдрома, выявила картину МН без признаков экстракапиллярного гломерулонефрита (ЭКГН). У Пациента 2 в дебюте заболевания развился нефротический синдром, к которому после безуспешной попытки терапии ингибиторами кальциневрина и ГК присоединился быстро прогрессирующий нефритический синдром, а также интерстициальное поражение легких. При морфологическом исследовании было выявлено сочетание МН и некротизирующего ЭКГН. Неполной ремиссии заболевания во втором случае удалось добиться в результате лечения циклофосфамидом с последующим переходом на ритуксимаб. У обоих пациентов были выявлены антитела к МПО-АНЦА и отсутствовали антитела к рецептору фосфолипазы А2 (PLA2R) в циркуляции. В обоих случаях многокомпонентная иммуносупрессивная терапия, проводимая на фоне сочетания нефротического и острого нефритического синдромов, осложнилась развитием инфекционных заболеваний, которые стали причиной летального исхода у Пациента 1.

Выводы: МН, ассоциированная с МПО-АНЦА, – редкий вариант гломерулярного поражения в рамках ААВ, который может предшествовать классическому ЭКГН или развиваться одновременно с ним и проявляться сочетанием нефротического и острого или быстро прогрессирующего нефритического синдромов.

Ключевые слова: микроскопический полиангиит, мембранозная нефропатия, антитела к цитоплазме нейтрофилов, миелопероксидаза

Abstract

Aim: to describe the presentation of membranous nephropathy (MN) in patients with systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) against myeloperoxidase (MPO).

Methods: in this article we report the retrospective data of two patients with MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis (MPA) and biopsy proven MN. ANCA-associated vasculitis (AAV) was diagnosed in accordance with the 2012 Chapel Hill Consensus Conference definitions and the 2022 classification criteria for MPA. Kidney biopsy specimen processing included light and immunofluorescence microscopy.

Results: in both cases, the patients were male, the age of disease onset was 59 years (Patient 1) and 49 years (Patient 2). In Patient 1, the disease manifested with the interstitial lung lesions and nephritic syndrome, which was controlled by the administration of rituximab and glucocorticoids (GC). However, later the patient developed nephrotic syndrome refractory to therapy with calcineurin inhibitors, followed by nephritic syndrome. Remission was induced by cyclophosphamide and subsequent maintenance therapy with rituximab. A renal biopsy performed before the recurrence of nephritic syndrome revealed a picture of MN without evidence of extracapillary glomerulonephritis (ECGN). Patient 2 developed nephrotic syndrome at the disease onset, followed by the rapidly progressive glomerulonephritis and interstitial lung lesions which developed after unsuccessful therapy with calcineurin inhibitors and GC. Kidney biopsy revealed the co-existence of MN and necrotizing ECGN. Incomplete remission of the disease in the second case was achieved by treatment with cyclophosphamide followed by rituximab. Both patients had antibodies to MPO-ANCA and no antibodies to phospholipase A2 receptor (PLA2R) in circulation. In both cases, immunosuppressive therapy was complicated by the occurrence of infections, which resulted in the lethal outcome in Patient 1.

Conclusion: MPO-ANCA-associated MN is a rare variant of glomerular lesions in AAV, which may precede or develop simultaneously with the typical ECGN and manifest as a combination of nephrotic and nephritic syndrome and/or rapidly progressive glomerulonephritis.

Key words: microscopic polyangiitis, membranous nephropathy, antineutrophil cytoplasmic antibodies, myeloperoxidase

Введение

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), – группа орфанных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся олигоиммунным воспалением стенок преимущественно мелких сосудов и наличием АНЦА к протейназе-3 или миелопероксидазе в циркуляции [1]. Поражение почек является одним из наиболее распространенных и прогностически значимых проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), прежде всего гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и микроскопического полиангиита (МПА), и обычно протекает с развитием некротизирующего экстракапиллярного гломерулонефрита III типа. Однако при ААВ описаны и атипичные варианты поражения почек, среди которых наиболее редким является мембранозная нефропатия (МН) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся диффузным утолщением и изменением структуры базальной мембраны клубочка вследствие отложения под ножками подоцитов иммунных комплексов, содержащих, помимо иммуноглобулинов, внутренние подоцитарные или экзогенные антигены [2]. На сегодняшний день патогенетическая связь между МН и ААВ окончательно не установлена, хотя активно обсуждается роль миелопероксидазы (МПО), выступающей в качестве имплантированного антигена, и МПО-АНЦА, способных формировать стабильные иммунные комплексы, депонируемые в клубочках. Ввиду вариабельности сроков развития (до манифестации классических проявлений ААВ, одновременно с развитием экстракапиллярного гломерулонефрита или спустя некоторое время после дебюта заболевания) [3-5] и тяжести клинических проявлений (нефротический, острый или быстропрогрессирующий нефритический синдромы, а также их сочетание) в клинической практике диагностика МН у пациентов с ААВ может быть сопряжена со сложностями [6]. Мы представляем клинические наблюдения двух пациентов с ААВ и морфологически верифицированной МН.

Методы

В работу включены ретроспективные наблюдения двух пациентов с МПА и морфологически верифицированной МН. Диагноз ААВ соответствовал определениям, принятым на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [1], а также классификационным критериям МПА ACR/EULAR [7]. Гистологическое исследование ткани почки включало проведение световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования. Для световой микроскопии использовались срезы фиксированной формалином и залитой в парафин ткани толщиной 3 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, PAS, трихромом по Массону. Иммунофлюоресцентное

исследование выполнялось на свежемороженых срезах толщиной 4 мкм с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3c, легким цепям kappa и lambda.

АНЦА к МПО и протейназе-3 (Pr3) определяли количественно методом иммуноферментного анализа (ИФА), титр антител к рецептору фосфолипазы A2 (анти-PLA2R) – в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Для определения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) использовали формулу СКД-EPI, 2021 г.

Оба пациента проходили стационарное обследование и лечение в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Морфологическое исследование ткани почки было выполнено в патологоанатомическом отделении ГБУ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №11-24 от 07.05.2024).

При поступлении в стационар пациенты подписали информированное добровольное согласие, включающее в себя согласие на использование обезличенных медицинских данных о состоянии здоровья Пациента, результатах обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики, для осуществления научно-исследовательской деятельности Университета и проведения научных и клинических исследований, их опубликования в научных изданиях, а также с целью использования в обучающих целях.

При подготовке публикации авторы ориентировались на рекомендации CARE по написанию клинических случаев и серий случаев [8]. Для облегчения поиска и обобщения литературных источников был использован сервис искусственного интеллекта Elicit (<https://elicit.com/>). Окончательный отбор и интерпретацию данных литературы проводили авторы публикации.

Описание случаев

Пациент 1

Пациент 1, мужчина, в анамнезе сахарный диабет 2 типа (диагностирован в 2005 г., лечение метформин, препаратами сульфонилмочевины), артериальная гипертензия с повышением АД до 190/100 мм рт.ст. В январе 2015 г. в возрасте 59 лет появились одышка, кашель, повышение температуры тела до 37,5 °С, в связи с чем была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости. Выявлены

участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» размерами 25×30 мм, 20×25 мм и 36×42 мм в проекции сегментов S2, S4 и S6 правого легкого соответственно с деформацией и обогащением легочного рисунка по интерстициальному типу, а также участки уплотнения легочной паренхимы треугольной формы, широко прилежащие к плевре, с достаточно четкими контурами, неомогенного характера, с ячеистой деформацией легочного рисунка («сотовое легкое») и наличием перибронхиальных узелков в S5 и S10 левого легкого и S10 правого легкого; умеренно выраженная деформация бронхов сегментарных правого легкого. При контрастном усилении патологического накопления контраста и признаков тромбоэмболии легочной артерии не отмечено. Состояние расценено как интерстициальное заболевание легких. Проведена антибактериальная терапия цефтриаксоном, моксифлоксацином, затем дорипиномом с неполным эффектом в виде нормализации температуры тела и частичного регресса рентгенологических изменений.

В начале марта 2015 г. выявлена протеинурия до 6,2 г/сут без снижения уровней общего белка (66 г/л) и альбумина (37 г/л), эритроцитурия до 15-20 в п/зр, концентрация креатинина в сыворотке крови составляла 130 мкмоль/л (рСКФ 55 мл/мин/1,73 м²). Обращало на себя внимание повышение СОЭ (по Вестергрену) до 41 мм/ч. При УЗИ почек экоструктурные изменения отсутствовали. Принимая во внимание сочетанное поражение почек и легких, высказано предположение о развитии системного заболевания. Выявленное при дообследовании повышение уровня МПО-АНЦА до 90 (норма 0-5) Ед/мл с учетом клинико-лабораторной картины и отсутствия проявлений гранулематозного воспаления, гиперэозинофилии и бронхальной астмы позволило диагностировать МПА. Пациент был впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева в мае 2015 г. В стационаре была инициирована терапия преднизолоном внутрь в начальной дозе 30 мг/сут и ритуксимабом в дозе 500 мг в/в №4 с интервалом 7 дней со стандартной премедикацией метилпреднизолоном в/в, парацетамолом и хлорпирамином внутрь. Подобрана сопутствующая терапия лозартаном 50 мг/сут, розувастатином 15 мг/сут, омега-3 20 мг/сут, препаратами кальция и витамина D, сульфаметоксазолом + триметопримом 480 мг/сут. В результате проведенного лечения к декабрю 2015 г. достигнута положительная динамика в виде снижения уровня креатинина до 97 мкмоль/л, регресса эритроцитурии и снижения протеинурии до 3,4 г/сут, нормализации лабораторных маркеров системного воспаления и уровня антител к миелопероксидазе, отсутствия отрицательной динамики со стороны легочного процесса.

На протяжении 2016-2017 гг. состояние пациента сохранялось стабильным, уровень креатинина в динамике не нарастал; персистировала протеинурия

в диапазоне 2,7-4,2 г/сут без гипопротенемии и гипоальбуминемии. Была продолжена поддерживающая терапия ритуксимабом (1000 мг в/в каждые 6 мес.), доза преднизолона снижена до 2,5 мг/сут к июлю 2017 г.

В декабре 2017 г. у пациента развились отеки нижних конечностей, лица. При обследовании выявлены нефротический синдром (протеинурия 4,7 г/сут, гипопротенемия 59 г/л) и снижение функции почек (нарастание уровня креатинина до 112 мкмоль/л, рСКФ 62 мл/мин/1,73 м²), в связи с чем 11.12.2017 г. выполнена биопсия почки. При светооптическом исследовании (корковый слой ткани почки, 18 клубочков) выявлена гломерулопатия с диффузным утолщением гломерулярных базальных мембран (рис. 1), сегментарным (5/18) гломерулосклерозом. Кроме того, отмечались незначительные интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (15-20%). При иммунофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная диффузная и глобальная мелкогранулярная экспрессия поликлонального иммуноглобулина G, а также C3c компонента комплемента вдоль гломерулярных базальных мембран (++)). Таким образом, имела место мембранозная нефропатия. Для установления типа МН исследован титр анти-PLA2R: результат в пределах референсных значений (<1:10), что с учетом ранее диагностированного поражения почек в рамках ААВ с высокой степенью вероятности указывало на вторичный характер МН. В январе 2018 г. выполнено очередное введение ритуксимаба и ввиду нарастания протеинурии до 6 г/сут и усугубления гипопротенемии до 53 г/л увеличена доза преднизолона (до 20 мг/сут) и присоединен циклоспорин в дозе 300 мг/сут с достижением концентрации препарата 136 нг/мл.

В марте 2018 г. внезапно возникли острые боли в животе, при обследовании картина острого повреждения почек (креатинин 264 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга 38 мл/мин), нарастание эритроцитурии до >100 в п/зр и протеинурии до 12 г/сут. Уровень МПО-АНЦА составлял 6,2 Ед/мл (норма 0-5). После исключения хирургической патологии (кишечной непроходимости, острого панкреатита и др.), было принято решение об увеличении дозы преднизолона внутрь до 50 мг/сут и замене циклоспорина на циклофосфамид per os в дозе 150 мг/сут, который пациент получал с марта по июль 2018 г. Лечение осложнилось развитием гипогаммаглобулинемии (IgG 0,5 г/л), эпизодов лимфо- (0,1×10⁹/л) и лейкопении (3,0×10⁹/л), трофических язв голеней и стоп, цитомегаловирусной инфекции (в июле 2018 г.), которые потребовали проведения нескольких курсов терапии внутривенным иммуноглобулином, антибиотиками, валганцикловиром, подбора комбинированной диуретической терапии и антикоагулянтов. Тем не менее, в результате проводимой иммуносупрессивной терапии удалось добиться регресса

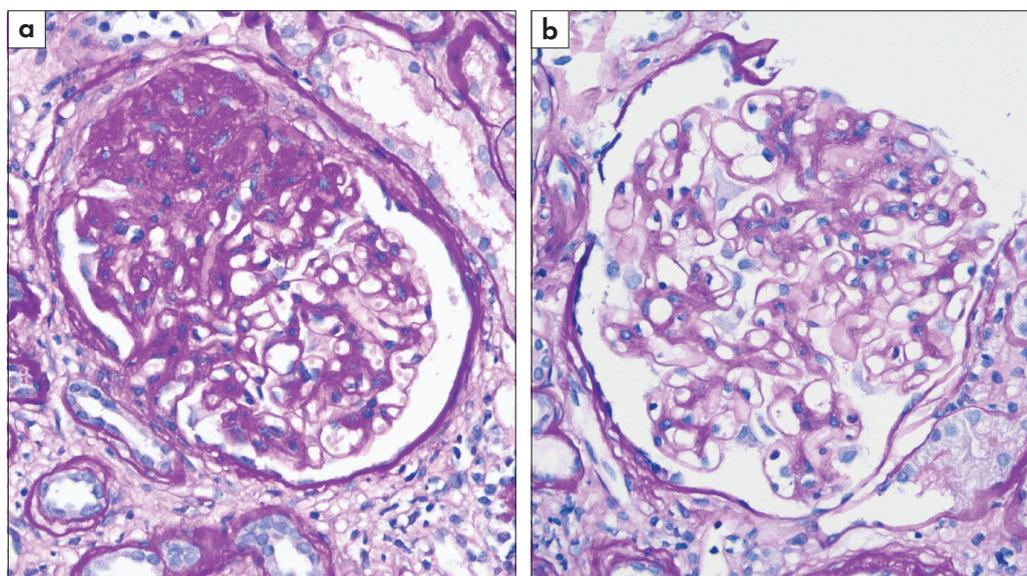


Рис. 1. Световая микроскопия: а) Сегментарный гломерулосклероз и утолщение гломерулярных базальных мембран; окраска PAS, x200. б) Утолщение гломерулярных базальных мембран; окраска PAS, x200.

Fig. 1. Light microscopy: а) Segmental glomerulosclerosis and thickening of glomerular basement membranes; PAS staining, x200. б) Thickening of glomerular basement membranes; PAS staining, x200.

нефротического синдрома (хотя сохранялась протеинурия $>3,5$ г/сут) и улучшения функции почек (уровень креатинина снизился до 173 мкмоль/л, рСКФ 38 мл/мин/ $1,73$ м²). В сентябре 2018 г. возобновлено поддерживающее лечение ритуксимабом. Состояние пациента сохранялось стабильным, при обследовании в декабре 2018 г. уровень креатинина 160 мкмоль/л, протеинурия $4,2$ г/сут, осадок мочи без изменений.

В январе 2019 г. состояние пациента осложнилось развитием двусторонней полисегментарной пневмонии с формированием дыхательной недостаточности, потребовавшей инвазивной вентиляции легких. При посеве бронхоальвеолярного лаважа был получен рост *Acinetobacter baumannii* 10^2 , *Candida albicans* 10^2 , *Enterococcus faecalis* 10^3 (материал был взят на фоне продолжающейся многокомпонентной антибактериальной терапии). Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, у пациента развилась полиорганная недостаточность, которая привела к летальному исходу.

Пациент 2

Пациент 2, мужчина 49 лет, в анамнезе хроническая обструктивная болезнь легких, подагра, неалкогольная жировая болезнь печени. В начале января 2023 г. развилось повышение температуры тела до 39°C , при обследовании выявлены повышение СОЭ до 35 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 155 (норма $0-5$) мг/л, протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия сплошь в п/зр без нарушения функции почек (уровень креатинина 109 мкмоль/л, рСКФ 72 мл/мин/ $1,73$ м²), гидроторакс (по данным

эхокардиографии). Несмотря на отсутствие установленного очага инфекции, по месту жительства проведена антибиотикотерапия цефоперазона сульбактамом, затем левофлоксацином, меропенемом и ванкомицином, после введения дексаметазона достигнута кратковременная нормализация температуры тела. Однако после выписки из стационара развился стойкий субфебрилитет ($37,6^{\circ}\text{C}$), в связи с чем проведен курс лечения доксициклином без эффекта. При обследовании в феврале-марте 2023 г. отмечено сохранение протеинурии до $3,54$ г/сут, эритроцитурии до 25 в п/зр, нарастание уровня креатинина до 137 мкмоль/л. При МСКТ органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии патологии не выявлено. В отсутствие морфологической верификации диагноза в марте 2023 г. начато лечение метилпреднизолоном в дозе 24 мг/сут, нефропротективная терапия периндоприлом 4 мг/сут, в результате чего достигнуто снижение протеинурии до 1 г/сут, уровня креатинина до 106 мкмоль/л. Однако после снижения дозы глюкокортикоидов (ГК) развился нефротический синдром, в связи с чем в августе 2023 г. пациент был впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева.

При дообследовании в стационаре данных за инфекционные заболевания, включая инфекционный эндокардит, не получено. Серологические маркеры СКВ, АФС не выявлены. $16.08.2023$ г. выполнена биопсия почки, которая оказалась малоинформативной в связи с практическим полным отсутствием коркового слоя ткани почки в материале для световой микроскопии (был представлен один клубочек с выраженными артериальными изменениями, не подлежащий адекватной оценке). При имму-

нофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная сегментарная мелкогранулярная экспрессия политипного иммуноглобулина G вдоль ГБМ. Таким образом, иммуноморфологическая картина наиболее соответствовала МН с сегментарным распределением иммунных комплексов. Титр анти-PLA2R составил менее 1:10. В связи с отказом пациента от выполнения повторной биопсии почки было принято решение о модификации иммуносупрессивной терапии: к лечению добавлен циклоспорин с постепенным увеличением дозы до 250 мг/сут под контролем концентрации препарата. В результате лечения к сентябрю 2023 г. достигнут регресс нефротического синдрома: снижение протеинурии до 0,3 г/сут, нормализация уровней общего белка и альбумина в крови. В октябре и ноябре пациент анализы не контролировал. В декабре 2023 г. на фоне внебольничной пневмонии отмечено нарастание уровня креатинина до 185 мкмоль/л, эритроцитурия до 20 в п/зр. Был отменен циклоспорин, проведен курс антибиотикотерапии с эффектом, однако уровень креатинина в январе 2024 г. повысился до 247 мкмоль/л. При повторной госпитализации в Клинику в феврале 2024 г. ввиду нарастания уровня креатинина до 411 мкмоль/л констатировано быстропрогрессирующее течение почечного процесса. Дополнительно исследованы АНЦА. С учетом повышения уровня МПО-АНЦА до 52 ед/мл (норма 0-20) высказано предположение о развитии АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита, однако провести морфологическую верификацию диагноза не удалось в связи с развитием пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) и застоя по малому кругу. Была скорректирована иммуносупрессивная терапия: проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 1500 мг) с последующим переходом на прием преднизолона внутрь в дозе 30 мг/сут, выполнено две инфузии циклофосфамида по 400 мг. Лечение осложнилось развитием пароксизма ФП, который был купирован введением амиодарона, а также стероидного сахарного диабета, в связи с чем была инициирована инсулинотерапия. В результате проводимой терапии уровень креатинина снизился с 411 до 232 мкмоль/л, протеинурия с 15,8 до 8,8 г/сут, нормализовался уровень СРБ. Уровень МПО-АНЦА снизился до 32,1 (норма 0-20) Ед/мл к апрелю 2024 г. Для профилактики инфекции *P. jirovecii* к лечению добавлен сульфаметоксазол + триметоприм в дозе 480 мг/сут. В последующие месяцы продолжены в/в инфузии циклофосфамида в дозе от 400 до 1200 мг с интервалом 2-6 нед. с постепенным снижением дозы преднизолона. Проводимая терапия осложнилась развитием пароксизмов ФП в апреле, мае и июне 2024 г., купированных амиодароном, нескольких эпизодов инфекции дыхательных путей, потребовавших увеличения интервала между введениями циклофосфамида, а также геморрагического кровотечения, приведшего к постгеморрагической

анемии тяжелой степени в мае и июне 2024 г. В качестве возможных причин, способствующих снижению эффективности терапии, следует отметить низкую приверженность пациента к лечению, отказ от своевременных визитов к врачу и выполнения повторной биопсии почки.

К сентябрю 2024 г. суммарно введено 3600 мг циклофосфамида, доза преднизолона составляла 15 мг/сут. Сохранялось сочетание нефротического и острого нефритического синдромов: протеинурия до 13,7 г/сут (альбуминурия 8,7 г/сут), гипоальбуминемия 32 г/л, гиперхолестеринемия 8,9 ммоль/л, эритроцитурия до 25-30 в п/зр, повышение уровня креатинина до 283 мкмоль/л; также наблюдалась анемия (гемоглобин 96 г/л) и повышение СРБ до 72 мг/л. Сохранялся повышенный уровень МПО-АНЦА – 30 (норма 0-20) Ед/мл. При МСКТ от 21.09.2024 г. отмечены признаки интерстициального заболевания легких: в субплевральных отделах обоих легких, больше справа, определялись ретикулярные изменения и мелкие плотные очаги. 07.10.24 г. выполнена повторная биопсия почки. При светооптическом исследовании (корковый и мозговой слои ткани почки, 10 клубочков) выявлен диффузный гломерулонефрит с фиброзно-клеточными (2/10) (рис. 2а) и фиброзными (5/10) полулуниями и неспецифическими критериями хронизации, такими как глобальный (2/10) и сегментарный (5/10) гломерулосклероз, умеренный артериосклероз и незначительный артериолосклероз, выраженные интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (50-55%). При окраске трихромом по Массону обращали на себя внимание рассеянные эпимембранозные фуксинофильные депозиты (рис. 2б). При иммунофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная диффузная преимущественно сегментарная мелкогранулярная экспрессия политипного иммуноглобулина G вдоль ГБМ (рис. 3). Таким образом, имела место морфологическая картина диффузного склерозирующего и некротизирующего гломерулонефрита, которая с учетом клинических данных (гиперпродукция антител к МПО) наиболее характерна для АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита (Гистопатологическая классификация, 2010: смешанный класс [9]). Иммуноморфологические данные не позволяли исключить сопутствующее иммунокомплексное поражение (МН; вероятно, анти-МПО мембранозная нефропатия/ анти-МПО МН-подобные депозиты).

Принимая во внимание сохраняющуюся активность заболевания, а также нежелательные явления, ассоциированные с терапией (сахарный диабет, пароксизмы ФП, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, анемия), принято решение о проведении индукционной терапии ритуксимабом в дозе 1 г в/в №2 с интервалом 2 нед. со стандартной премедикацией метилпреднизолоном, парацетамолом

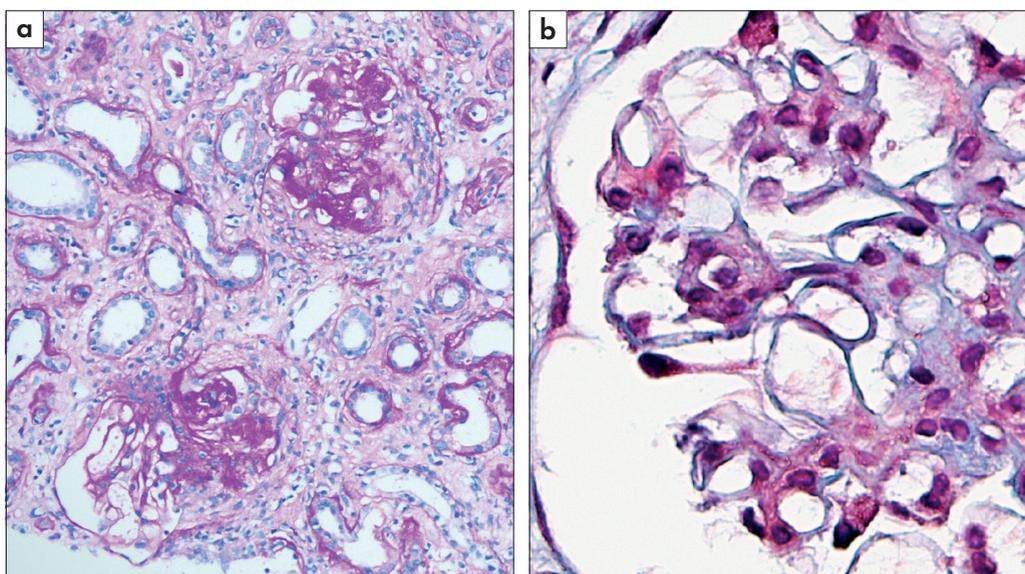


Рис. 2. Световая микроскопия: а) Сегментарные фиброцеллюлярные полулуния; окраска PAS, x100.
 б) Эпимембранозные фуксинофильные депозиты; окраска трихромом по Массону, x400.

Fig. 2. Light microscopy: а) Segmental fibrocellular crescents; PAS staining, x100.
 б) Epimembranous fuchsinophilic deposits; Masson trichrome staining, x400.

и хлоропирамином. От увеличения дозы ГК было решено воздержаться. Продолжена профилактическая терапия сульфаметоксазолом + триметопримом (480 мг/сут), препаратами кальция и витамина D, нефро- и кардиопротективная, антиаритмическая, диуретическая терапия. Индукционную терапию пациент перенес удовлетворительно. В дальнейшем пациент продолжил наблюдение по месту жительства; по данным от февраля 2025 г. уровень креатинина

составил 239 мкмоль/л, общего белка 62 г/л, СРБ 0,1 мг/л; анализы мочи не контролировал.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют два случая МПО-АНЦА-позитивного МПА с морфологически верифицированной анти-PLA2R-негативной МН.

К настоящему времени в литературе описано несколько отдельных случаев и серий наблюдений подобного редкого варианта поражения почек у пациентов с ААВ. Так, в 1997 г. W.Y. Tse и соавт. обобщили данные 10 пациентов, у 9 из которых признаки некротизирующего гломерулонефрита и МН были выявлены при морфологическом исследовании уже на момент манифестации заболевания (у оставшегося пациента признаки васкулита обнаружили при повторной нефробиопсии через 5 лет) [3]. У четырех пациентов первым клиническим проявлением был нефротический синдром, который у двух из них сочетался с нарушением функции почек. АНЦА были выявлены только у четырех пациентов (среди них у 50% АНЦА с перинуклеарным типом свечения, который наиболее характерен для антител к миелопероксидазе). В нашей работе у обоих пациентов наблюдалась сходная динамика развития почечного процесса: формирование нефротического синдрома с последующим присоединением острого/быстро прогрессирующего нефритического синдрома, однако у первого пациента этому предшествовал эпизод острого нефритического синдрома в дебюте заболевания, разрешившийся в результате лечения

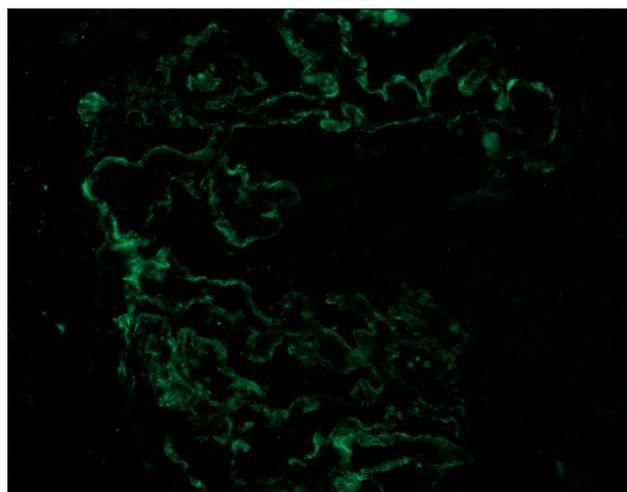


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное исследование на свежемзамороженных срезах. Мелкогранулярная экспрессия иммуноглобулина G (IgG) вдоль гломерулярных базальных мембран; x400.

Fig. 3. Immunofluorescence on frozen sections. Fine granular expression of immunoglobulin G (IgG) along the glomerular basement membranes; x400.

ритуксимабом и ГК. Несмотря на то, что в обоих случаях вклад в развитие почечной дисфункции могло вносить назначение ингибиторов кальциневрина, следует отметить, что концентрация препарата оставалась в пределах терапевтического диапазона, а нарастание уровня креатинина на фоне персистирующего нефротического синдрома в обоих случаях сопровождалось нарастанием эритроцитурин и уровня лабораторных маркеров системного воспаления. Кроме того, функция почек частично восстановилась после усиления иммуносупрессивной терапии (назначения циклофосфида и увеличения дозы ГК). Это позволяет обсуждать гипотезу о трансформации поражения почек, в пользу которой также свидетельствуют результаты повторной нефробиопсии у Пациента 2, выявившей сочетание некротизирующего ЭЖГН и МН. У Пациента 1 в биоптате характерные для ААВ проявления отсутствовали, однако на момент биопсии ведущим в клинической картине был нефротический синдром без значимого снижения азотовыделительной функции почек.

У обоих пациентов были выявлены МПО-АНЦА, а анти-PLA2R отсутствовали, что в целом согласуется с данными литературы о более высокой частоте обнаружения МПО-АНЦА при сочетании ААВ и МН [10-12].

Возможность участия МПО в патогенезе МН установлена давно. Еще в 1987 г. в экспериментальной модели гломерулонефрита была показана способность МПО – катионного белка, вырабатываемого нейтрофилами, связываться с анионами ГБМ и накапливаться в субэпителиальном пространстве в качестве «имплантированного» антигена [13, 14]. В то же время, патогенетическая основа формирования нетипичного для ААВ варианта гломерулонефрита была продемонстрирована только в 2017 г. в работе S. Manabe и соавт. [15], представивших клиническое наблюдение 19-летнего пациента, у которого заболевание манифестировало протеинурией, гематурией, умеренным снижением рСКФ и повышением титра МПО-АНЦА. Светооптическое исследование нефробиоптата выявило картину МН и фиброзных полулуний, а при электронной микроскопии были обнаружены субэпителиальные и мезангиальные электронно-плотные депозиты и утолщение ГБМ. Лечение ГК привело к ремиссии заболевания, однако через 5 лет у пациента развился почечно-легочный синдром, а при повторной биопсии была получена картина ЭЖГН без гистологических признаков МН. В первом биоптате авторами были продемонстрированы депозиты МПО и иммуноглобулина G вдоль ГБМ и в мезангии и их колокализация. Во втором биоптате депозиты МПО отсутствовали. На основании этих находок авторы высказали предположение о том, что различия в клинико-морфологических проявлениях ААВ у пациента зависели от активности заболевания, которая определялась особенностями взаимодействия МПО и МПО-АНЦА, направленных против различных эпитопов

МПО. В случае продукции МПО-АНЦА, способных при связывании с определенными эпитопами МПО подавлять ее ферментативную активность (но не активировать нейтрофилы), по-видимому, могут формироваться стабильные иммунные комплексы, накопление которых в субэпителиальном пространстве запускает патогенез МН, но не приводит к массивному повреждению ткани почки [16, 17]. В то время как выработка АНЦА, направленных против других эпитопов МПО, напротив, способна запустить другой механизм повреждения клубочка с развитием характерного для ААВ ЭЖГН. Ограничением данной работы является отсутствие ИГХ/ИФ исследования с антителами к МПО и ультраструктурной оценки (электронная микроскопия) нефробиоптатов.

Аналогичную картину экспрессии МПО и иммуноглобулина G вдоль ГБМ (и их колокализацию) у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом отмечали и другие авторы [18]. В 2024 г. K. Tomimaga и соавт. описали серию из 7 случаев МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, у которых была выявлена депозиция МПО методом протеомного анализа (с использованием лазерной микродиссекции и жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией) с последующей демонстрацией экспрессии МПО вдоль ГБМ иммуногистохимическим и иммунофлюоресцентным методами и колокализации МПО и иммуноглобулина G методом конфокальной микроскопии [6]. По сравнению с группой пациентов с МПО-АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом пациенты с МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, характеризовались более высокими показателями протеинурии, доли фиброзных полулуний и более низким уровнем МПО-АНЦА в циркуляции. В то же время, рСКФ и уровень протеинурии в этой группе были ниже, чем у пяти пациентов с первичной анти-PLA2R-позитивной МН. В целом, по данным различных серий наблюдений, для МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, характерно сочетание нефротического синдрома (или протеинурии нефротического уровня) с острым нефритическим синдромом или острым повреждением почек [6, 10].

В настоящее время персонализированный подход к лечению пациентов с МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, не разработан. В литературе описаны попытки назначения ГК в режиме монотерапии или чаще в сочетании цитостатиками (циклофосфамидом, азатиоприном, мизорибиним, ритуксимабом), а также сеансами плазмообмена. С нашей точки зрения, принимая во внимание агрессивный характер течения почечного процесса, возможность развития жизнеугрожающих внепочечных проявлений системного васкулита, наиболее целесообразно назначение терапии в соответствии с рекомендациями по лечению поражения почек при ААВ с ее коррекцией по мере трансформации клинического

течения [19]. При этом, как демонстрируют представленные нами наблюдения, следует учитывать высокие риски ассоциированных с терапией нежелательных явлений, прежде всего инфекционных.

Заключение

МН, ассоциированная с МПО-АНЦА – редкий вариант гломерулярного поражения в рамках ААВ,

который может предшествовать классическому экстракапиллярному гломерулонефриту или развиваться одновременно с ним и проявляться сочетанием нефротического и острого или быстро прогрессирующего нефритического синдромов. Комбинированная иммуносупрессивная терапия позволяет добиться полной или частичной ремиссии, однако сопряжена с рисками инфекционных осложнений и иных нежелательных явлений.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Б.Н.М. – разработка концепции и дизайна научной работы, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка обзора литературы, составление и редактирование текста рукописи, координация работы. С.Д.В. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций, консультирование по вопросам патоморфологии, редактирование текста рукописи. С.Е.С. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, консультирование по вопросам патоморфологии, редактирование текста рукописи. К.Т.С. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. Н.П.И. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. К.Е.С. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

B.N.M. – general concept, study design, data collection, data analysis and interpretation, literature review, editing the manuscript, overall coordination. S.D.V. – concept discussion, data analysis and interpretation, illustrations preparation, kidney pathology processing and interpretation, editing the manuscript. S.E.S. – concept discussion, data analysis and interpretation, illustrations preparation, kidney pathology discussion, editing the manuscript. K.T.S. – concept discussion, data analysis and interpretation, editing the manuscript. N.P.I. – concept discussion, data analysis and interpretation, editing the manuscript. K.E.S. – concept discussion, data analysis and interpretation, editing the manuscript, approval of the final version.

Информация об авторах:

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач-патологоанатом, государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГКБ No 52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Кадоркина Татьяна Сергеевна – зав. отделением «Искусственная почка» Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: kadorkina_t_s@staff.sechenov.ru

Новиков Павел Игоревич – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0003-0148-5655>; e-mail: novikov-pavel@mail.ru

Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0002-1823-0125>, e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru

Author's information:

Nikolay Bulanov, <http://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Dmitrii Starikov, <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Ekaterina Stolyarevich, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Tatyana Kadorkina, e-mail: kadorkina_t_s@staff.sechenov.ru

Pavel Novikov, <http://orcid.org/0000-0003-0148-5655>; e-mail: novikov-pavel@mail.ru

Elena Kamyshova, <http://orcid.org/0000-0002-1823-0125>, e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru

Список литературы

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-453. DOI: 10.1053/J.AJKD.2020.10.009
3. Tse WY, Howie AJ, Adu D et al. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(5):1017-1027. DOI: 10.1093/NDT/12.5.1017
4. Yoshida S, Hanai S, Nakagomi D et al. Membranous Nephropathy with Proteinase 3-ANCA-associated Vasculitis Successfully Treated with Rituximab. *Intern Med.* 2021;60(1):145-150. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.4752-20
5. Collister D, Sathianathan C, Ryz K et al. ANCA Associated Vasculitis Secondary to Levamisole-Adulterated Cocaine with Associated Membranous Nephropathy: A Case Series. *Am J Nephrol.* 2017;45(3):209-216. DOI: 10.1159/000456553
6. Tominaga K, Toda E, Takeuchi K et al. Myeloperoxidase-Associated Membranous Nephropathy in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2024;9(7):2240-2249. DOI: 10.1016/J.EKIR.2024.04.041
7. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-326. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221796
8. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG et al. The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep.* Published online October 23, 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-201554
9. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-1636. DOI: 10.1681/ASN.2010050477
10. Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):299-308. DOI: 10.2215/CJN.04060808
11. Barrett CMF, Troxell ML, Larse CP, Houghton DC. Membranous glomerulonephritis with crescents. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):963-971. DOI: 10.1007/S11255-013-0593-X
12. Zou R, Liu G, Cui Z et al. Clinical and Immunologic Characteristics of Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis Combined With Membranous Nephropathy: A Retrospective Cohort Study in a Single Chinese Center. *Medicine.* 2015;94(37). DOI: 10.1097/MD.0000000000001472
13. Couser WG, Johnson RJ. What is myeloperoxidase doing in ANCA-associated glomerulonephritis? *Kidney Int.* 2015;88(5):938-940. DOI: 10.1038/KI.2015.259
14. Johnson RJ, Couser WG, Chi EY et al. New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J Clin Invest.* 1987;79(5):1379-1387. DOI: 10.1172/JCI112965
15. Manabe S, Hatano M, Nakano M, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody causes different renal diseases by immune-complex formation and pauci-immune mechanism: A case report. *Pathol Int.* 2017;67(8):419-424. DOI: 10.1111/pin.12545
16. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1773-1783. DOI: 10.1172/JCI65292
17. Zhang AH, Chen M, Gao Y et al. Inhibition of oxidation activity of myeloperoxidase (MPO) by propylthiouracil (PTU) and anti-MPO antibodies from patients with PTU-induced vasculitis. *Clin Immunol.* 2007;122(2):187-193. DOI: 10.1016/J.CLIM.2006.09.011
18. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S et al. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol.* 2011;42(5):649-658. DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2010.08.020
19. Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Перевод на русский язык Н.М. Буланова под редакцией Е.В. Захаровой. *Нефрология и диализ.* 2024;26(4):397-434. DOI: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

Дата получения статьи: 24.03.2025

Дата принятия к печати: 02.06.2025

Submitted: 24.03.2025

Accepted: 02.06.2025