



ГОРОДСКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ  
БОЛЬНИЦА №52

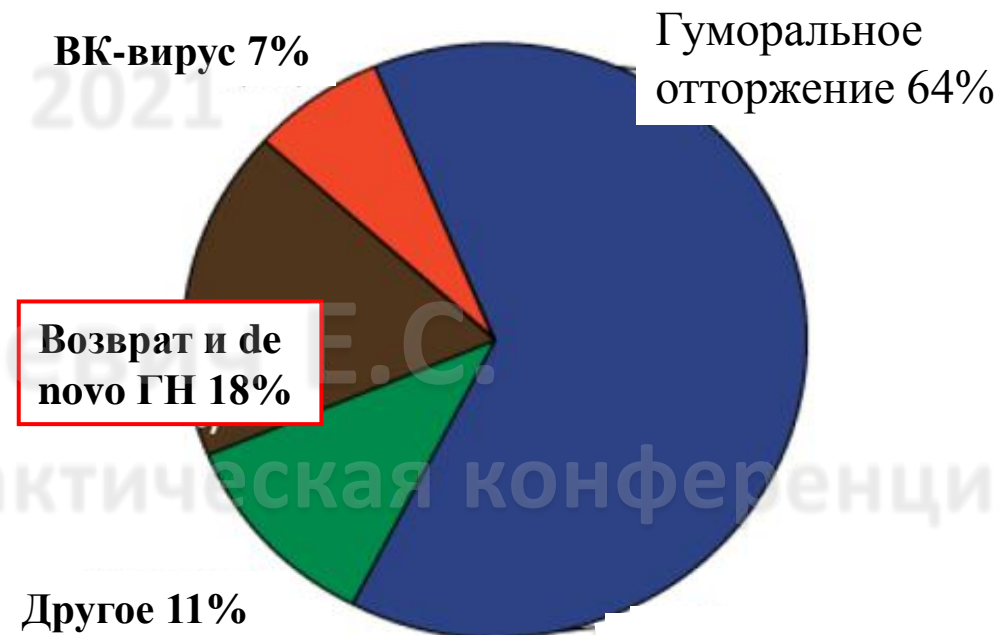
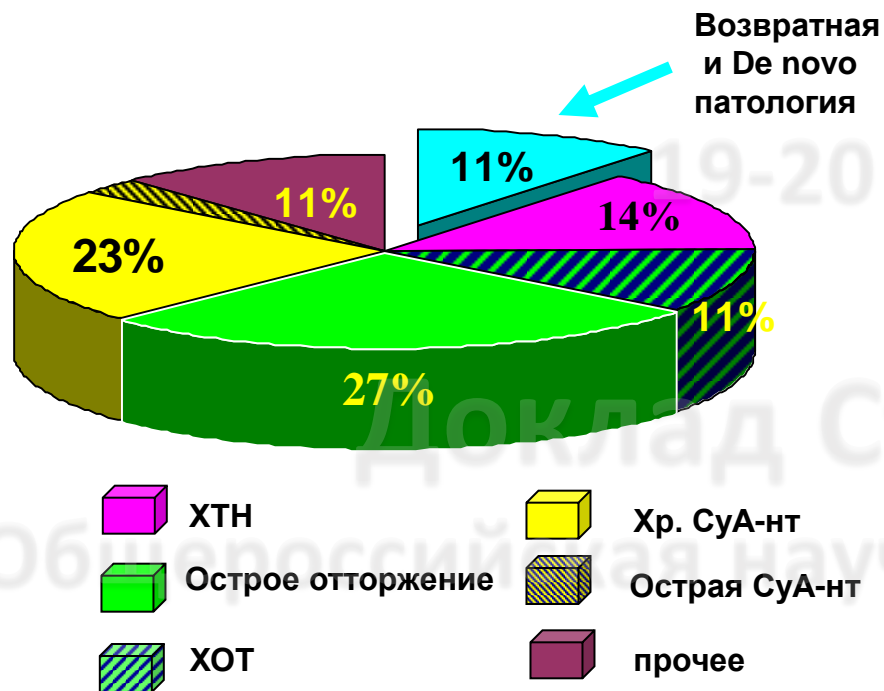


# Возвратная патология после трансплантации почки

Столяревич Е.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
Москва 20.11.2021

# Возвратная патология в структуре причин утраты функции трансплантата



# Возвратная патология в структуре потерь трансплантата

Частота выявления возвратной патологии зависит от:

- 1) Выполнения биопсии в собственных почках
  - 2) Срока после АТП
  - 3) Выполнения протокольных биопсий
- Индикационные биопсии: 4% в первый год ; 10-13% в поздние сроки (Gourishankar S, 2010; Allen P 2017)
  - Протокольные биопсии: 5,2% в первый год ; 42% к 10 годам наблюдения (Cosio FG 2016 )

# Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes

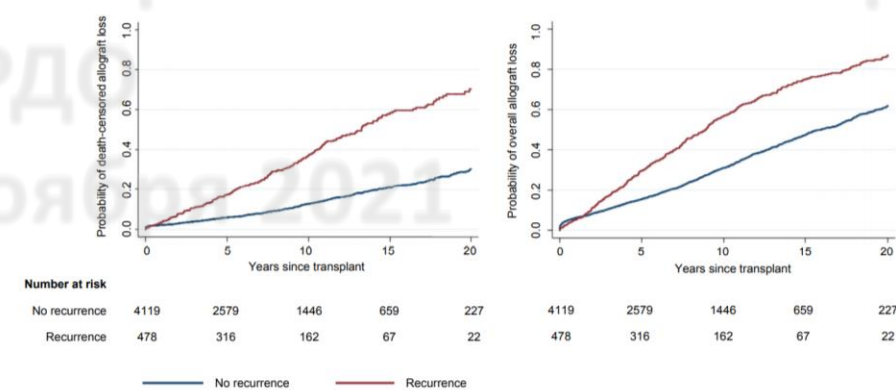
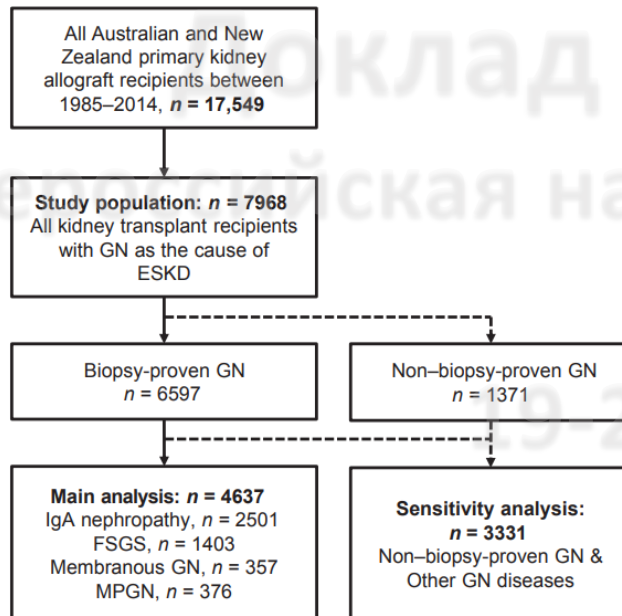


see commentary on page 294

Penelope J. Allen<sup>1,2,3</sup>, Steve J. Chadban<sup>4,5,6</sup>, Jonathan C. Craig<sup>1,2</sup>, Wai H. Lim<sup>7</sup>, Richard D.M. Allen<sup>4,5,8</sup>, Philip A. Clayton<sup>6,9</sup>, Armando Teixeira-Pinto<sup>1</sup> and Germaine Wong<sup>1,2,8,10</sup>

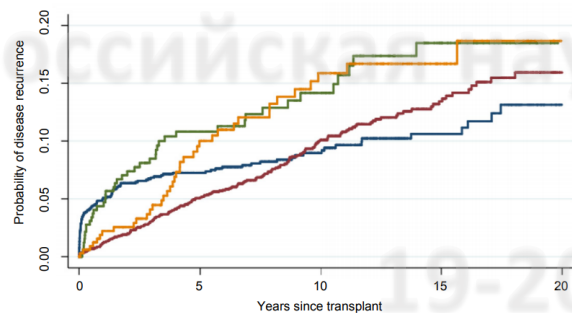
<sup>1</sup>Sydney School of Public Health, University of Sydney, New South Wales, Australia; <sup>2</sup>Centre for Kidney Research, Kids Research Institute, The Children’s Hospital at Westmead, New South Wales, Australia; <sup>3</sup>ANU College of Medicine, Biology and Environment, Australian National University, Canberra, Australian Capital Territory, Australia; <sup>4</sup>Transplantation Services, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, New South Wales, Australia; <sup>5</sup>Sydney Medical School, University of Sydney, New South Wales, Australia; <sup>6</sup>Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, South Australia, Australia; <sup>7</sup>Department of Nephrology, Sir Charles Gardiner Hospital, Perth, Western Australia, Australia; <sup>8</sup>Centre for Transplant and Renal Research, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia; <sup>9</sup>Faculty of Health Sciences, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; and <sup>10</sup>Department of Renal Medicine, Westmead Hospital, New South Wales, Australia

Частота возврата – 10%  
(479 из 4537)  
Потери трансплантата – 44%  
(212 из 479)  
Риск потери трансплантата -  
HR 2.04 [1.81-2.31]



# Влияние возвратной патологии на отдаленные результаты АТП

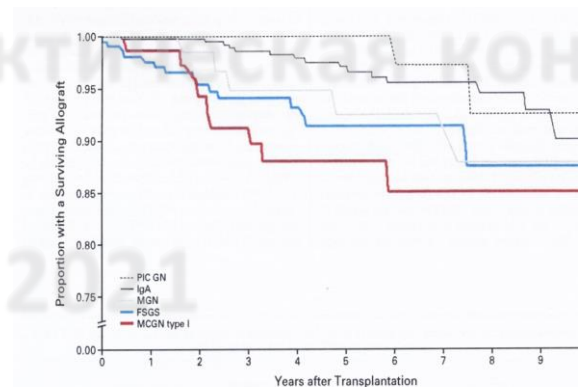
Сроки возврата и отдаленная выживаемость зависят от формы ГН



Number at risk

FSGS	1653	769	412	194	67
IgA nephropathy	2451	1543	836	365	115
MPGN	352	201	122	63	35
Membranous	340	194	121	51	13

— FSGS	— IgA nephropathy
— MPGN	— Membranous GN

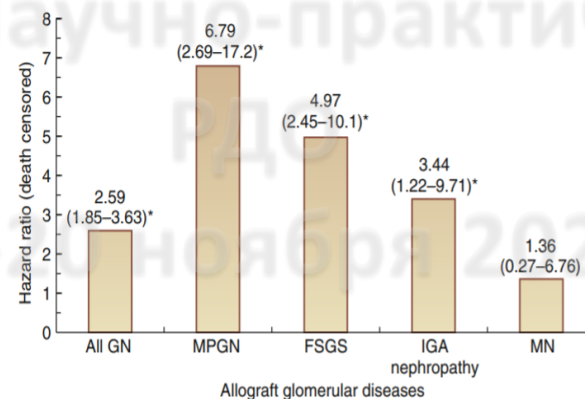


No. at Risk

PIC GN	102	90	74	62	56	48	36	26	16	5	2
IgA	532	462	398	312	253	217	153	119	87	47	15
MGN	81	70	60	49	44	40	31	20	15	9	5
FSGS	221	189	156	124	103	91	65	54	36	19	5
MCGN type I	88	75	64	57	48	40	28	25	16	12	4

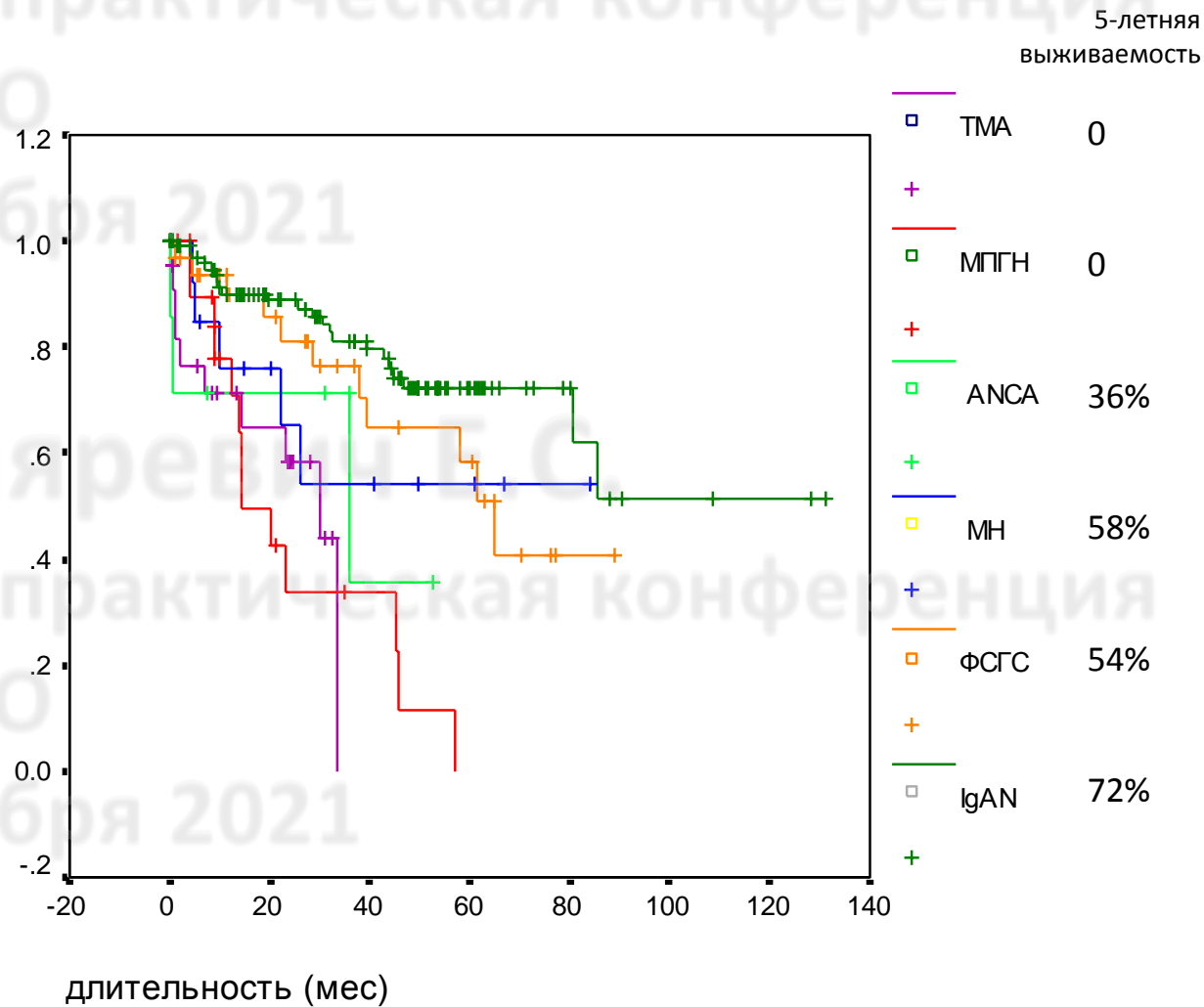
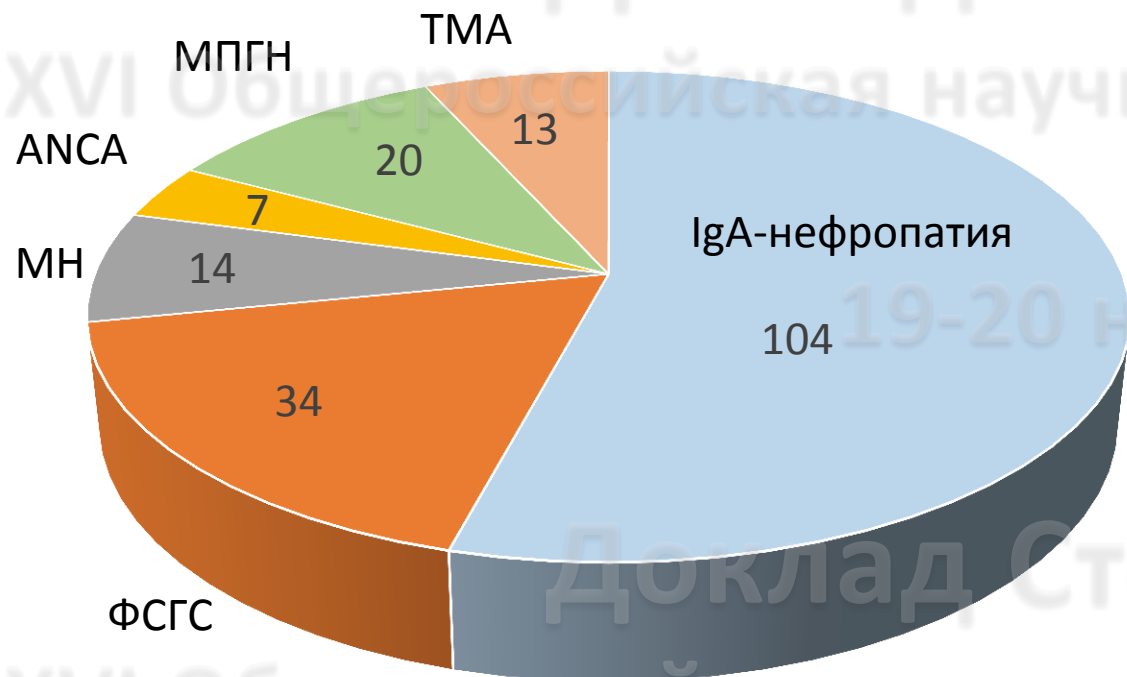
Allen P Kid Int (2017)92, 461–469

Briganti EM et al. NEJM 2002



Cosio F. Cattran D. (2017). KI 91(2), 304–314.

# Частота выявления возвратной патологии и ее влияние на прогноз (собственные данные)

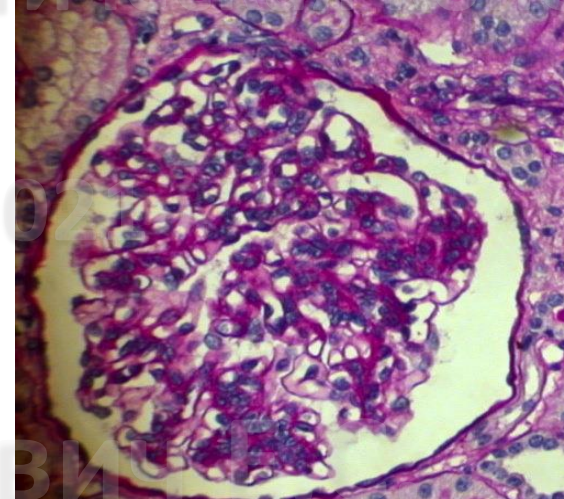


# IgA-нефропатия

Доклад Столяревич Е.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

- Самый распространенный вариант возвратной патологии
- Развитие рецидива в 10-25%  
(По гистологии – до 50%)
- Потеря трансплантата – 2-16%
- Срок после АТП – 2-5 лет
- Риск возврата выше у молодых пациентов
- Редукция ИСТ ассоциирована с увеличением риска возврата



Ponticelli C CJASN 2010

J. Floege et al. Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 15–21

19-20 ноября 2021

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

РДО

Доклад Столяревич Е.С.

РДО

# Частота возврата IgA-нефропатии и его влияние на прогноз АТП

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

## Retrospective Cohort Study

**TANGO** Post-Transplant Glomerular Disease (TANGO) Project



Multicenter, international  
16 Centers in Europe,  
North America, South America

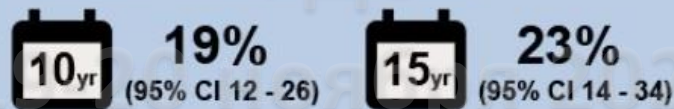


IgA nephropathy diagnosis  
by biopsy in native kidney  
n = 504



January 2005 to  
December 2015

## Частота возврата IgA-нефропатии



Median Time to Recurrence



3.4 years  
(IQR 1.4-5.7 yr)

## Выживаемость трансплантатов после возврата IgA-нефропатии

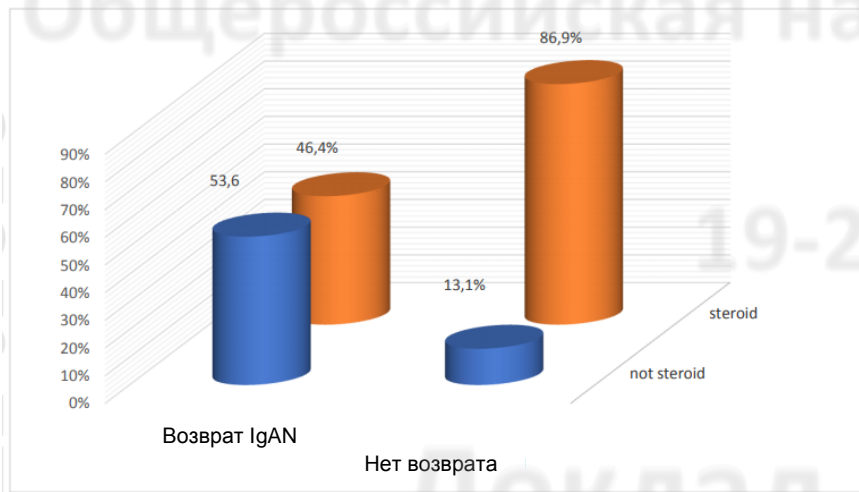


Eurotransplant registry data  
(1207 пациентов с IgA и 7935 – с  
другими заболеваниями):

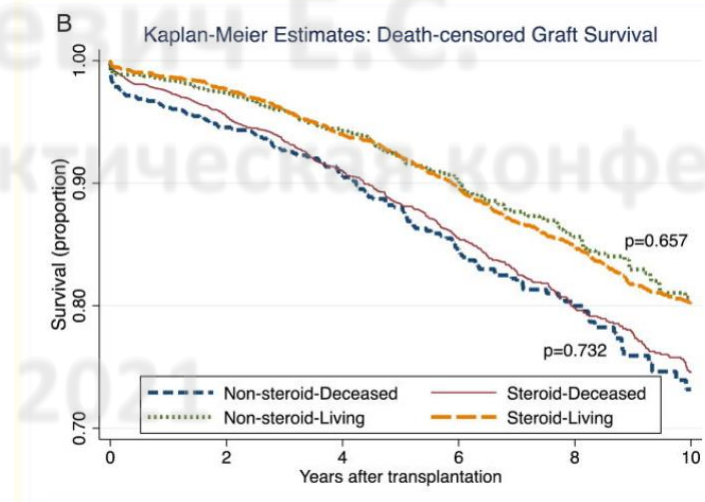
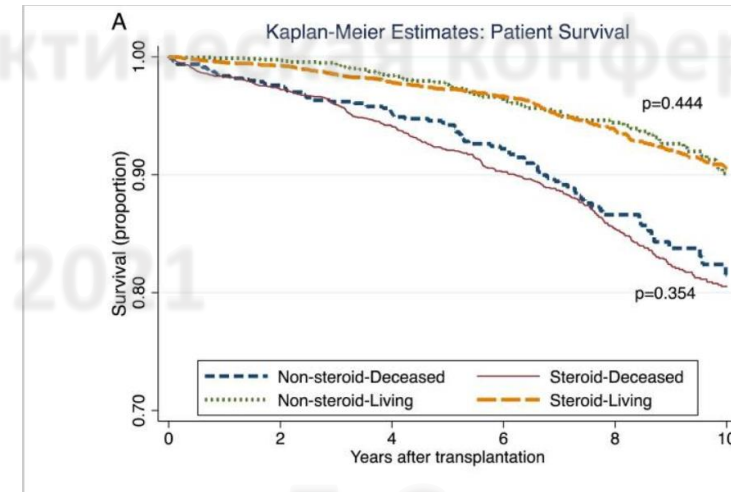
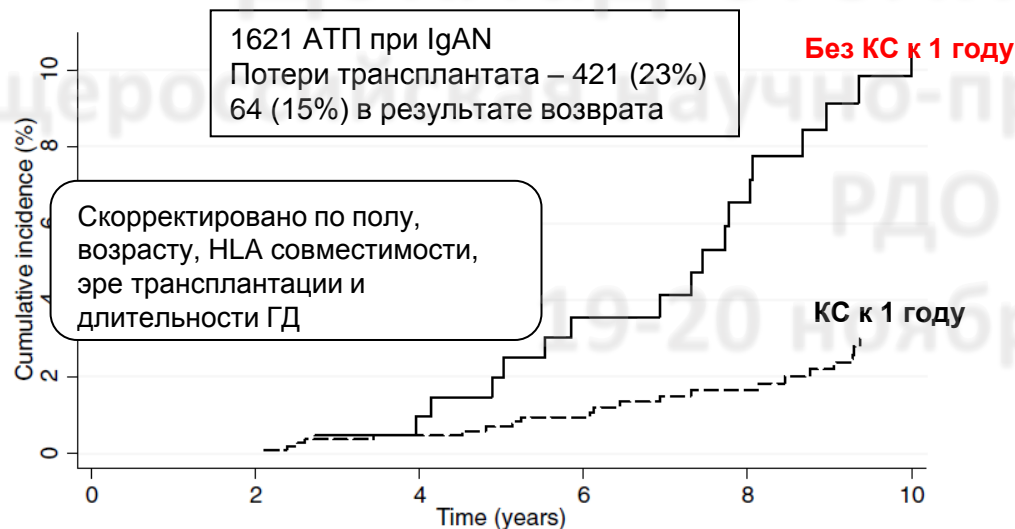
10-летняя выживаемость идентична  
(71,1% vs 70,2%;p=0.5)



# Факторы риска возврата IgA-нефропатии (отмена стероидов)



M.C. Di Vico Clin Transplant (2018)



Leeaphorn N, et al ..retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. Transpl Int. 2018 31(2):175-186.

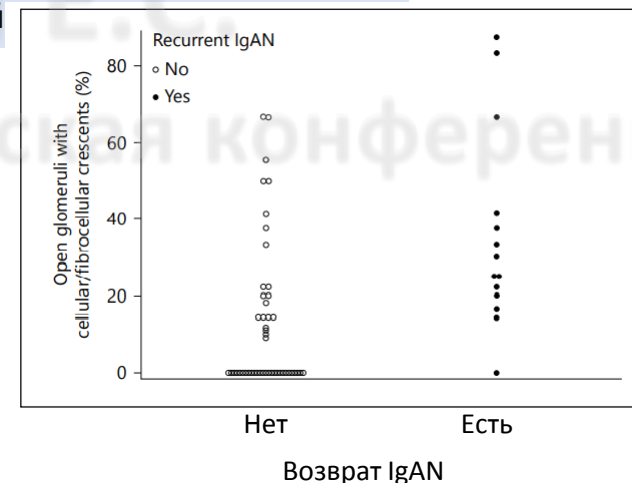
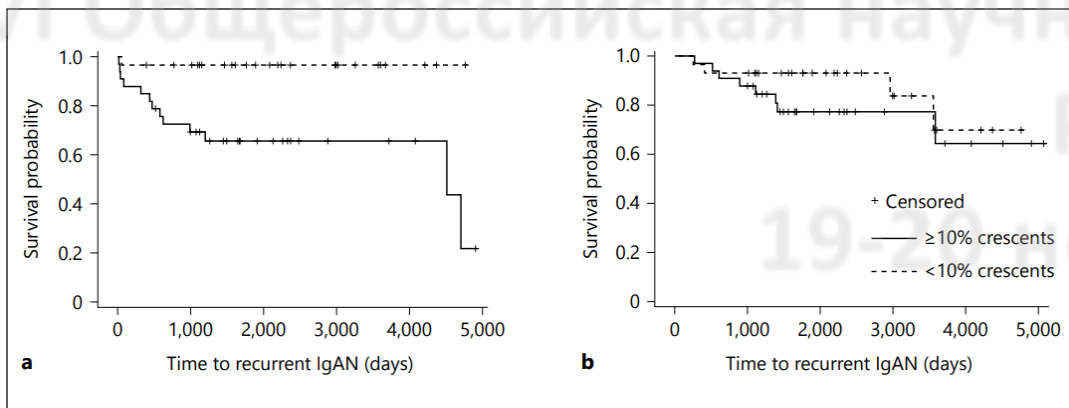
# Факторы риска возврата IgA-нефропатии (полулуния)

Фактор	HR	95% CI	p
Возраст на момент диагностики	0.91	0.85–0.97	0.003
Черная раса	7.14	2.09–24.4	0.002
Срок с момента диагностики до АТП	0.79	0.61–1.03	0.09
% полулуний (на 10%)	1.32	1.10–1.57	0.003
Отторжение	3.26	1.05–10.2	0.04

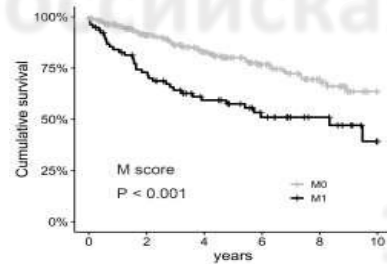
62 пациента IgAN  
 Частота возврата – 22,5% (14 из 62)  
 Средний срок возврата – 2,75 лет

% полулуний у пациентов с возвратной IgA-нефропатией

Вероятность возврата (а) и выживаемость трансплантатов (б) при IgA-нефропатии в зависимости от наличия полулуний в нативных почках (более 10%)

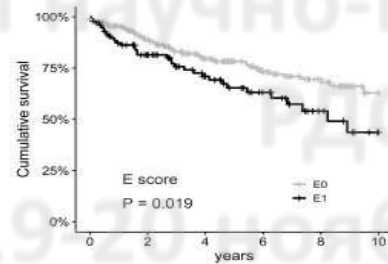


# Оксфордская классификация в оценке прогноза возвратной IgA-нефропатии



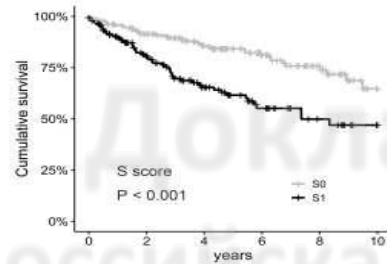
No. at risk

M0	256	190	130	78	43	15
M1	77	52	35	22	14	4
	0	2	4	6	8	10



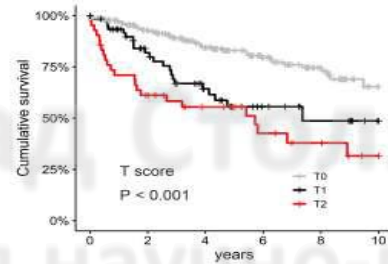
No. at risk

E0	234	178	123	75	45	15
E1	99	64	42	25	12	4
	0	2	4	6	8	10



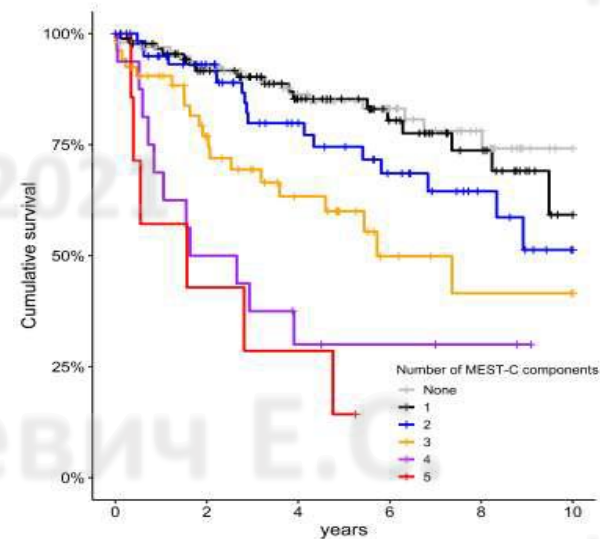
No. at risk

S0	185	147	109	69	40	11
S1	148	95	56	31	17	8
	0	2	4	6	8	10



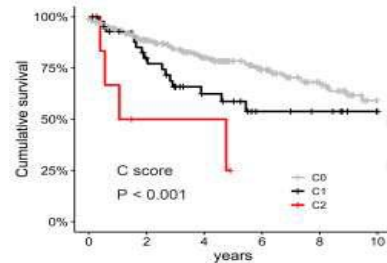
No. at risk

T0	229	179	125	78	43	14
T1	62	39	23	12	7	2
T2	42	24	17	10	7	3
	0	2	4	6	8	10



No. at risk

None	101	84	62	38	21	8
1	92	68	47	30	18	4
2	64	47	31	21	11	3
3	53	32	19	8	5	4
4	16	8	4	3	2	0
5	7	3	2	0	0	0
	0	2	4	6	8	10



No. at risk

C0	283	211	146	92	51	18
C1	44	29	17	8	6	1
C2	6	2	2	0	0	0
	0	2	4	6	8	10

# What do we know about IgA recurrence in adult kidney transplant recipients?

## Retrospective Cohort Study

**TANGO** Post-Transplant Glomerular Disease (TANGO) Project



Multicenter, international  
16 Centers in Europe,  
North America, South America



IgA nephropathy diagnosis  
by biopsy in native kidney  
n = 504



January 2005 to  
December 2015

## Associations with IgA Recurrence

DSA prior to transplant and recurrence



**HR 2.74**  
(95% CI 1.22-6.14)

De novo DSA and recurrence



**HR 6.65**  
(95% CI 3.33-13.27)

## Graft Survival after IgA Recurrence



1 year **94%**  
5 years **83%**  
8 years **68%**

## Time To IgA Recurrence

Cumulative Incidence of Recurrence



**19%**  
(95% CI 12 - 26)



**23%**  
(95% CI 14 - 34)

Median Time to Recurrence



**3.4 years**  
(IQR 1.4-5.7 yr)

## Treatment of IgA Recurrence



ACEi or ARBs **75%**

Pulse steroids **24%**

Increase MMF or add steroids **10%**



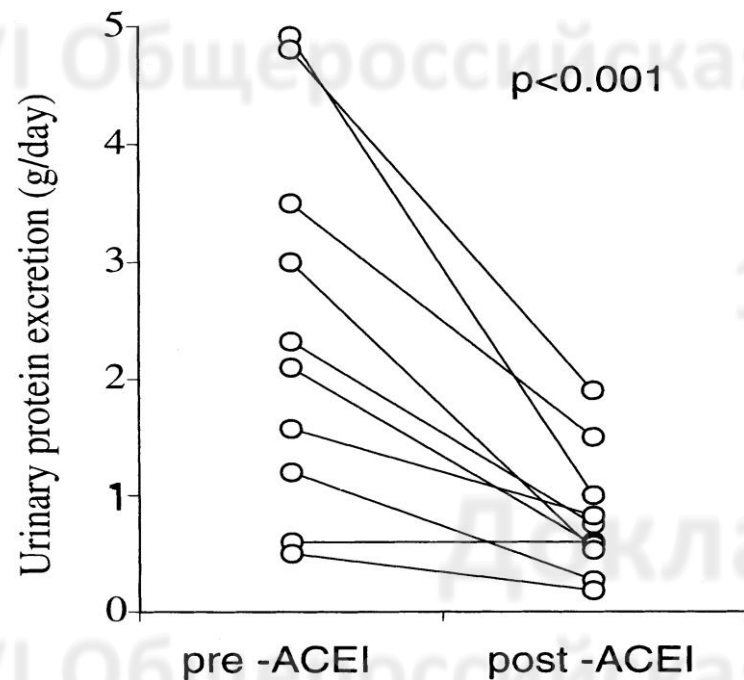
Cyclophosphamide **4%**

No treatment **11%**

**Conclusions** In this multicenter international cohort of kidney transplant recipients, cumulative incidence of recurrent IgA was 19% at 10 years, and 23% at 15 years after kidney transplantation.

Audrey Uffing, Maria José Pérez-Saéz, Thomas Jouve, et al. **Recurrence of IgA after Kidney Transplantation in Adults**. CJASN doi: 10.2215/CJN.00910121. Visual Abstract by Sinead Stoneman, MB BCh BAO, MRCPI

# Лечение возвратной IgA-нефропатии



Kazumasa Oka et al. Nephrol. Dial. Transplant.  
2000;15:689-695

- Выбор базового иммуносупрессанта (ЦсА либо Так) не оказывает влияния на вероятность возврата IgA-нефропатии и темпы ее прогрессирования
- Индукционная терапия может влиять на частоту возврата IgA-нефропатии :  
Базиликсимаб 41% vs Тимоглобулин - 9% возврата

Berthoux et al. Transplantation 2008

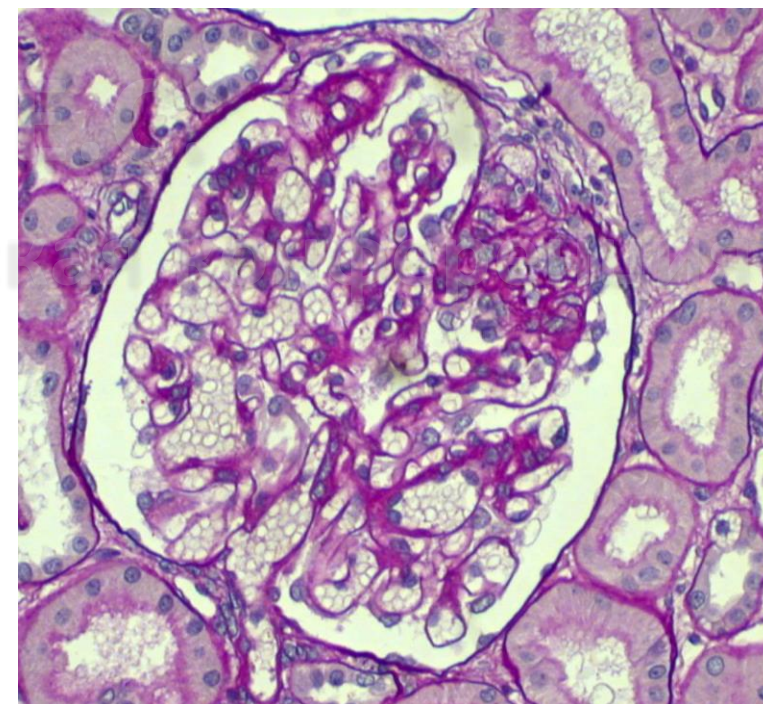
Лечение возвратной IgA-нефропатии кортикостероидами в течение 6 мес (пульсы МП по 500мг №3 в 1,3 и 5 мес + преднизолон РО 0,5мг/кг/день) снижает риск потери трансплантата в 4,4 раза (95% CI 0.7-27)

Messina M J Nephrol. 2016

# Возвратный ФСГС

## Факторы риска возврата ФСГС

1. Белая раса
2. Уровень протеинурии (*Ponticelli C Pediatr Transplant. 2004;8:334–338.*)
3. Быстрое прогрессирование до тХПН (менее 3 лет)  
(*S. Weber and B. Tonshoff Transplantation, 80, S128–S134, 2005.*)
4. Исходная стероид-чувствительность: вероятность возврата 92,9% при СЧ в дебюте и 30,2% при СРНС (*W.Y.Ding, JASN, vol. 25, no. 6, pp. 1342–1348, 2014.*)
5. Возврат в предыдущем трансплантате:  
В случае потери трансплантата в результате возвратного ФСГС риск возврата в следующем трансплантате – 80% (*Cosio, F. G., (2017). K Int, 91(2), 304–314.*)
6. У взрослых: старший возраст, BMI, нефрэктомия (*Uffing A CJASN 2020, 15 (2) 247-256*)

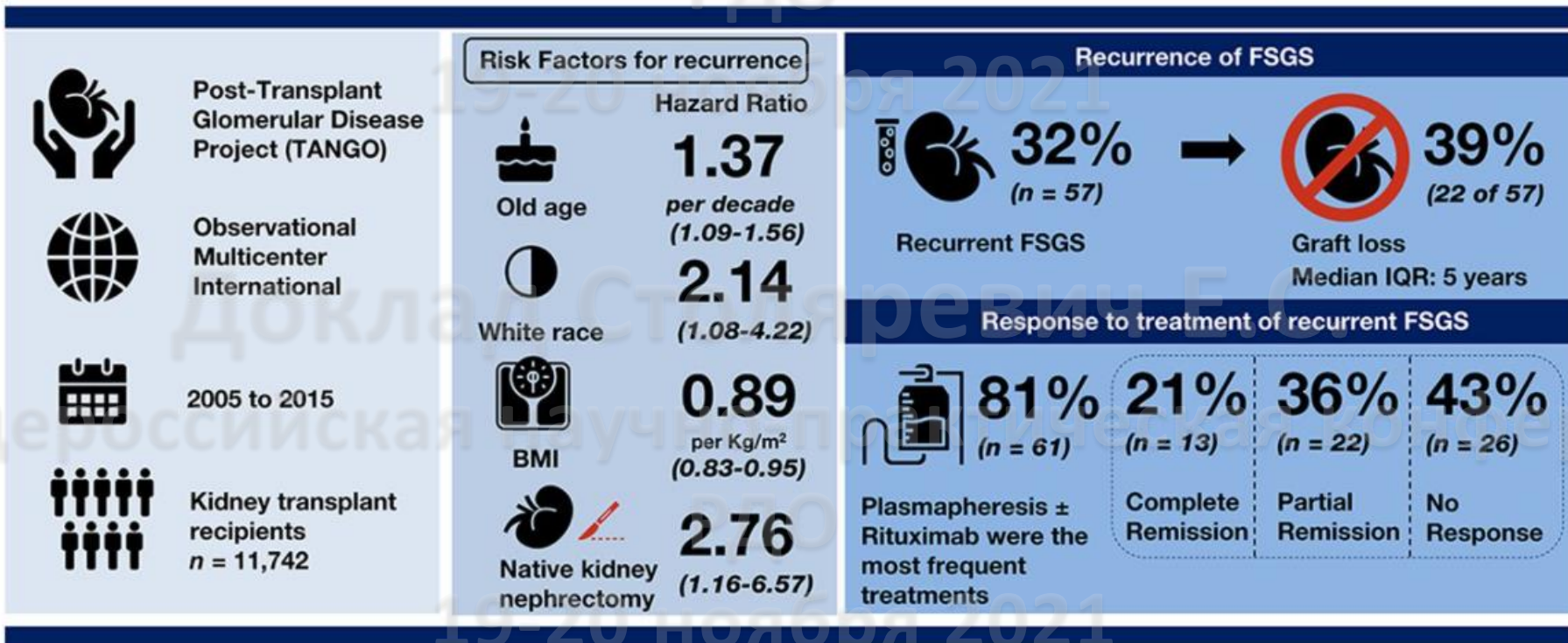


# Возвратный ФСГС у взрослых

(по данным многоцентрового исследования TANGO)

## Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation in Adults

**CJASN**  
Clinical Journal of American Society of Nephrology



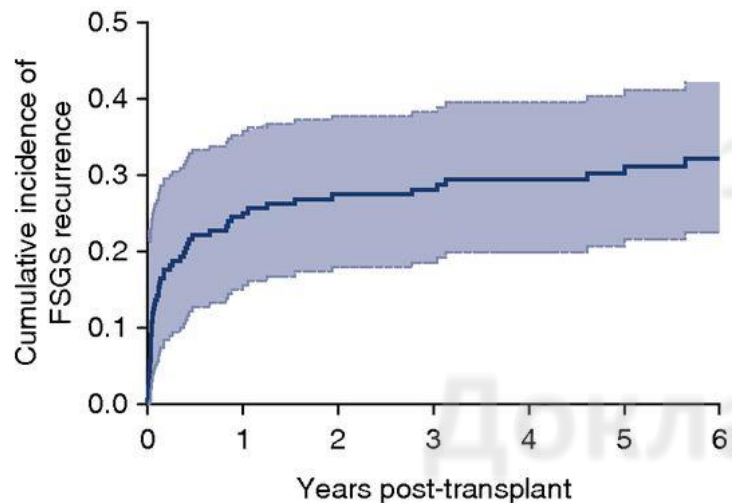
**Conclusions:** Idiopathic FSGS recurs post-transplant in one-third of cases, increases by five-fold the risk of graft loss. Response to treatment significantly improves outcomes but is achieved in only half of the cases.

# Возвратный ФСГС

Доклад Столяревич Е.С.

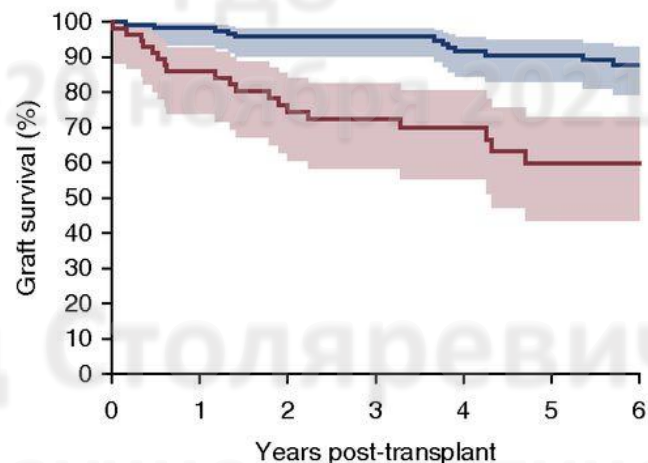
Вероятность возврата

**A**



Number at risk: 176 130 119 92 80 64 54

Влияние на прогноз

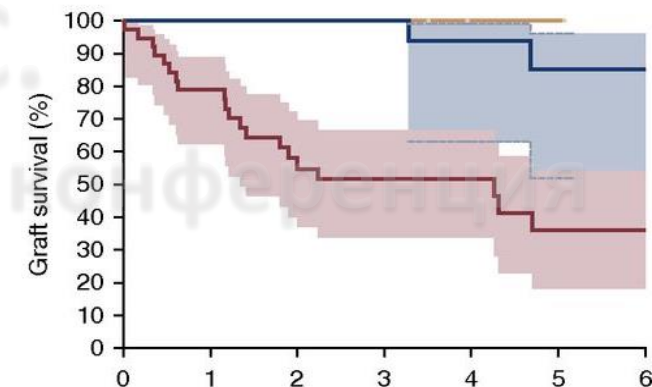


	0	1	2	3	4	5	6
Number at risk:	119	117	110	101	86	75	61
No recurrent FSGS	119	117	110	101	86	75	61
Recurrent FSGS	57	47	39	33	23	17	14

— No recurrent FSGS  
— Recurrent FSGS

**B**

Влияние на прогноз  
(значение ремиссии)

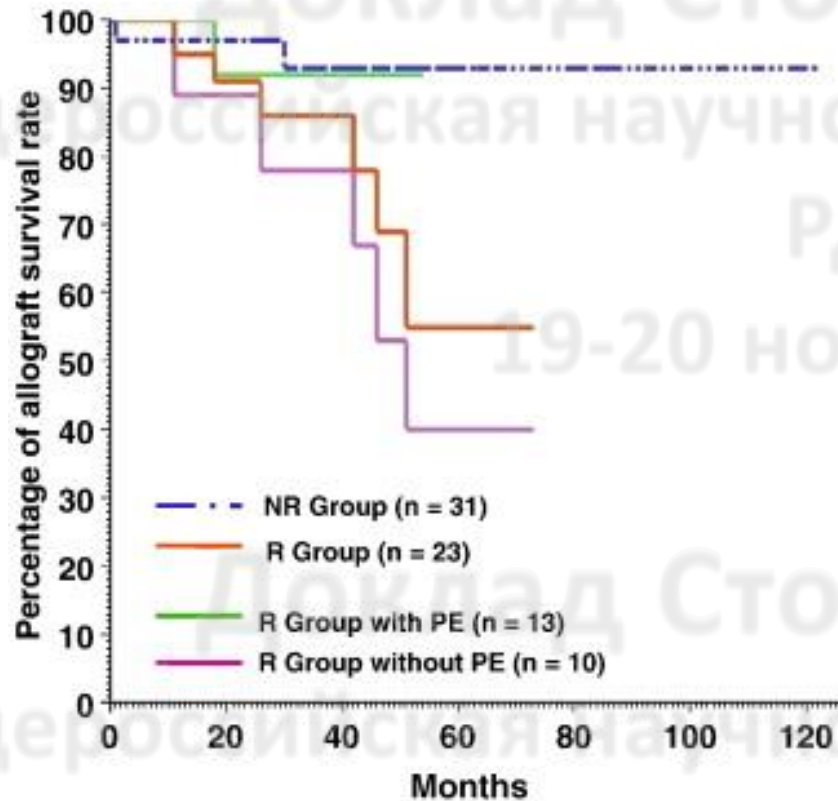


	0	1	2	3	4	5	6
Number at risk:	10	10	10	10	8	8	7
Complete remission	10	10	10	10	8	8	7
Partial remission	16	16	15	12	6	6	5
No Remission	31	21	14	11	9	3	2

— Complete remission — No remission  
— Partial remission



# Лечение ФСГС

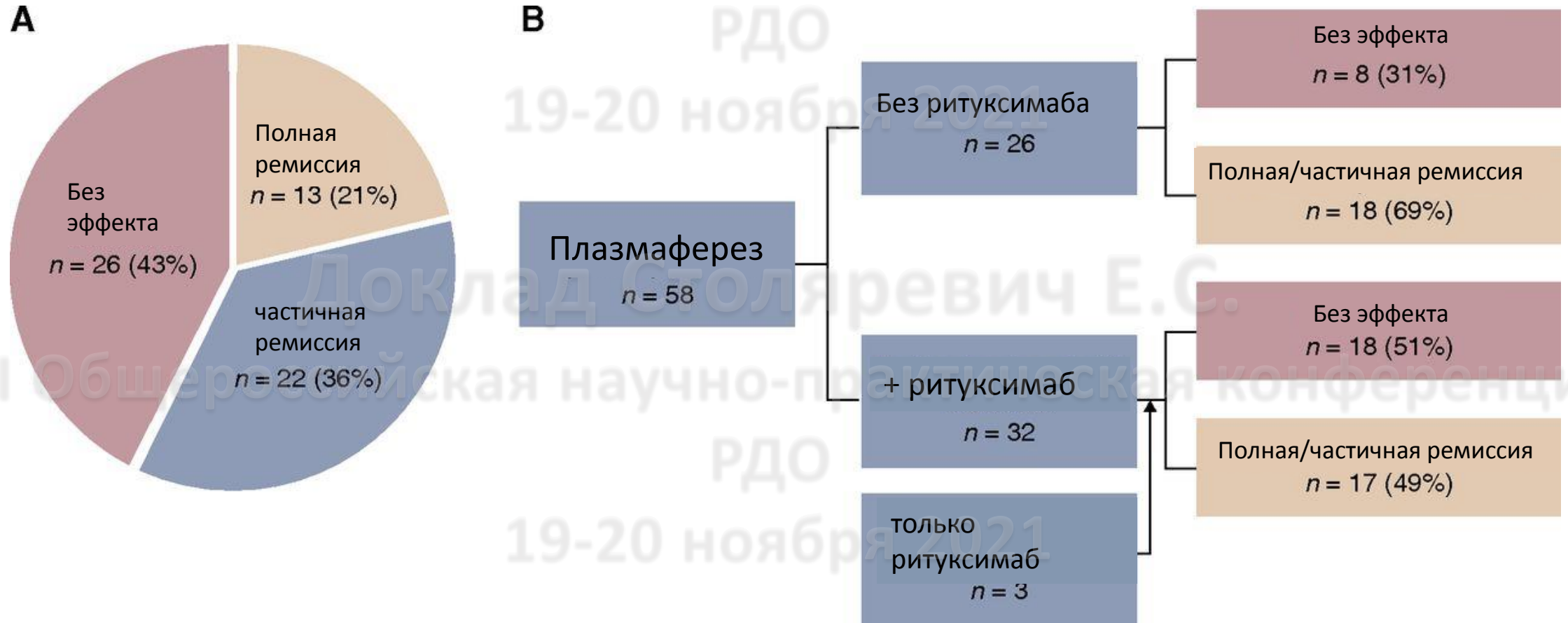


- Плазмаферез (до операции либо при первых признаках возврата)
- Ритуксимаб 375мг/м<sup>2</sup>
- иАПФ/БРА

Эффективность ПФ (достигнута полная либо частичная ремиссия)  
70% - у детей  
63% - у взрослых

# Лечение возвратного ФСГС

XVI Общероссийская научно-практическая конференция



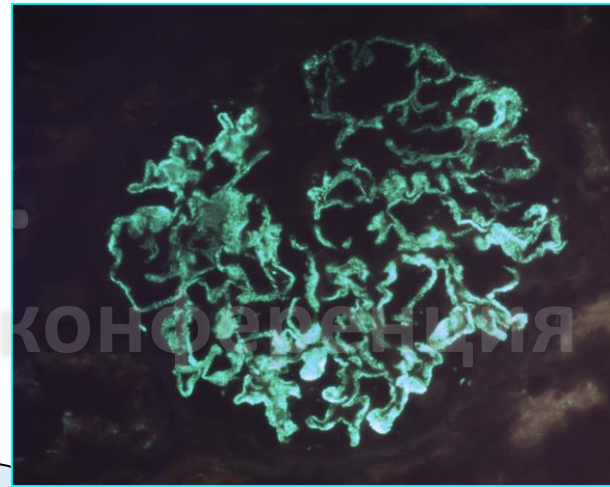
XVI Общероссийская научно-практическая конференция

**РДО**

19-20 ноября 2021

# Посттрансплантационная МН

Частота 1,3-2,1% (наши данные-1%)



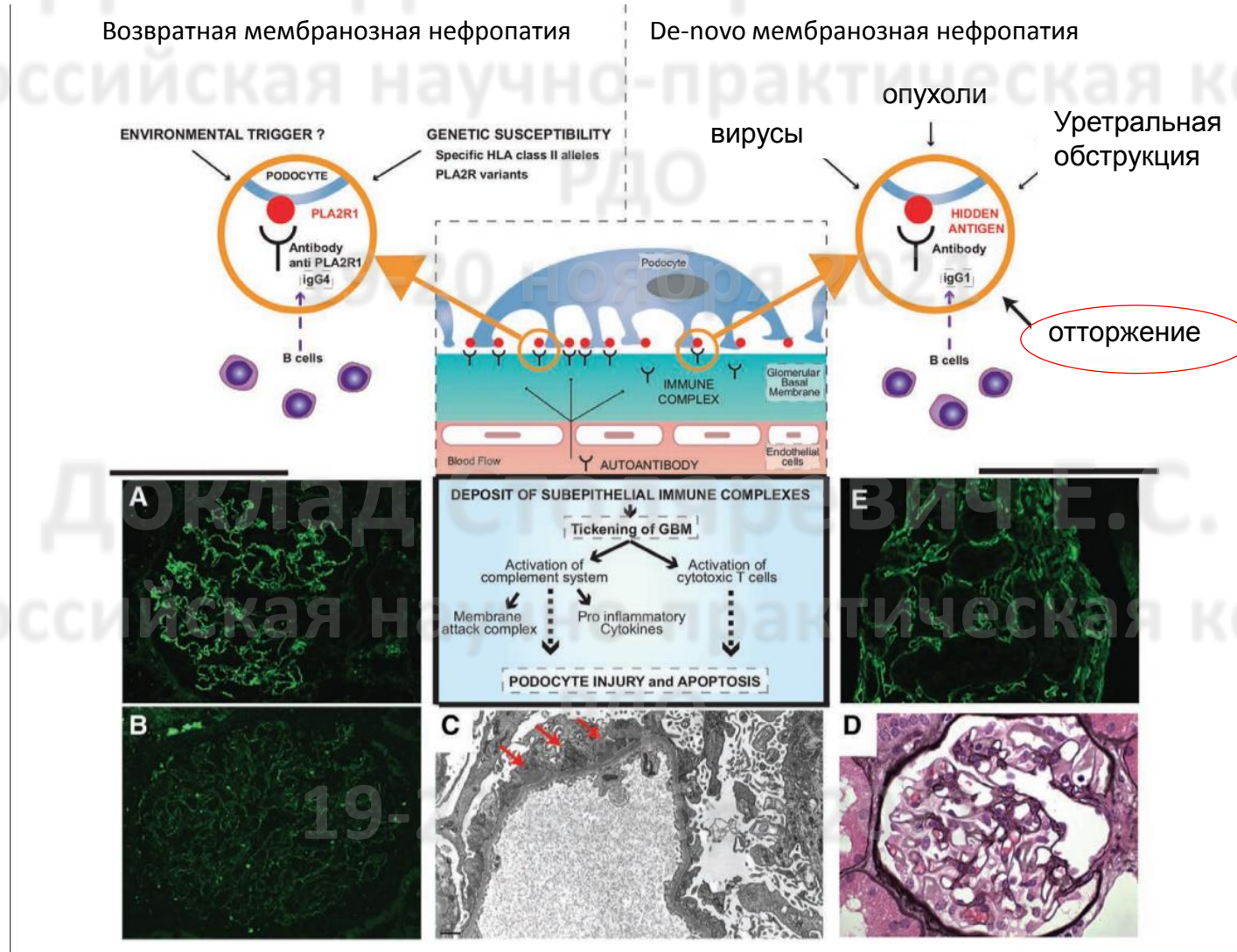
## Возвратная МН

- Частота по данным протокольных биопсий - 40%
- Срок после АТП ~ 4 мес
- Клинический возврат ~ 10 мес
- Часто НС
- 50% прогрессируют до тХПН в течение 10 лет после возврата
- 50% - anti-PLA<sub>2</sub>R1 ат\*

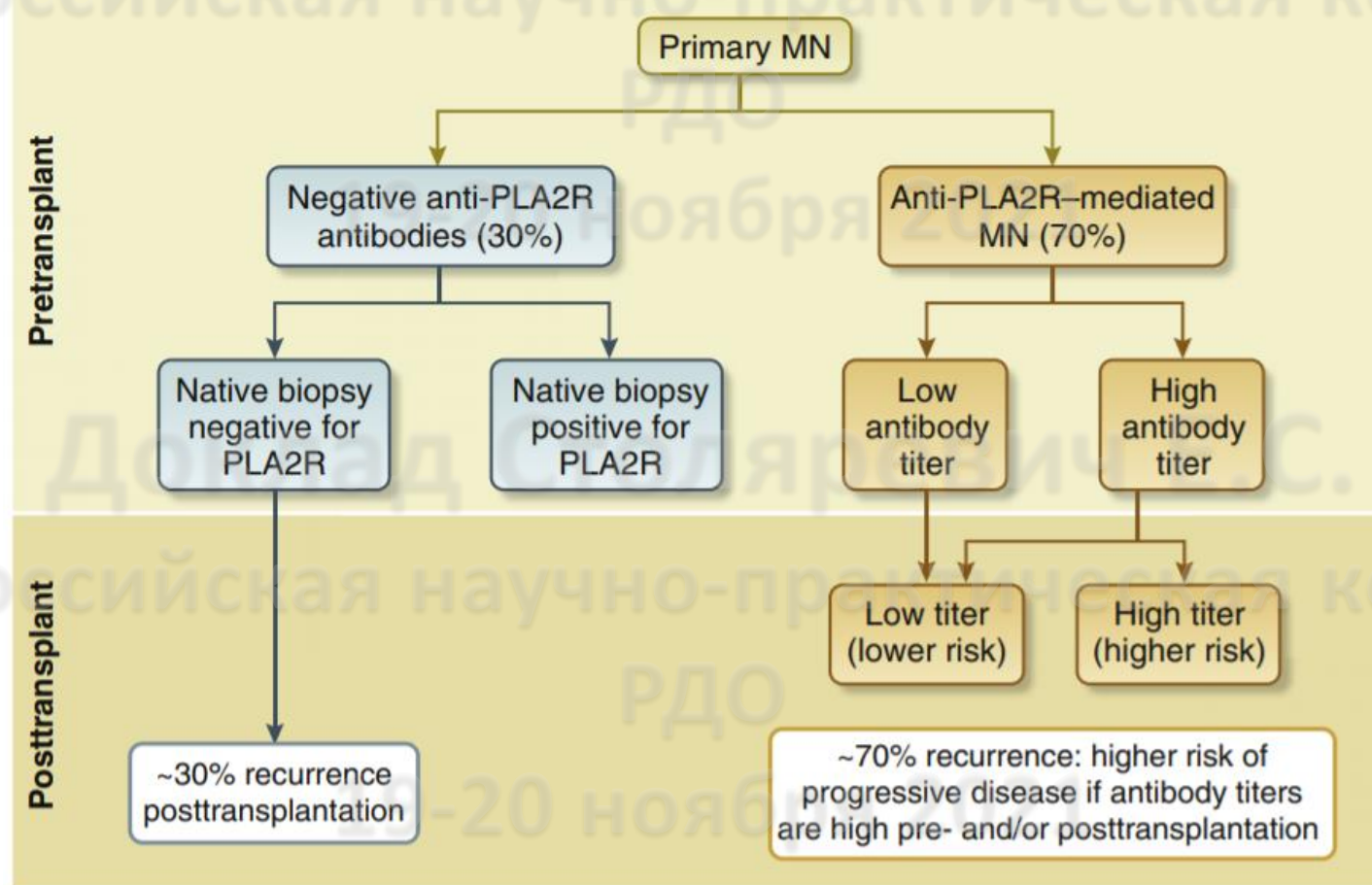
## *de novo* МН

- Срок после АТП ~ 2-3 года
- Чаще протеинурия без НС
- Связь с хроническим гуморальным отторжением
- PLA<sub>2</sub>R1 ат – негативно\*

# Посттрансплантационная МН



# Уровень aPLA2R определяет вероятность рецидива и ответ на лечение при мембранозной нефропатии



# Выживаемость трансплантата при возвратной мембранозной нефропатии

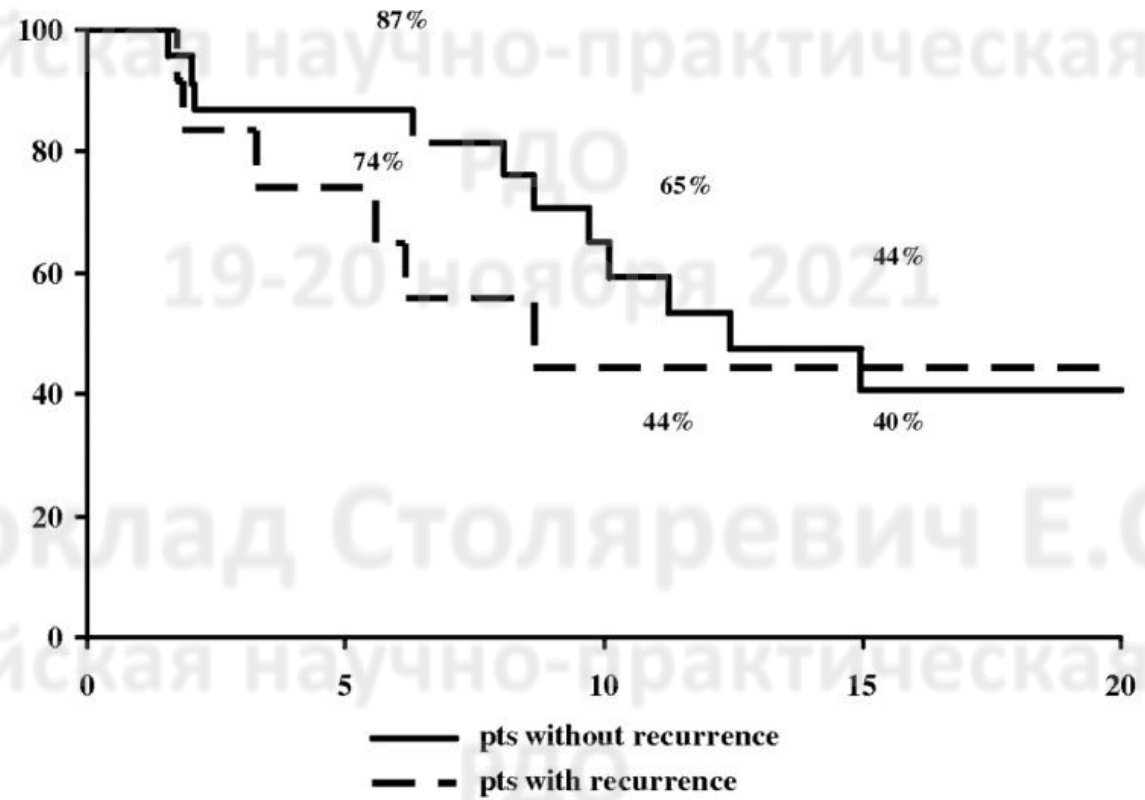
Доклад Столяревич Е.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

РДО  
19-20 ноября 2021

Доклад Столяревич Е.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция



Pts at risk	5 years	10 years	15 years	20 years
pts without recurrence	16	11	6	2
pts with recurrence	8	3	2	0

# Лечение мембранозной нефропатии

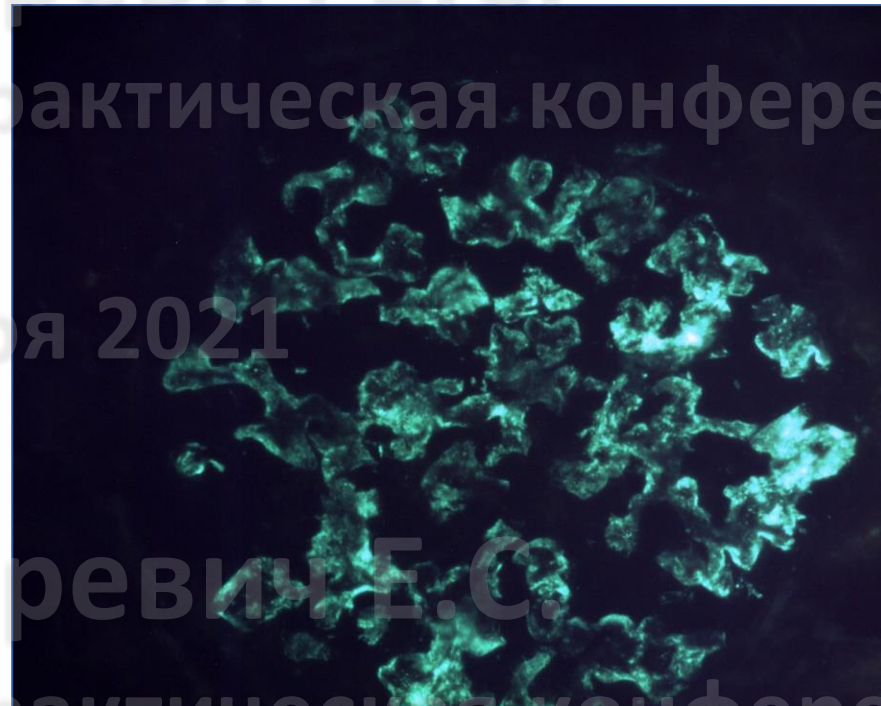
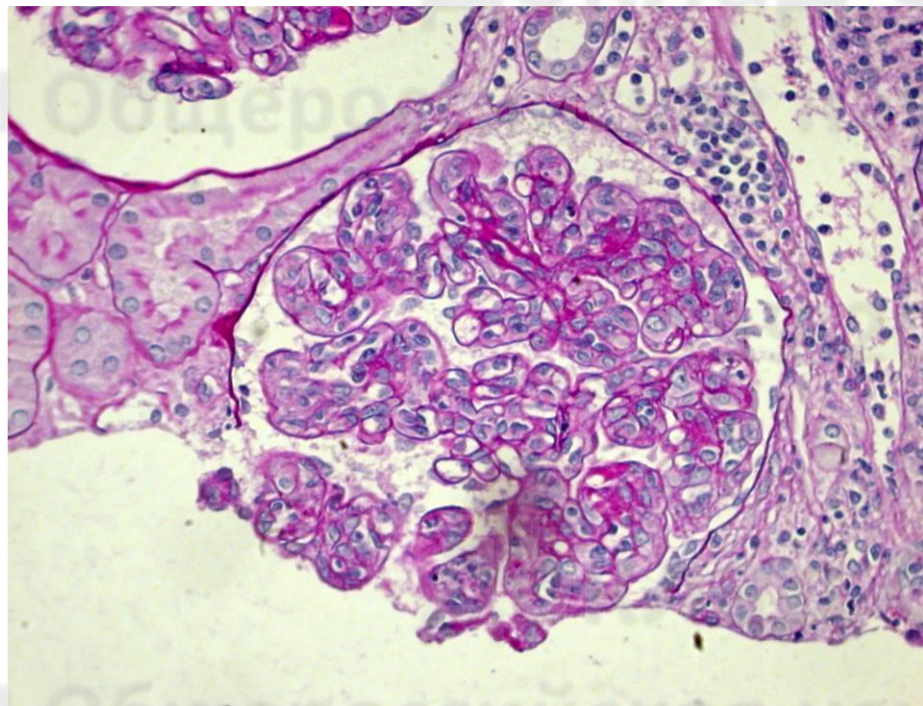
Доклад Столяревич Е.С.

- Нефропротективная терапия
- Ингибиторы кальцинейрина (если использовались другие схемы ИСТ )
- Ритуксимаб 1г x 2 –  
ремиссия в 80% (полная либо частичная)

19-20 ноября 2021

Dahan K, et al. J Am Soc  
Nephrol. (2017) 28:348–58.

# Возвратный МБПГН



Дифференциальный диагноз:

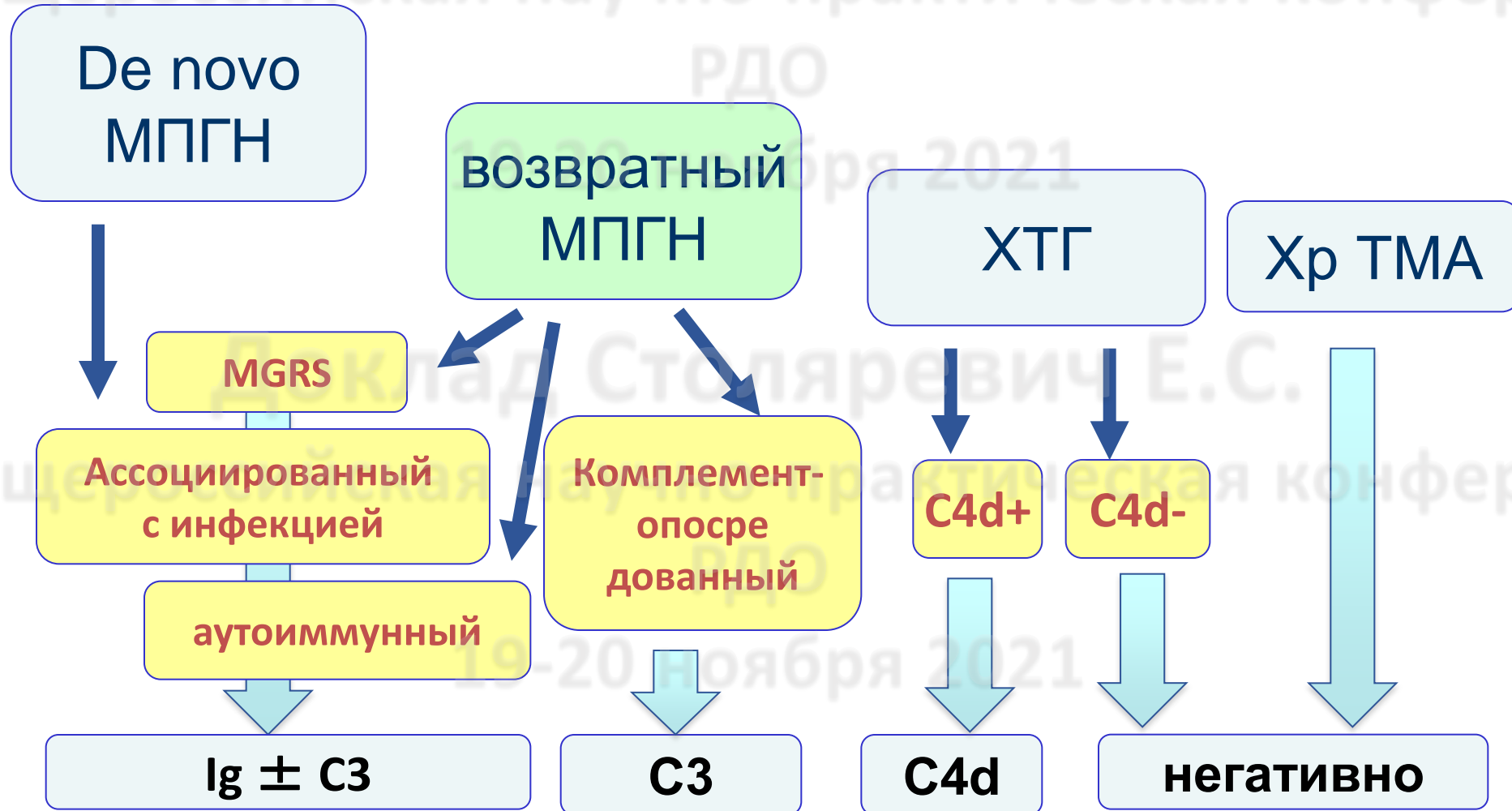
De-novo гломерулонефрит

- трансплантационная гломерулопатия (ИФ: C4d+ либо C4d-)

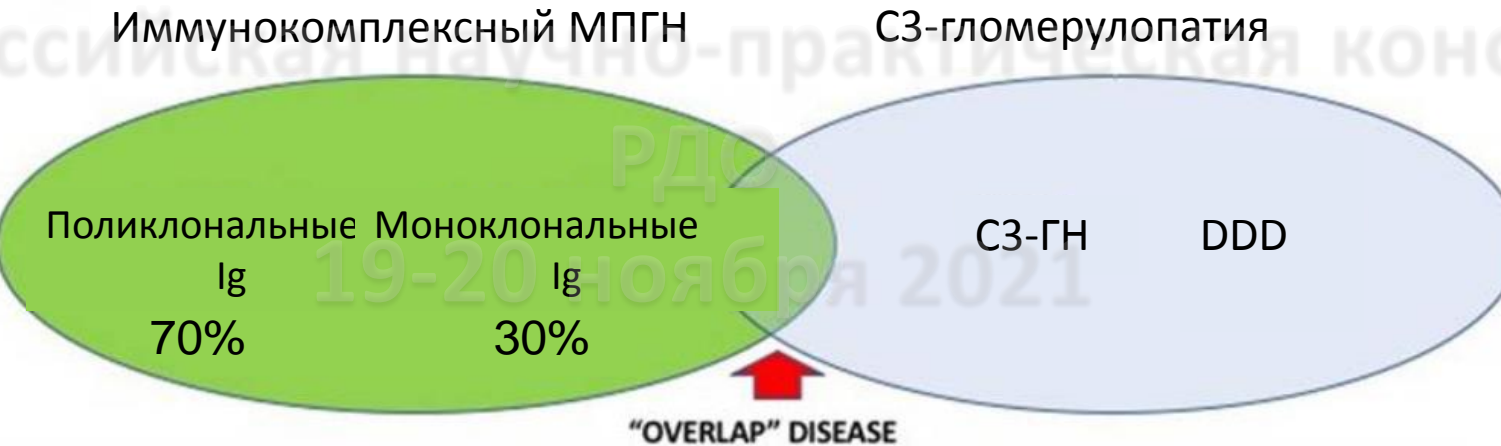
- Хроническая ТМА (ИФ - негативно)



# МПГН в трансплантате

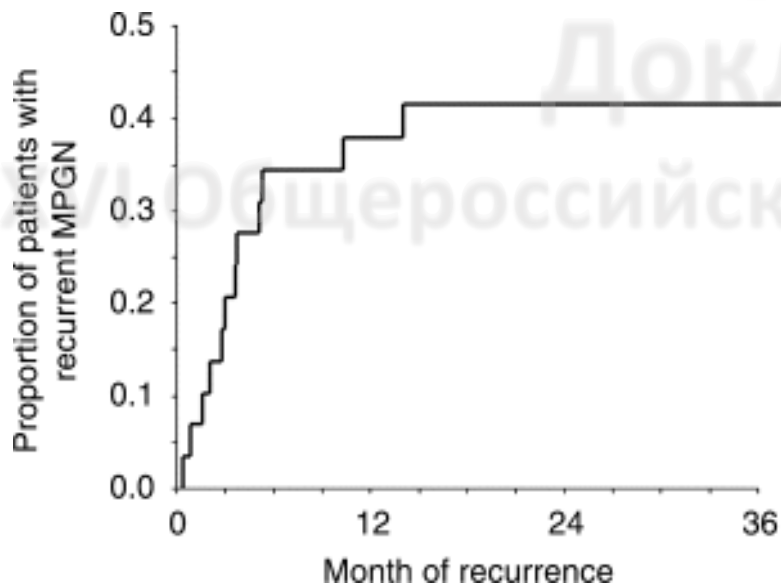


# Причины возвратного МПГН

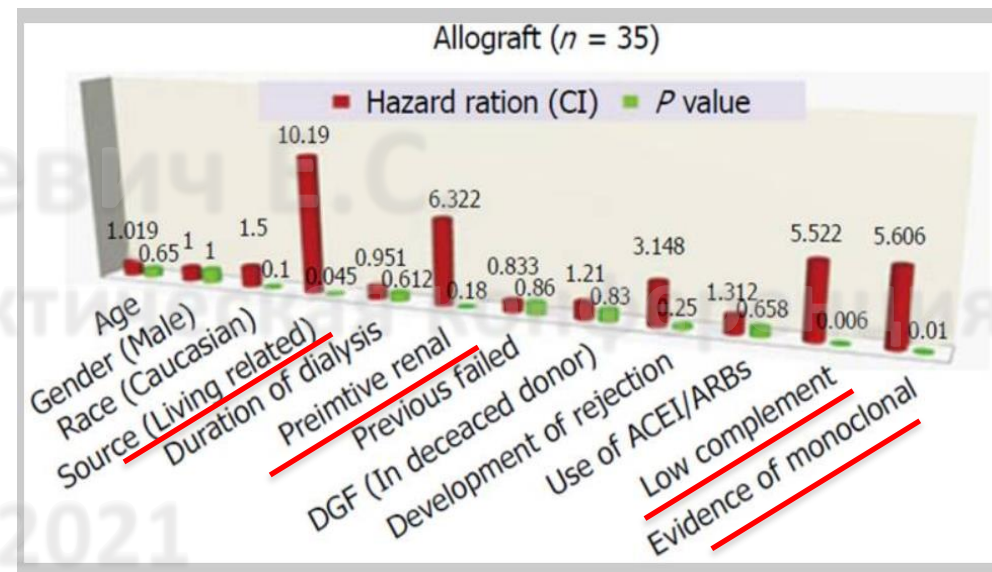
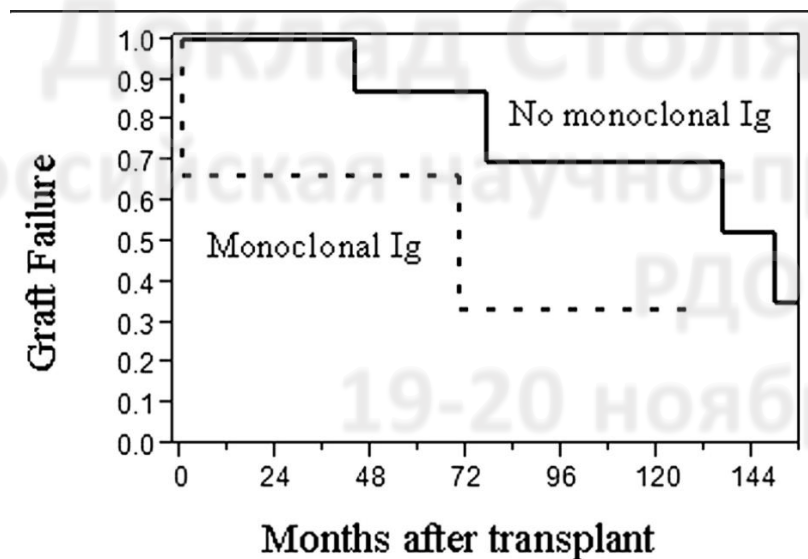


Возврат	++ поздно	+++ рано	+++ рано	+++ рано
патогенез	классический/альтернативный путь		альтернативный путь системы комплемента	
гистология	иммунокомплексные депозиты		С3 ± электроплотные депозиты	
Скрининг	С3/С4	плазмочлеточная дискразия	С3/4 нефритический фактор мутации системы комплемента	
Исследования	Биопсия почки (СМ, ИФ, ЭМ), иммунохимия, антитела/мутации комплемента, трепанобиопсия, HCV			

# Возвратный МБПГН



- Факторы риска рецидива**
- Родственный донор
  - Додиализная трансплантация
  - Низкий уровень С3
  - Моноклональный МПГН



# Возврат МПГН с моноклональными депозитами

Original Clinical Science—General

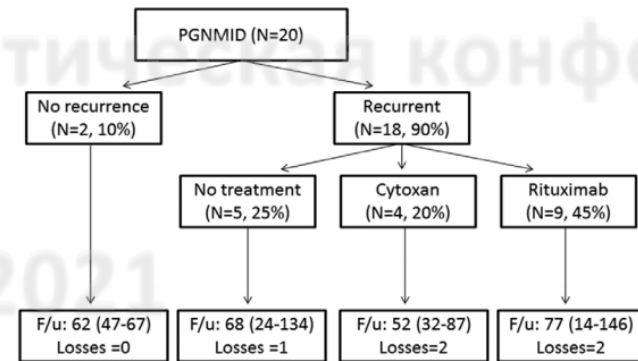


## Recurrent Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits in Kidney Allografts Treated With Anti-CD20 Antibodies

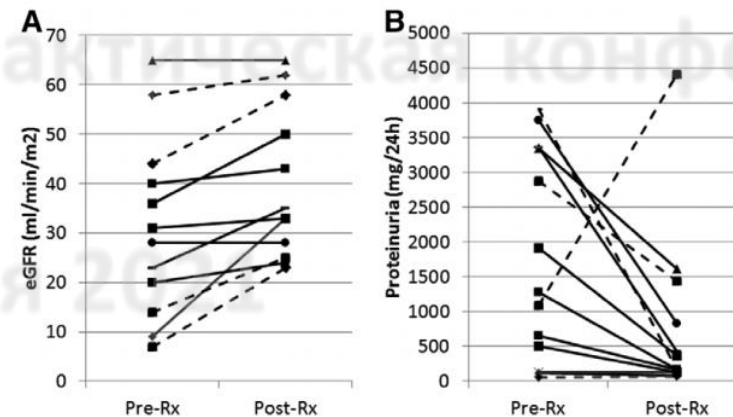
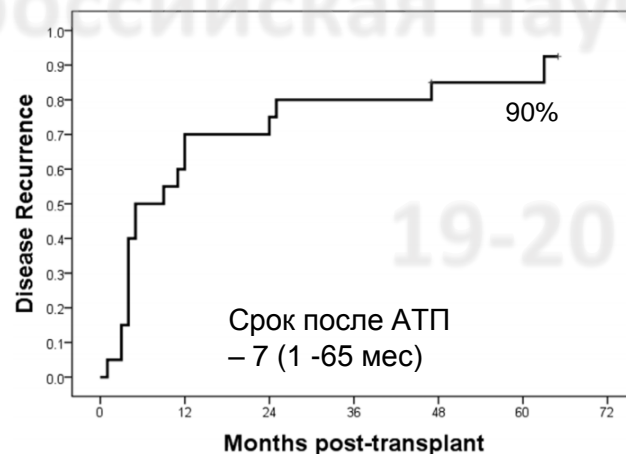
Anna Buxeda, MD,<sup>1,2</sup> Samar M. Said, MD,<sup>3</sup> Samih H. Nasr, MD,<sup>3</sup> Nelson Leung, MD,<sup>1</sup> Mireille El Ters, MD,<sup>1</sup> and Fernando G. Cosio, MD<sup>1</sup>

**Background.** Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID) is a distinct form of glomerulonephritis that often recurs after kidney transplantation causing severe graft injury and often failure. **Methods.** We describe post transplant outcomes and response to therapy in 20 recipients with PGNMID. Evidence of PGNMID recurrence or lack thereof was determined by protocol and clinical biopsies. **Results.** Histologic recurrence (deposition of monoclonal immunoglobulin) occurred in 18 of 20 recipients (90%), a median of 7 (1 to 65) months post transplant. At diagnosis, recurrence was generally associated with mild or no clinical manifestations and often with mild glomerular morphologic changes by light microscopy. Four of the 18 patients with recurrence did not progress and were not treated. Another 4 patients with recurrences were treated with cyclophosphamide with or without plasmapheresis, and 2 of these grafts were lost from glomerulonephritis. Nine patients with recurrences were treated with anti-CD20 antibodies (rituximab) alone, resulting in improvements in estimated glomerular filtration rate ( $31.5 \pm 16$  versus  $38.8 \pm 13.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $P = 0.011$ ) and proteinuria ( $1280$  [117 to 3752] versus  $168$  [83 to 1613] mg/24h,  $P = 0.012$ ) although complete clinical remission was rare. One graft in this later group was lost from recurrence 141 months post transplant. Posttreatment biopsies demonstrated stable or improved glomerular histology in most cases. However, PGNMID did not resolve in any case. Four patients received rituximab 4 months pretransplant to prevent recurrence. However, 3 had mild recurrences. **Conclusions.** Rituximab treatment of early PGNMID recurrence is effective, resulting in reasonable, long-term graft survival. Whether pretransplant rituximab modifies the course of recurrence requires additional studies.

(Transplantation 2019;103:1477–1485)



На фоне лечения ритуксимабом частичная ремиссия у 7 из 9 пациентов



# Возвратная С3-гломерулопатия

Доклад Столяревич Е.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

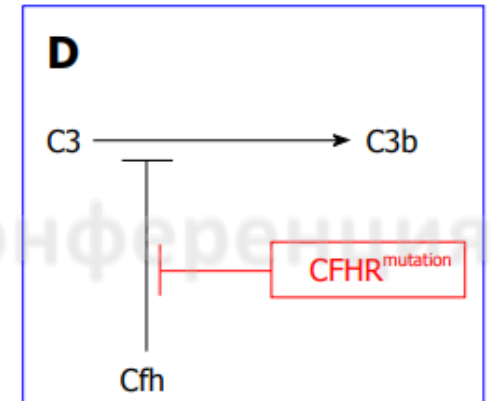
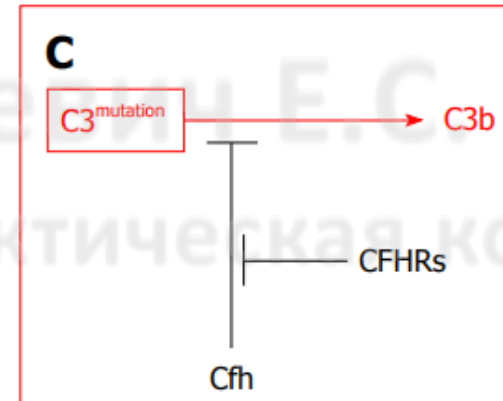
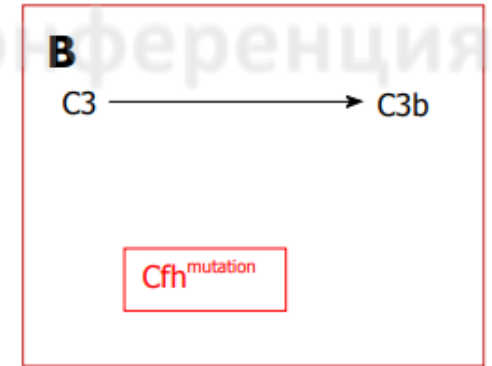
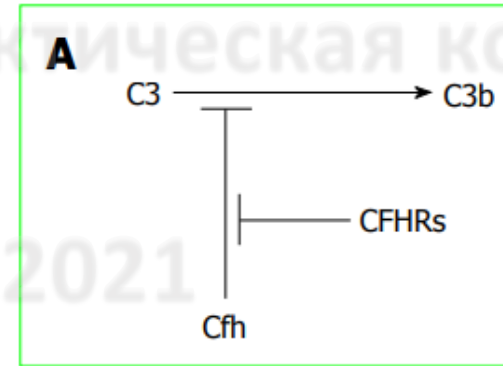
РДО

19-20 ноября 2021

- Аутоантитела
  - C3NeF –50-80%
  - антитела к CFB, CFH

- Мутации : CFH or CFI,  
gain-of-function C3, CFHRP

- C3 – ГП, ассоциированная с MGRS



19-20 ноября 2021

Abbas F World J Transplant 2018

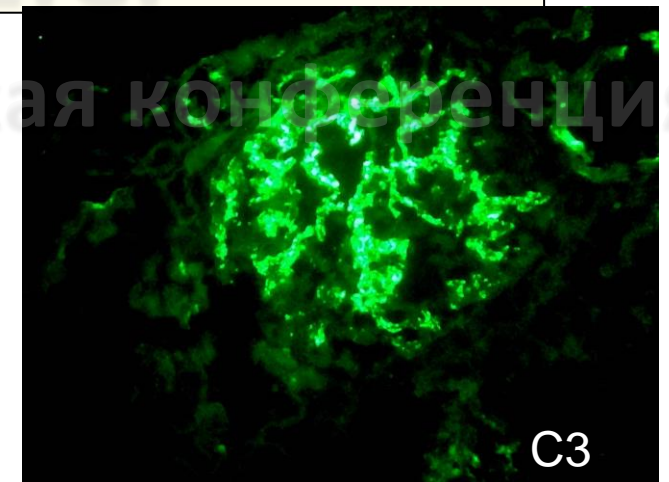
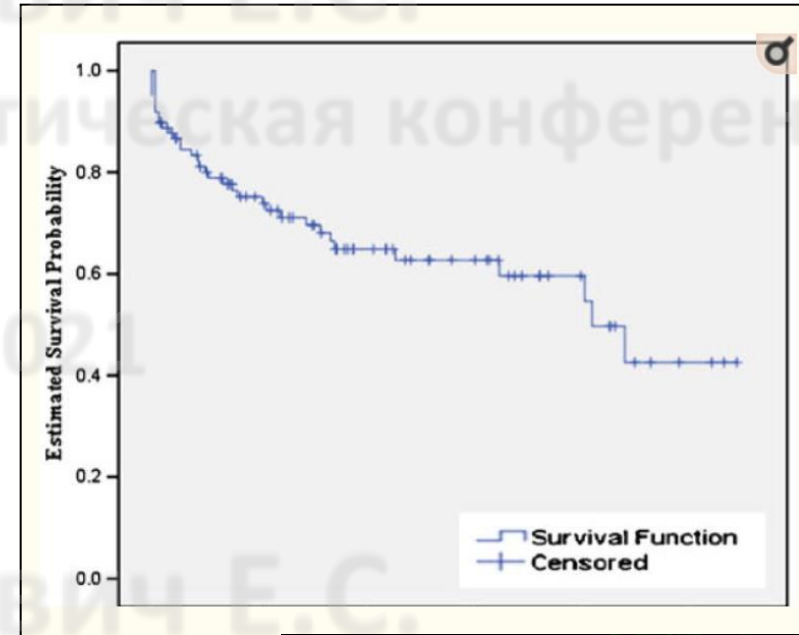
# Возвратная С3-гломерулопатия

- 28 пациентов с С3-ГП/DDD и АТП
  - 22 пациента – I АТП
  - 6 пациентов - II АТП
- 36% - потери трансплантата в течение 5 лет
- 70% всех потерь – в результате возвратной патологии

Lu DF Pediatr Nephrol 2014

- 21 пациент с С3-ГП и АТП
- 66,7% возврат С3-ГП
- 50% - потери трансплантата
- Чаще Мез ПГН

Zand et al JASN 2014



# Эффективность Экулизумаба при возвратной С3-GP/DDD

DDD

**A**

Underlying defect	Lab response		Tissue response (histopathology)	Reference
	SCr	PCR		
None	○	●	●	Bomback <i>et al</i> , 2012 <sup>[62]</sup>
C3Nef	●	●	Not performed	McCaughan <i>et al</i> , 2012 <sup>[46]</sup>
C3Nef	●	●	●	Sa'nchez-Moreno <i>et al</i> , 2014 <sup>[85]</sup>
None	●	●	●	Le Quintrec <i>et al</i> , 2015 <sup>[80]</sup>

C3-GP

**B**

Underlying defect	Lab response		Tissue response (histopathology)	Reference
	SCr	PCR		
C3Nef	○	○	●	Bomback <i>et al</i> , 2012 <sup>[62]</sup>
C3Nef, CD46 mutation	●	Non-proteinuric throughout	○	Bomback <i>et al</i> , 2012 <sup>[62]</sup>
C3Nef, CFH mutations	○	● > ●	● (Increased fibrosis and continuously active C3GN)	Gurkan <i>et al</i> , 2013 <sup>[64]</sup>
CFH and CFI mutations	●	●	● Improved tubulointerstitial injury, recovered ischemic injury; presistent 2-3 C3 deposition	Garg N <i>et al</i> , 2018 <sup>[66]</sup>

● = Improved ○ = No change ● = Worsened ● > ● = Improved, then worsened

## Заключение

- Важно диагностировать причину тХПН до АТП
- При выполнении биопсии почечного трансплантата необходима ИФ и в ряде случаев ЭМ
- Выживаемость трансплантатов зависит от характера возвратной патологии и особенностей его морфологической картины
- Дифференциальный диагноз между различными вариантами ГН и острого/хронического отторжения может представлять значительную сложность.