



МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ - НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Санкт-Петербург
18 апреля 2017

Е.В. Захарова



Глава 2: основные принципы лечения гломерулярных заболеваний

Биопсия почки

- Биопсия почки абсолютно необходима для установки диагноза
- Она позволяет определить морфологический тип (вариант) повреждения

Мембранопролиферативный гломерулонефрит - светооптический вариант повреждения

- Проллиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток и экспансия мезангиального матрикса
- Утолщение стенок капилляров за счет субэндотелиальных иммунных депозитов и/или интрамембранозных плотных депозитов
- Интерпозиция мезангия с капиллярную стенку с образованием двойных контуров (трамвайные рельсы)

Морфологическая гломерулярная симптоматика

<p>Методы исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> Световая микроскопия Иммунофлуоресценция/иммуногистохимия Электронная микроскопия 	<p>Изменения</p> <ul style="list-style-type: none"> Очаговые (фокальные)/диффузные Сегментарные/глобальные
<p>Размеры</p> <ul style="list-style-type: none"> Обычные Увеличенные Уменьшенные 	<p>Полулуния</p> <ul style="list-style-type: none"> Клеточные Фиброзно-клеточные Фиброзные
<p>Мезангиальное пространство</p> <ul style="list-style-type: none"> Расширение за счет увеличения матрикса Мезангиальная гиперклеточность Мезангиолиз 	<p>Депозиты</p> <p>Локализация</p> <ul style="list-style-type: none"> Мезангиальные <u>Субэндотелиальные</u> Интрамембранозные Субэпителиальные (эпимембранозные) <p>Характер экспрессии</p> <ul style="list-style-type: none"> Линейные <u>Крупногранулярные</u> <u>Мелкогранулярные</u> <p>Состав</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Иммунокомплексные</u> <u>Иммуноглобулины (поли- и моноклональные)</u> <u>Комплемент</u>
<p>Эндотелий</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Эндотелиоз («набухание»)</u> 	
<p>Просвет капилляров, капиллярные петли</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Сужение</u> <u>Окклюзия (псевдотромбы, микротромбы)</u> Коллабирование (сморщивание) Эндокапиллярная гиперклеточность/ее состав (ПМЯЛ, моноциты, лимфоциты, т.н. «пенистые» клетки и т.д.) 	
<p>Базальные мембраны</p> <ul style="list-style-type: none"> Утолщение <u>Удвоение контура</u> Разрывы Обнажение Сращение с капсулой (синехии) Неравномерное истончение / утолщение 	<p>Бесклеточный материал</p> <ul style="list-style-type: none"> Инсудативные изменения Фибрин Мезангиальный матрикс Амилоид Не амилоидный материал
<p>Подоциты</p> <ul style="list-style-type: none"> Распластывание (сглаживание) малых отростков Отслоение от ГБМ Гиперплазия / гипертрофия / фигуры митоза 	<p>Ультраструктуры</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Фибриллы</u> <u>Микротрубочки</u> Хаотичные Организованные

Клинико-лабораторная симптоматика

❑ Клинические симптомы нефропатии:

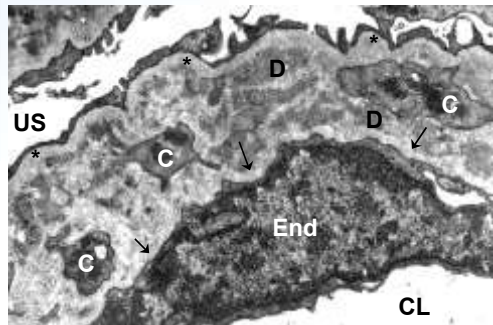
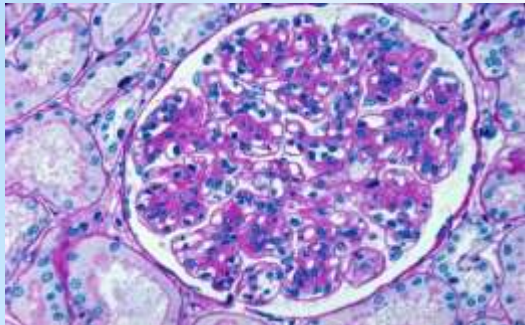
- Нефротический синдром
- Гематурия
- Протеинурия
- Остронефритический синдром
- Синдром БПГН
- Артериальная гипертензия
- ОПП
- ХПН

❑ Экстраренальные проявления:

- Легкие
- Кожа
- Суставы
- Сердце
- ЛОР-органы
- ЦНС и периферическая нервная система
- ЖКТ
- Эндокринные органы
- Система крови

❑ Серология:

- Антиядерные а/т
- А/т к ДНК
- Комплемент
- аФЛ
- АНЦА
- Криоглобулины
- РФ
- Иммуноглобулины
- Легкие цепи



Старая классификация МПГН (базируется на данных световой и электронной микроскопии)

- тип I - субэндотелиальные депозиты
- тип II - интрамембранозные депозиты (DDD)
- тип III- субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты

Заболевания, ассоциированные с гистологической картиной МПГН



- Хронические инфекции (особенно гепатит С)
- Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
- Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и моноклональных IgG)
- Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора Н)
- Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

8.1: Оценка МПГН

8.1.1: **Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии. (нет степени)**

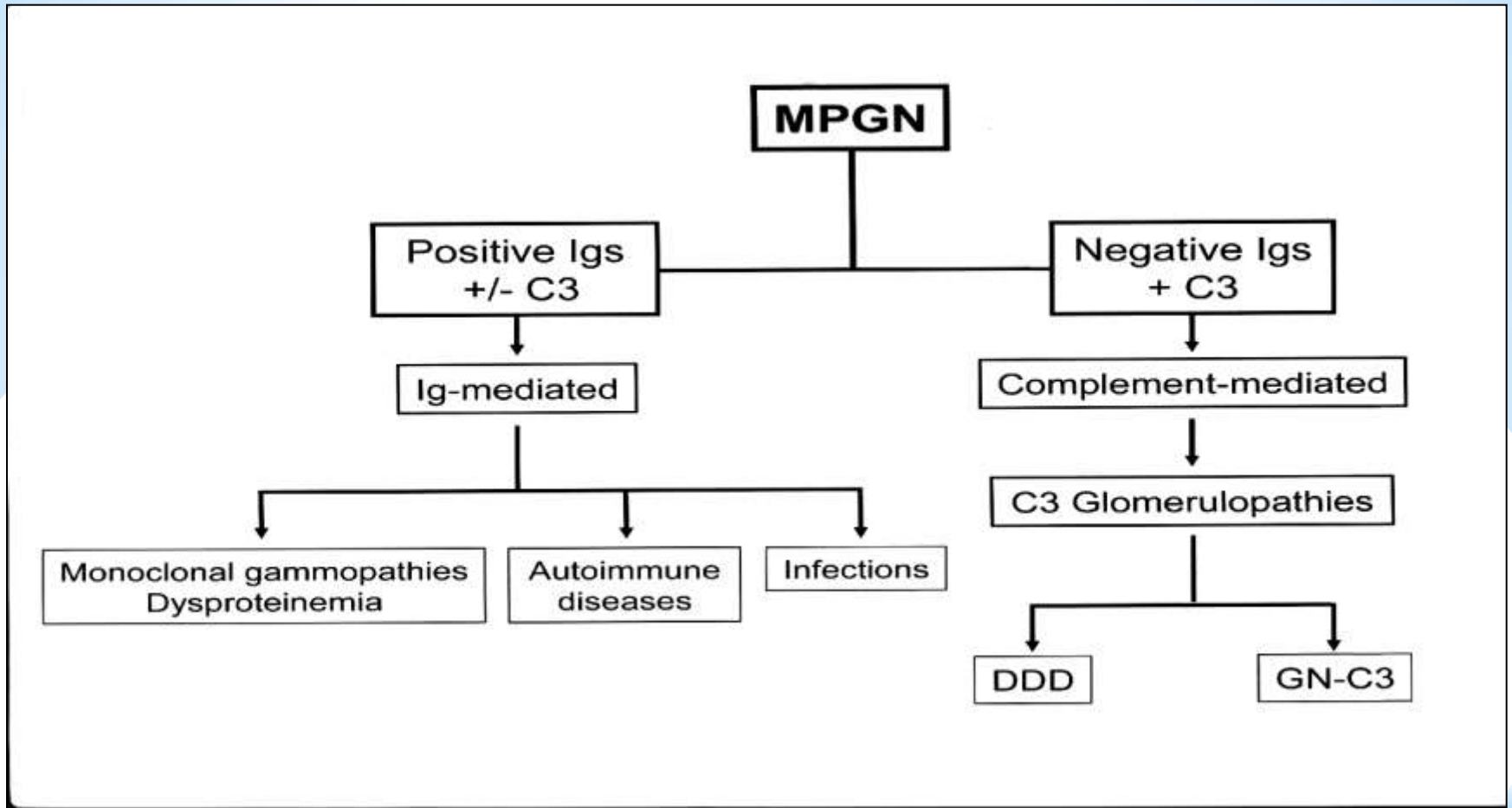
Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification

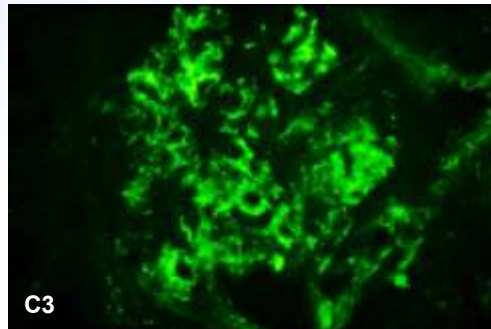
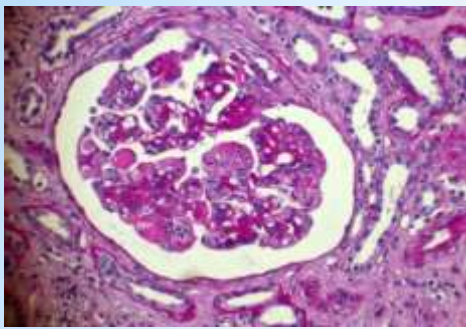
Sanjeev Sethi, MD, PhD, and Fernando C. Fervenza, MD, PhD†*

Summary: Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a pattern of injury that results from subendothelial and mesangial deposition of Igs caused by persistent antigenemia and/or circulating immune complexes. The common causes of Ig-mediated MPGN include chronic infections, autoimmune diseases, and monoclonal gammopathy/dysproteinemias. On the other hand, MPGN also can result from subendothelial and mesangial deposition of complement owing to dysregulation of the alternative pathway (AP) of complement. Complement-mediated MPGN includes dense deposit disease and proliferative glomerulonephritis with C3 deposits. Dysregulation of the AP of complement can result from genetic mutations or development of autoantibodies to complement regulating proteins with ensuing dense deposit disease or glomerulonephritis with C3 deposits. We propose a new histologic classification of MPGN and classify MPGN into 2 major groups: Ig-mediated and complement-mediated. MPGN that is Ig-mediated should lead to work-up for infections, autoimmune diseases, and monoclonal gammopathy. On the other hand, complement-mediated MPGN should lead to work-up of the AP of complement. Initial AP screening tests should include serum membrane attack complex levels, an AP functional assay, and a hemolytic assay, followed by tests for mutations and autoantibodies to complement-regulating proteins.

Semin Nephrol 31:341-348 © 2011 Published by Elsevier Inc.

Keywords: Membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN, MGUS, monoclonal gammopathy, alternative pathway of complement, C3 glomerulopathy, C3-GN





■ Новая классификация МПГН (базируется на данных ИФ)

➤ Ig (моноклональные, олигоклональные, поликлональные)±C3

✓ Иммунокомплексный механизм

- Инфекции (Ig и C3)
- Аутоиммунные заболевания (Ig и C3)

✓ Моноклональные иммуноглобулины (Ig без C3)

- Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов
- Другие моноклональные гаммапатии

➤ Только C3

✓ C3-гломерулопатия

- DDD: мутация фактора I или MCP ± парциальная липодистрофия ± « друзы » и дегенерация сетчатки
- C3-гломерулонефрит: мутация фактора H или ингибирующие его антитела (парапротеины)

➤ Ни Ig ни C3 - тромботическая микроангиопатия

- Идиопатический МПГН - диагноз исключения: дети, молодые взрослые, наличие поликлональных Ig+C3, и «все исключено»

N Engl J Med 2012;366:1119-31.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MEDICAL PROGRESS

Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity

Sanjeev Sethi, M.D., Ph.D., and Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D.

NDT Advance Access published July 13, 2012

Nephrol Dial Transplant (2012) 0: 1–7
doi: 10.1093/ndt/gfs288



Full Review

Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist?

Fernando C. Fervenza¹, Sanjeev Sethi^{1,2} and Richard J. Glassock^{2,3}

¹Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, ²Division of Anatomic Pathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA and ³Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

РКИ касающиеся лечения МПГН датируются 1970-ми и 1980-ми годами и вероятно включали пациентов с различными диагнозами

Медируемые иммунными комплексами:

- Инфекции
 - Вирусные: гепатит С, гепатит В (редко)
 - Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, лепра, менингококковый менингит
 - Протозойные и др. инфекции: малярия, шистосомиаз, микопlasма, лейшманиоз
- Аутоиммунные заболевания:
 - Системная красная волчанка
 - Синдром Шегрена
 - Ревматоидный артрит
- Моноклональные гаммапатии

Комплемент-индуцированные (С3 гломерулопатия и болезнь плотных депозитов):

- Мутации комплемент-регулирующих белков: фактор Н, фактор I, фактор HR5
- Антитела против комплемент-регулирующих белков: С3-нефритический фактор, к факторам Н, I, В
- Мутация факторов комплемента: С3

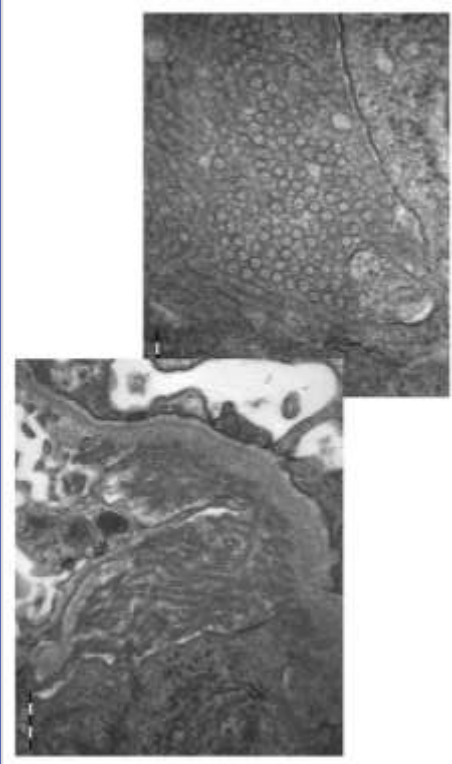
Не связанные с иммуноглобулинами и комплементом:

- Реконвалесцентная фаза ГУС/ТТП
- Антифосфолипидный синдром
- Синдром ROEMS
- Радиационный нефрит
- Нефропатия ассоциированная с трансплантацией костного мозга
- Тромботические ангиопатии ассоциированные с медикаментами
- Серповидноклеточная анемия и полицитемия, дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния
- Гломерулопатия трансплантата

«Идиопатические» формы МПГН

- Ни одно из вышеописанных состояний

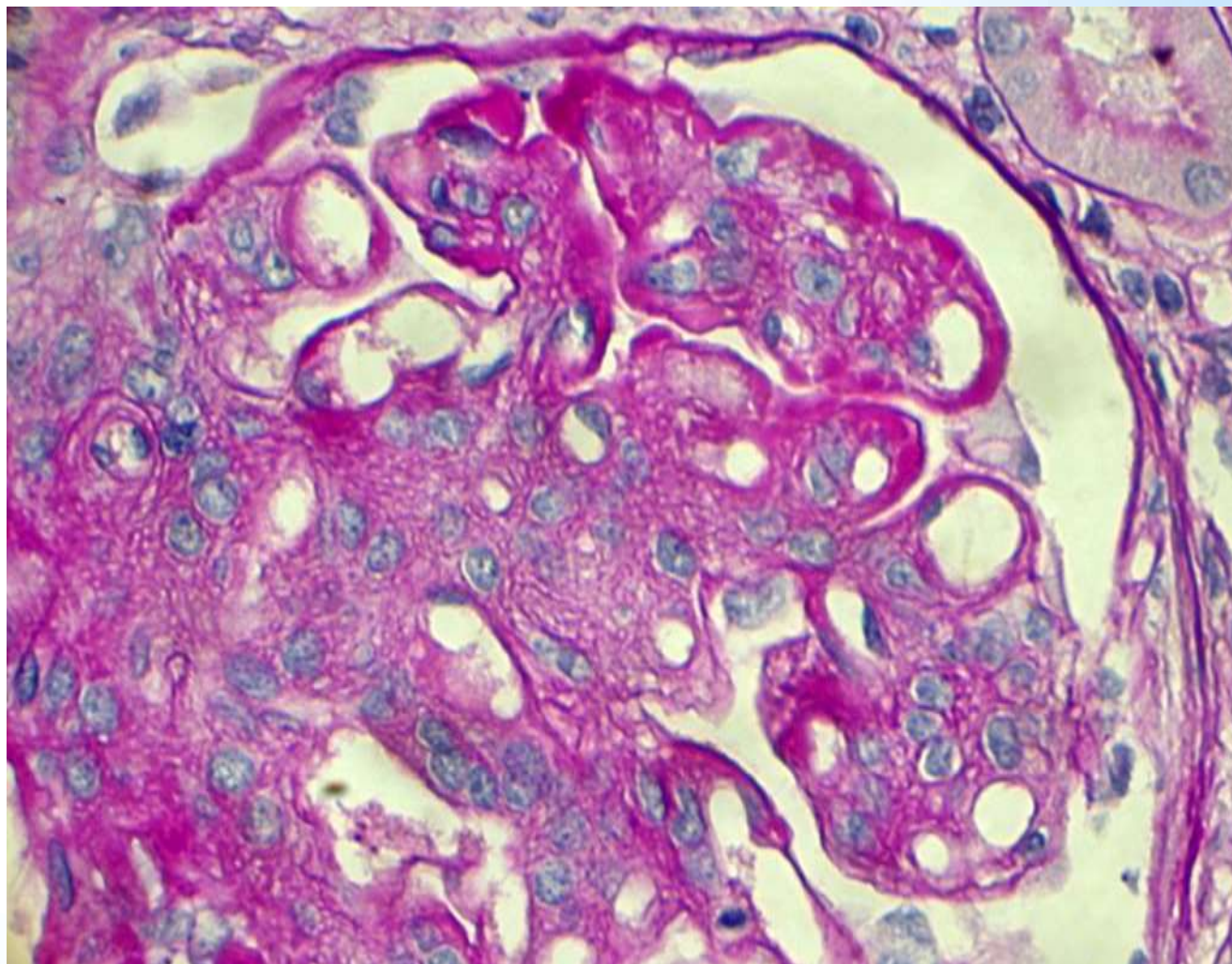
Фибриллярный и иммунотактоидный гломерулонефрит

Световая микроскопия	Электронная микроскопия	Иммуноглобулины	Ассоциированные заболевания
<p data-bbox="67 235 502 335">Атипичный мембранопролиферативный ГН</p> 	<p data-bbox="556 235 857 264">Фибриллярный ГН</p>	<p data-bbox="890 235 1149 299">Поликлональные IgG</p>	<p data-bbox="1224 235 1657 264">Аутоиммунные заболевания:</p> <ul data-bbox="1224 271 1734 542" style="list-style-type: none"> • СКВ • болезнь Крона • болезнь Грейвса, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура • первичный билиарный цирроз • болезнь Бехтерева • синдром Шегрена • васкулиты <p data-bbox="1224 571 1767 599">Злокачественные новообразования:</p> <ul data-bbox="1224 606 1787 878" style="list-style-type: none"> • рак щитовидной железы • гепатоцеллюлярная карцинома • рак молочной железы • рак толстой кишки • рак почки • меланома • множественная миелома • лимфопролиферативные заболевания <p data-bbox="1224 906 1371 935">Гепатит С</p> <p data-bbox="1224 963 1333 992">Другие</p>
	<p data-bbox="556 1028 857 1092">Иммунотактоидный ГН</p>	<p data-bbox="890 1028 1149 1092">Моноклональные IgG</p>	<p data-bbox="1224 1028 1816 1056">Лимфопролиферативные заболевания:</p> <ul data-bbox="1224 1063 1651 1163" style="list-style-type: none"> • хронический лимфолейкоз • лимфома • моноклональная гаммапатия <p data-bbox="1224 1192 1342 1220">Другие:</p> <ul data-bbox="1224 1228 1622 1356" style="list-style-type: none"> • СКВ • аутоиммунные/васкулиты • ВИЧ • гепатит С

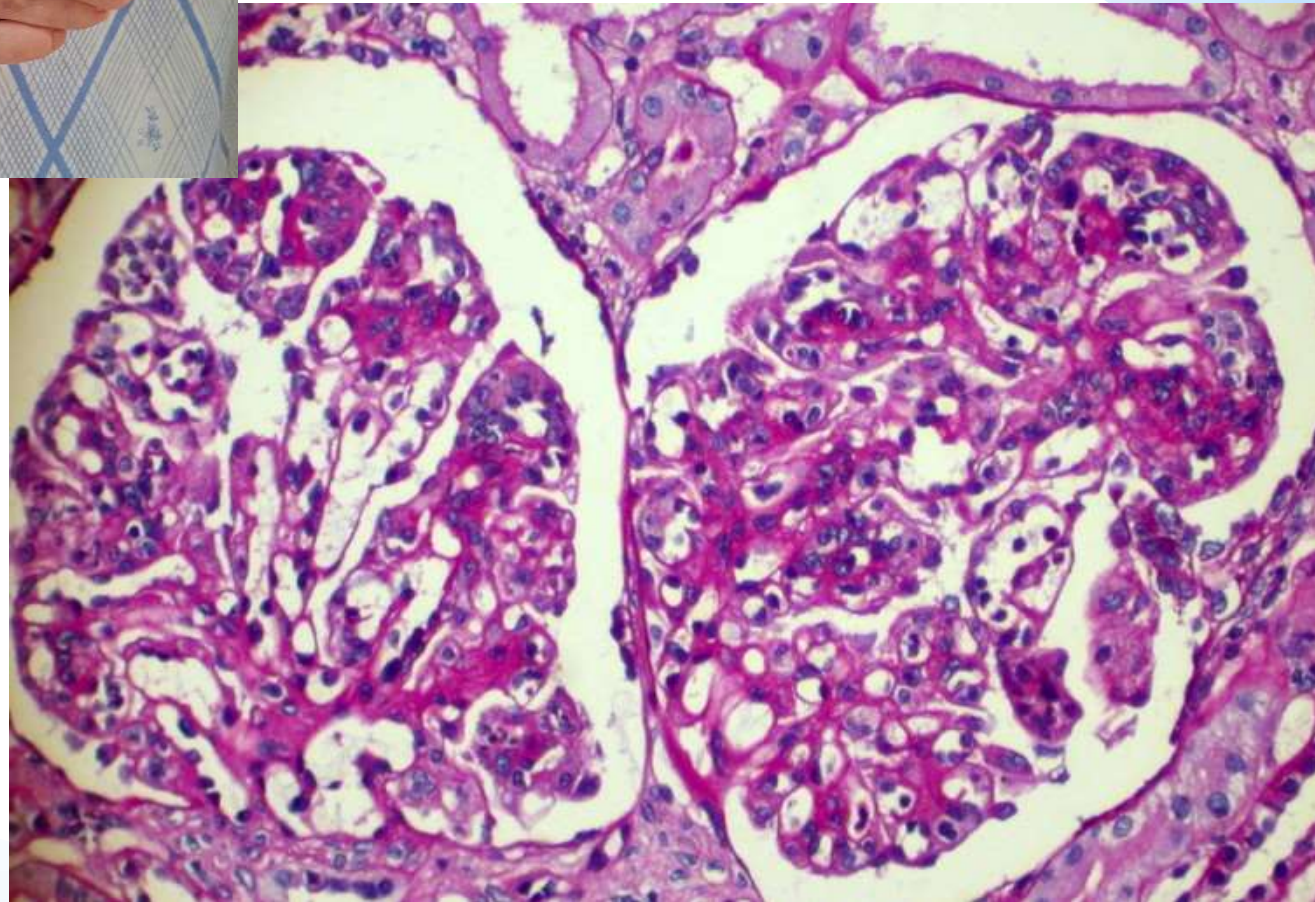
- 85 больных с морфологическим заключением - МПГН
- 8,3% от всех случаев морфологически подтвержденного ГН
- Для анализа отобрано 53 случая -28 мужчин и 25 женщин, возраст 29,5 [15; 73] лет

Иммуноглобулины +/- комплемент		
Системная красная волчанка	13	24%
Ревматоидный артрит	1	2%
Болезнь Бехтерева	1	2%
Вирусный гепатит С	13	24%
• с криоглобулинемией	11	
• без криоглобулинемии	2	
Вирусный гепатит В	3	6%
• с криоглобулинемией	1	
• без криоглобулинемии	2	
ВЭБ-инфекция с криоглобулинемией	1	2%
Эссенциальная криоглобулинемия	1	2%
Хронический гепатит неуточненный	2	4%
Инфекционный эндокардит	1	2%
Лимфопролиферативные заболевания	4	8%
Моноклональная гаммапатия почечного значения	2	4%
Вероятно ЛПЗ, не удалось подтвердить	4	8%
Только комплемент		
С-3 гломерулопатия	7	13%

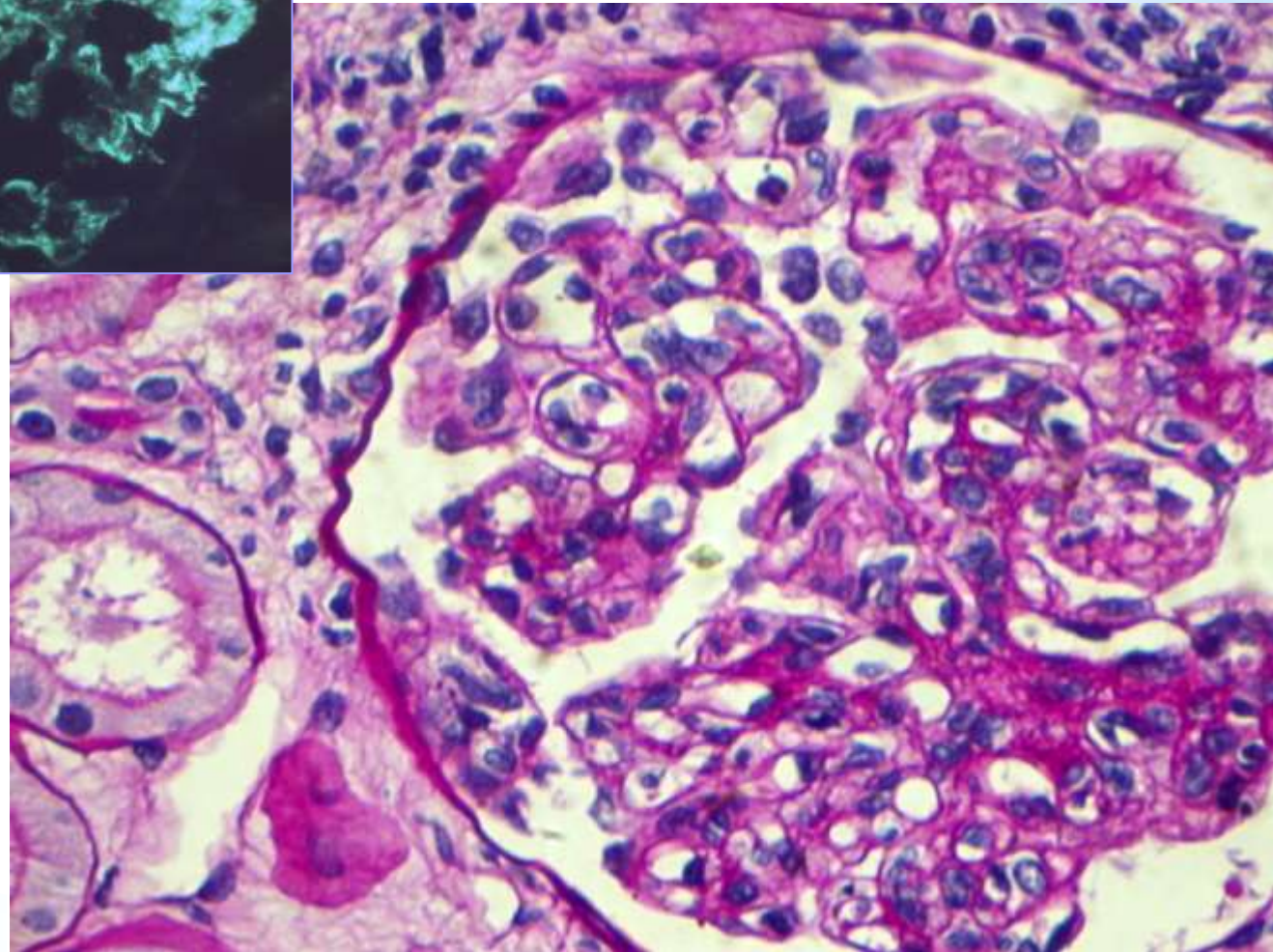
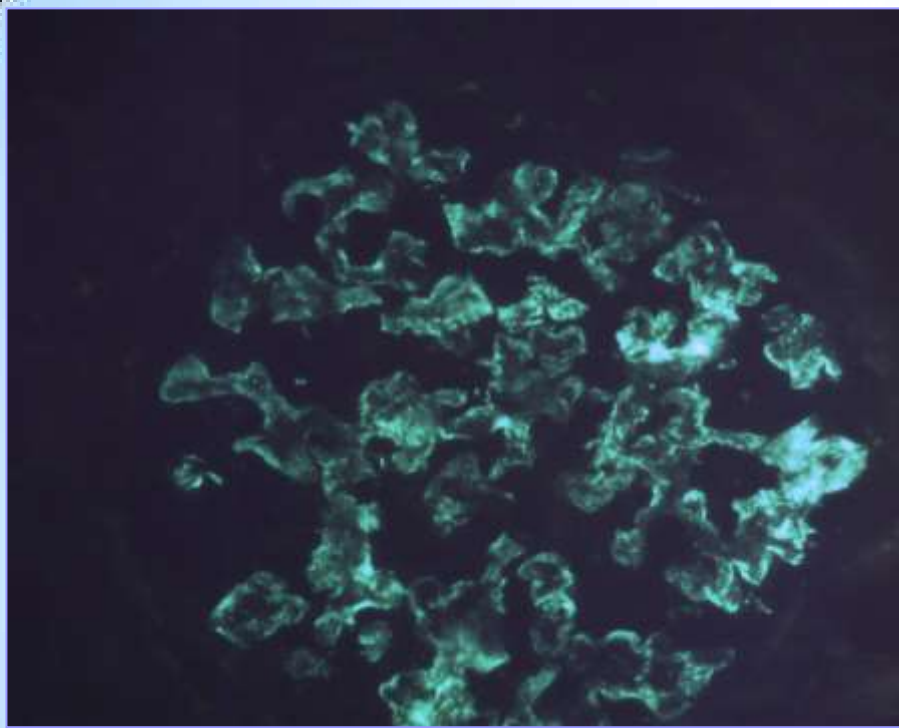
Системная красная волчанка
ИФ: full house



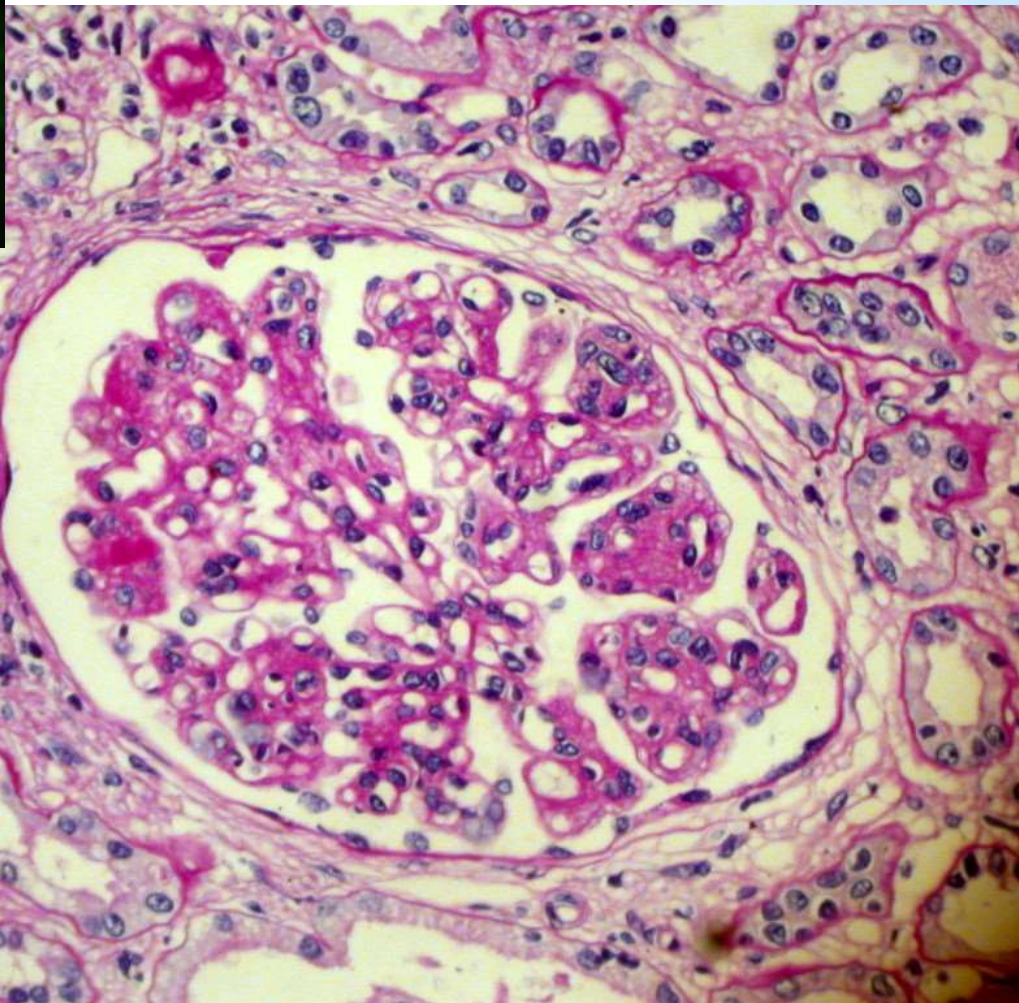
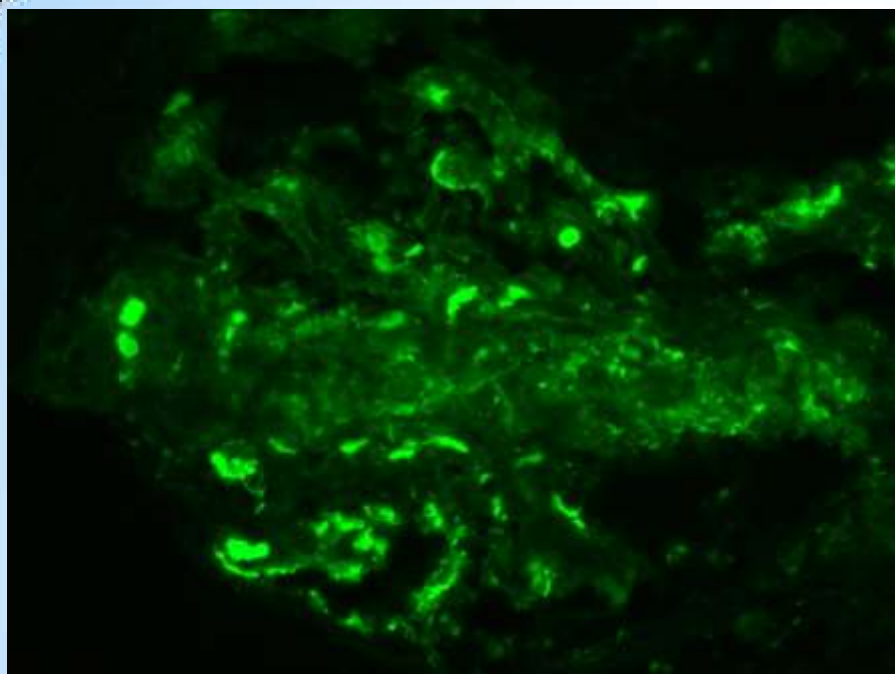
Хронический вирусный гепатит С,
Вторичная криоглобулинемия
Следовая секреция IgMκ
ИФ: IgM, каппа, лямбда, C3



Хронический лимфолейкоз
ИФ: IgG, IgM, каппа, лямбда, С3

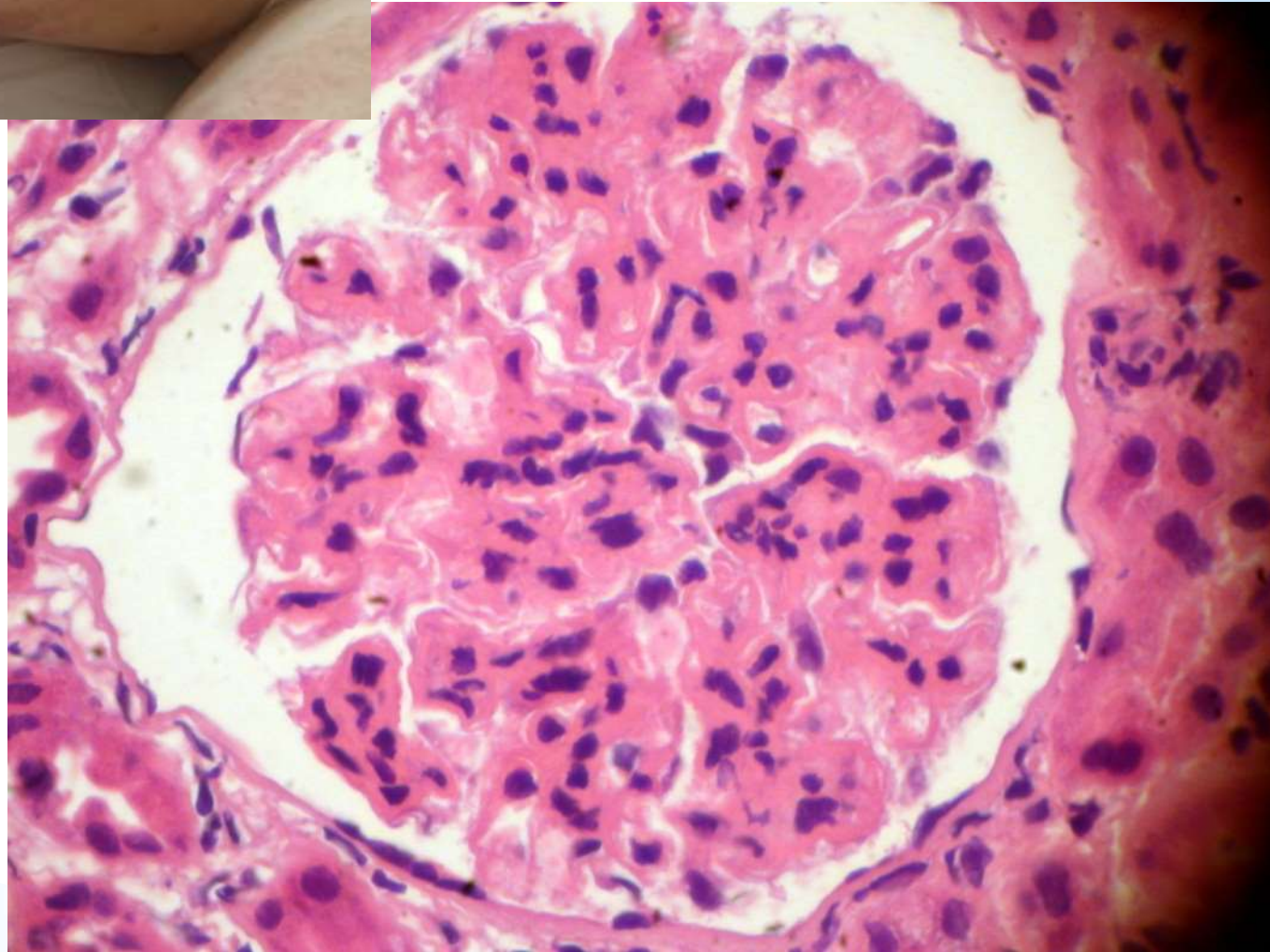


Макроглобулинемия Вальденстрема,
вторичная криоглобулинемия
ИФ: IgM, каппа-ЛЦ, С3
Моноклональная секреция IgMκ

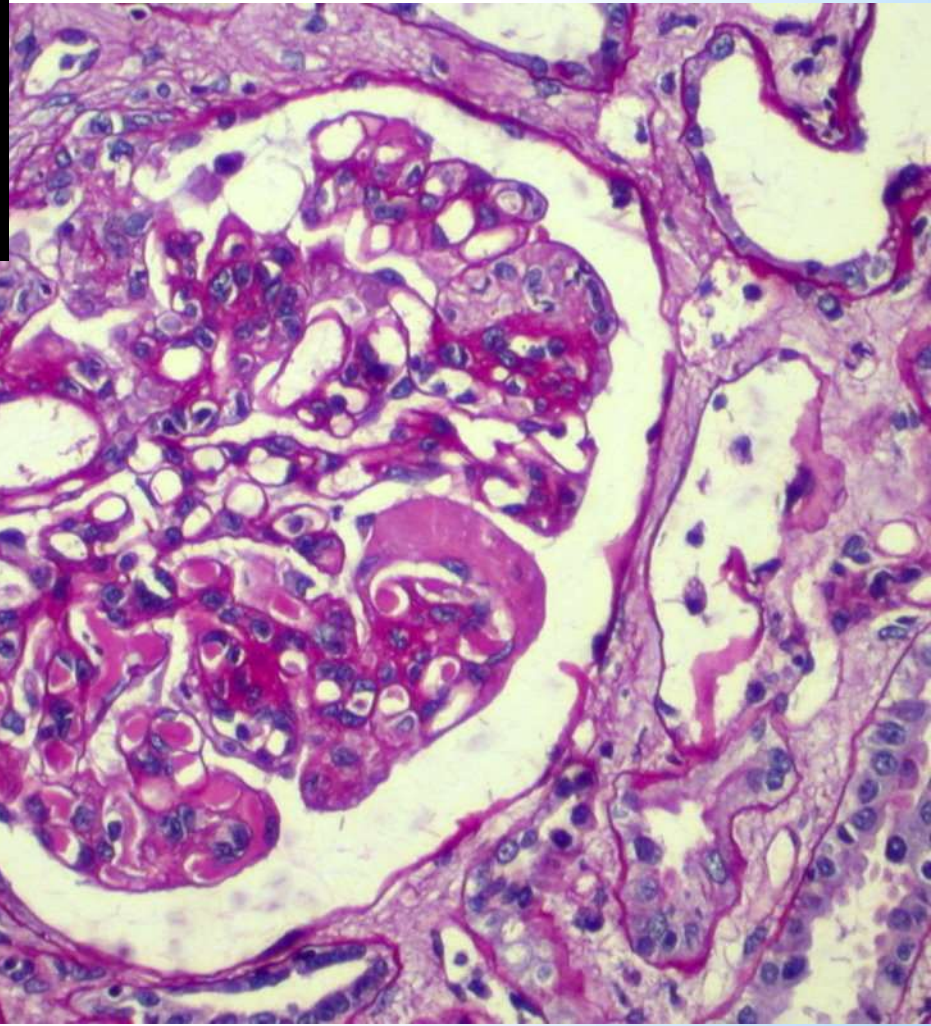
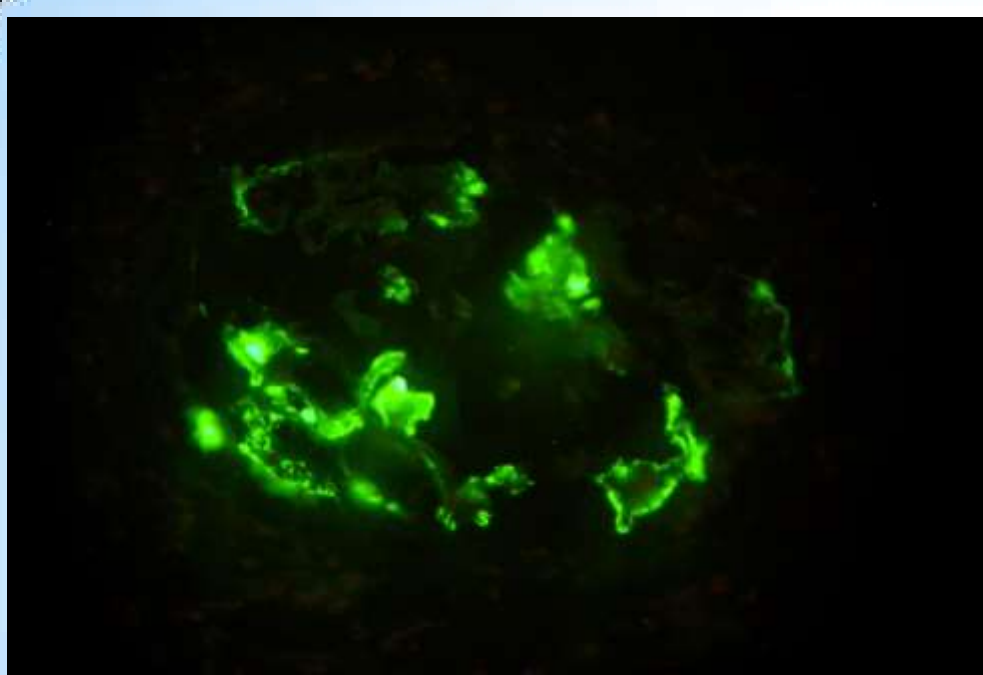




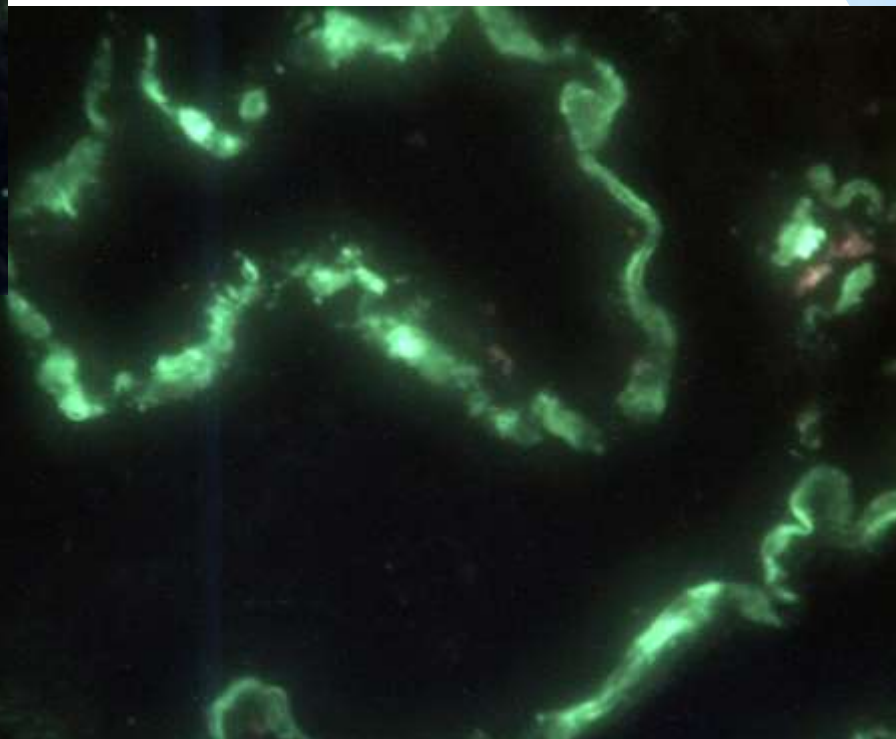
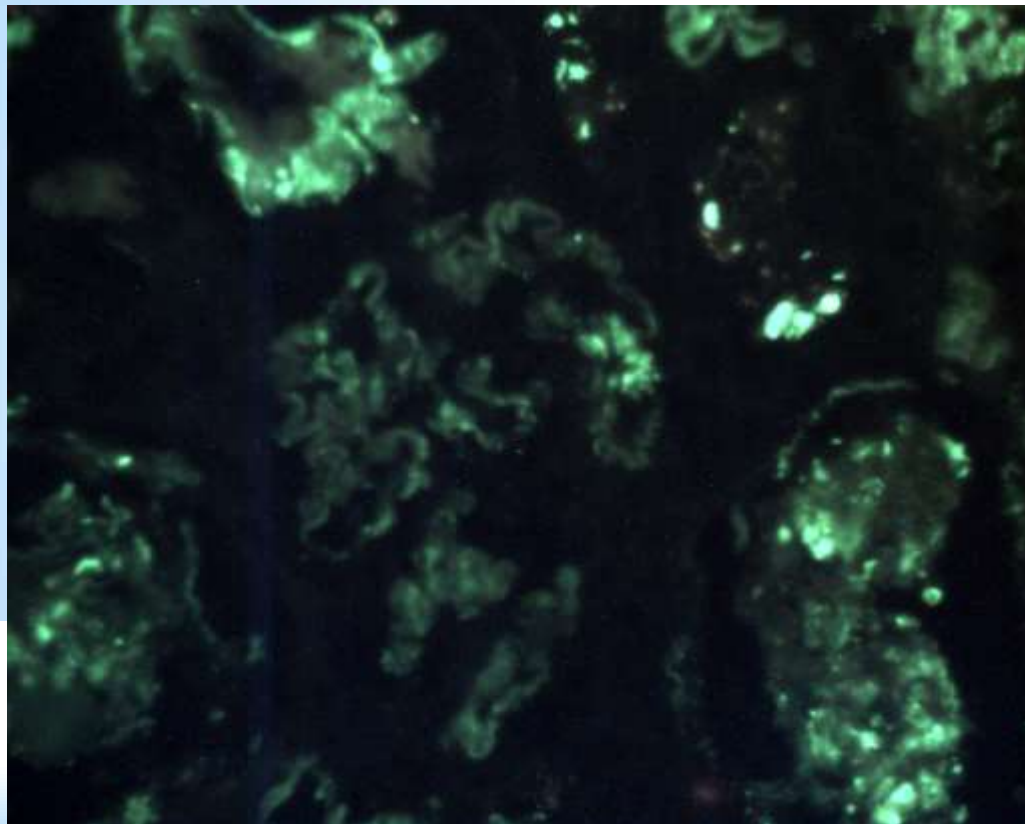
Мантийная лимфома
ИФ: IgG, каппа, лямбда, С3



Моноклональная гаммапатия
почечного значения
ИФ: IgA, каппа-ЛЦ и С3
Моноклональная секреция IgАκ



С3-гломерулонефрит
ИФ: только С3



➤ **Хронические инфекции**

- Гепатит С (криоглобулинемический МПГН и МПГН без криоглобулинемии;)
- Гепатит В
- Инфекционный эндокардит, катетерные и «шунт»-инфекции
- Шистосомиаз, филяриаз
- Малярия
- Микоплазмоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз
- Грибковые инфекции

➤ **Аутоиммунные заболевания**

- СКВ (ВН IV класс)
- Саркоидоз
- ССЗ
- Артериит Такаясу

➤ **Злокачественные новообразования**

- Легких
- Почек
- ЖКТ
- Молочной железы
- Простаты, мочевого пузыря
- Меланома
- Тимома
- Ангиосаркома
- Хронический миело/миеломоноцитарный лейкоз

➤ **Моноклональные гаммапатии**

- Болезнь отложения легких цепей, болезнь отложения тяжелых цепей
- Лимфомы/лимфоплазматомы с криоглобулинемическим / иммунотактоидным МПГН

➤ **Нарушения регуляции комплемента**

- Болезнь плотных депозитов
- С3-гломерулонефрит

➤ **Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия**

- Антифосфолипидный синдром
- Гемолитико-уремический синдром
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Другие ТМА

Благодарности:

Е.С. Столяревич
Е.И. Тареевой
О.В. Виноградовой
Т.А. Макаровой
А.Б. Тареевой
Е.В. Звоновой
А.М. Анилиной
Е.С. Леоновой
и Фернандо Фервенца