

Доклад Захаровой Е.В.
XIII Общероссийская научно-практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЗ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Доклад Захаровой Е.В.
XIV Общероссийская научно-

Захарова Е.В., Макарова Т.А., Леонова Е.С., Звонова Е.В., Анилина
А.М., Сороколетов С.М., Столяревич Е.С.

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

21-23 ноября 2019 г.

- ❑ С3 гломерулопатия - редкая патология, обусловленная активацией системы комплемента с депозицией С3 компонента в почечной ткани
- ❑ Современная классификация С3 ГП выделяет варианты, ассоциированные с иммунокомплексным механизмом активации комплемента, либо связанные с дисрегуляцией его альтернативного пути
- ❑ Дифференциальная диагностика базируется на обнаружении в почечной ткани депозитов только С3, или иммуноглобулинов и С3 с преобладанием последнего
- ❑ При световой микроскопии чаще всего выявляется мембранопролиферативный гломерулонефрит, однако могут наблюдаться и другие профили повреждения
- ❑ Пусковым механизмом при иммунокомплексном варианте С3 ГП может послужить инфекция, с развитием поначалу картины постинфекционного гломерулонефрита
- ❑ Описаны случаи С3 ГП у пациентов с парапротеинемией, рассматриваемые в настоящее время как вариант моноклональной гаммапатии почечного значения

Нарушения регуляции альтернативного пути комплемента

C3 гломерулопатия

Атипичный ГУС

Атипичный постинфекционный ГН

МПГН II типа

C3 ГН

Мутации комплемента или антитела

C3-нефритический фактор

Иммунофлуоресценция – свечение C3 без Ig или минимальное Ig

Плотные
депозиты

Transfusion and Apheresis Science, 2016

- ❑ C3-нефритический фактор – гетерогенная группа аутоантител класса IgG и IgM
- ❑ Один вариант C3-Neph связывает и стабилизирует C3 конвертазу, препятствуя ее инактивации факторами H и I
- ❑ Второй вариант C3-Neph уменьшает активацию C3, но C3-конвертаза стабилизируется пропердином
- ❑ Недавно было описан C4-нефритический фактор, который стабилизирует C3-конвертазу при классическом и лектиновом пути активации
- ❑ В патогенезе C3-гломерулонефрита могут принимать участие и другие аутоантитела, включая мини-антитела к фактору H, препятствующие его связыванию с C3-конвертазой, тем самым уменьшая ее активацию
- ❑ Кроме того, описаны антитела к фактору B
- ❑ Моноклональные белки могут выступать в качестве мини-антител

- ❑ 1 описание активации альтернативного пути комплемента моноклональными Ig 1992г. – МПГН с депозитами C3 у пациентки с моноклональными ЛЦ-лямбда
- ❑ У 60% больных с C3-гломерулопатией в возрасте старше 60 лет диагностируется моноклональная гаммапатия почечного значения

Blood 2017; Kidney Int 2018; Front Immunol 2018

21-23 ноября 2019 г.

Цель работы:

Изучить клинические проявления и морфологические варианты С3 ГП у пациентов, наблюдавшихся в нефрологическом отделении №24 ГКБ им. С.П. Боткина в 2003-2018гг

Материалы и методы:

Были ретроспективно отобраны пациенты с морфологически верифицированной депозицией С3 в почечной ткани

Больные системной красной волчанкой, криоглобулинемическим васкулитом, и пациенты, у которых преобладали депозиты поликлональных Ig различных классов, были исключены из исследования. Помимо данных световой микроскопии, иммунофлюоресцентного, и, в 2 случаях, электронно-микроскопического исследования, анализировали следующие параметры:

- пол
- возраст дебюта заболевания
- длительность течения до выполнения нефробиопсии
- клинические проявления и ассоциации
- проводимая терапия
- длительность наблюдения
- динамика клинических проявлений

В группу исследования вошли 18 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет

Результаты

Демографические и клиническо-морфологические данные пациентов

Параметр	Длительность, медиана	N	%
Пол М/Ж		11/7	61/39
Возраст дебюта (лет)	20 [5; 65]		
Длительность заболевания до биопсии (мес)	42 [2; 228]		
Клинические проявления			
• Нефротический синдром		9	50
• Микрогематурия		14	78
• Артериальная гипертензия		13	72
• Нарушение функции почек		7	39
Снижение уровня С3 в сыворотке крови		11	61
Светооптический профиль			
• Мембранопролиферативный		9	50
• Мезангиопролиферативный		4	22
• Очаговый пролиферативный и склерозирующий		3	17
• Диффузный пролиферативный		2	11
Депозиты			
• Только С3		6	33
• Преобладание С3		12	67
Клинические ассоциации			
• Постинфекционный гломерулонефрит		7	39
• Моноклональная гаммапатия		2	11
Терапия			
• Иммуносупрессия		9	50
• Химиотерапия		2	11
• Нефропротекция		7	39
Длительность наблюдения после биопсии (мес)	46 [1; 300]		
Дальнейшее течение			
• Стабилизация/улучшение		17	95
• Прогрессирование		1	5

- ❑ Обнаружено явное преобладание молодых пациентов мужского пола, так в 14 (78%) случаях возраст дебюта заболевания был <30 лет, а в 5 (28%) случаях дебют пришелся на детский и подростковый возраст
- ❑ Более чем у 3/4 больных имелась гематурия, более чем у 2/3 – артериальная гипертензия, в половине случаев выявлялся нефротический синдром, более чем у трети - нарушение функции почек
- ❑ В 60% случаев было обнаружено снижение С3 в сыворотке крови
- ❑ У половины больных при световой микроскопии выявлен МПГН, в остальных случаях обнаружены мезангиопролиферативный и очаговый или диффузный пролиферативный профили
- ❑ В трети случаев при иммунофлюоресценции выявлялись только депозиты С3, у остальных больных интенсивность свечения С3 преобладала над интенсивностью свечения Ig
- ❑ У 7 молодых пациентов заболевание манифестировало в виде ПИГН, а у 2 больных старше 50 лет была диагностирована МГПЗ
- ❑ Иммуносупрессивную терапию, назначенную до установления диагноза СЗ ГП, получали 9 больных. Лишь у 1 пациента при дальнейшем наблюдении отмечено медленное прогрессирование ХБП, у остальных больных функция почек оставалась стабильно сохранной или восстановилась
- ❑ Обоим пациентам с МГПЗ проводилась химиотерапия – с эффектом

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.



Доклад
XIV Общероссийской
практической конференции
21-23 ноября 2019 г.

Доклад
XIV Общероссийской
практической конференции
21-23 ноября 2019 г.

C3

Больной Б, 17 лет

Анамнез: За 2 месяца до госпитализации после «ОРВИ» выявлена протеинурия 3г/л, Эр 40-50 в п/зр

При обследовании: ПУ 2,2г/л, Эр 10-15 в п/р, ОБ 70 г/л, альбумин 40г/л, креатинин 96мкмоль/л. **C3 0,25 г/л (0,82 – 1,85 г/л), C4 0,25 г/л (0,15 – 0,53 г/л)**

Биопсия почки

Световая микроскопия: 13 клубочков. Клубочки увеличены в размерах, выглядят гиперклеточным за счет преимущественно мезангиальной и сегментарной эндокапиллярной (в 3 клубочках) пролиферации. В 2 клубочках определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием грубых сращений с капсулой Боумена. В одном клубочке определяется небольшое фиброзно-клеточное полулуние. Стенки капиллярных петель утолщены, преимущественно одноконтурные. При окраске по Массону определяются фуксинофильные депозиты в мезангии и на периферии капиллярных петель. Интерстиций не изменен, интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы – без особенностей.

Иммунофлюоресценция:

IgG - нет

IgA - нет

IgM - следы

C1q - нет

C3 - мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно +++

Карра - нет

Lambda - нет

Фибриноген – нет

Заключение: Фокальный пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением C3 фрагмента комплемента

Больная Р, 35 лет

Анамнез: С 24 лет периодически отеки. В 29 лет при обследовании ПУ 0,9г/л, Эр все поля-25-30 в п/зр, креатинин 66 мкмоль/л, неоднократно скрининг на СКВ – все показатели в норме. По месту жительства проводились «пульсы» метилпреднизолона, преднизолон внутрь 50-10 мг/сутки, «пульсы» циклофосфана (суммарно 16000 мг), азатиоприн 150 мг/сутки, общая длительность иммуносупрессивной терапии – 6 лет
При обследовании: ПУ 0,7г/л, Эр 40-45 в п/зр, креатинин 74мкмоль/л, антитела к ДНК в норме, С3 1.37 г/л, С4 0.32 г/л, антитела к С1q 2.5 ед/мл

Биопсия почки

Световая микроскопия: 16 клубочков, 2 из них полностью склерозированы. Клубочки увеличены в размерах, выглядят гиперклеточными за счет мезангиальной (до 10-15 клеток на зону мезангия) и сегментарной эндокапиллярной пролиферации. Часть клубочков имеет лобулярную структуру за счет выраженного расширения мезангия (в одном клубочке по типу нодулярного гломерулосклероза). Капиллярные петли неравномерно утолщены, имеются единичные двойные контуры. Синехии с капсулой Боумена. Небольшой очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Артерии – нет в препарате. Артериолы – инсудативные изменения.

Иммунофлюоресценция:

IgG – мезангий и периферия капиллярных петель ++

IgM – нет

IgA - нет

С3 – то же, что IgG +++

С1q – то же, что IgG ++

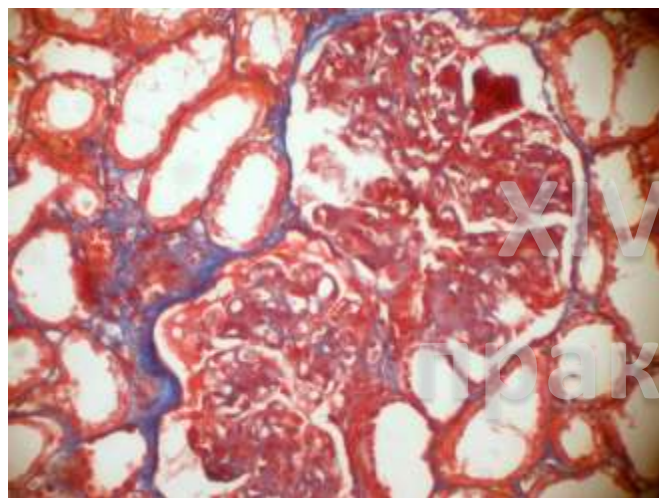
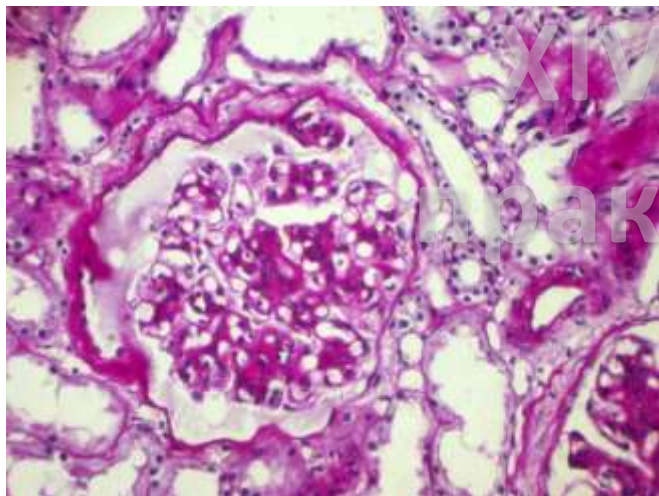
Фибрин – нет

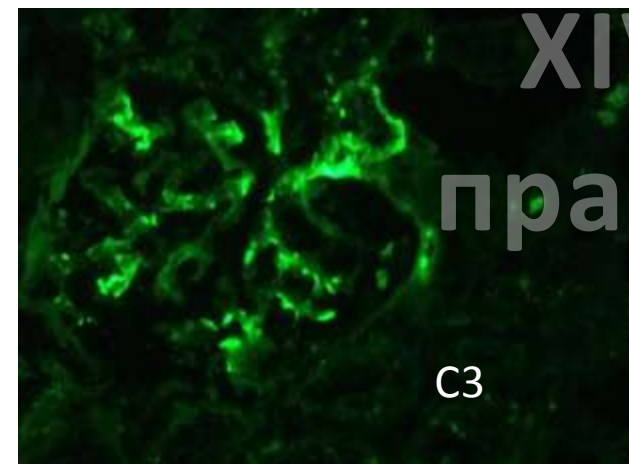
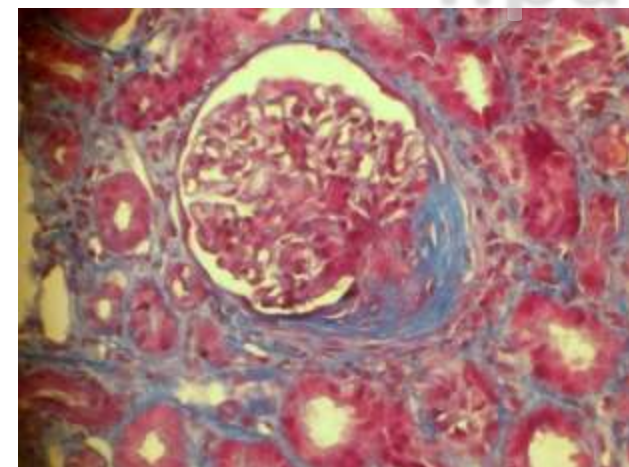
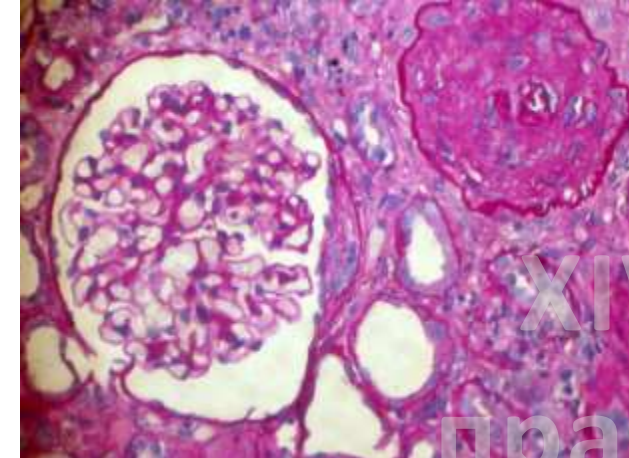
Каппа – то же, что IgG +

Лямбда – то же, что IgG +++

Заключение: Картина мембранопролиферативного (иммунокомплексного) гломерулонефрита.

Комментарии: Учитывая данные иммунофлюоресценции необходимо исключить СКВ, патологию системы комплемента (С3-нефропатию), а также гломерулонефрит, ассоциированный с инфекцией





Больная М, 67 лет

Анамнез: язвенная болезнь желудка, артериальная гипертензия. За год до госпитализации – высыпания на коже, периодически рецидивировавшие, слабость, потеря веса. Выявлена ПУ 0,3г/л

При обследовании: ПУ 0,7г/л, Эр 8-10 в п/зр, ОБ 77г/л, альбумины 34г/л, М-градиент в гамма-зоне, креатинин 126мкмоль/л, **С3 0,61 г/л (0,9–1,8 г/л)**, С4 0,15 г/л (0,1–0,4 г/л), **РФ 141 Ме/мл(до 14 Ме/мл)**, **моноклональная секрция Мк (3,6г/л)**, криоглобулинемия

Биопсия почки

Световая микроскопия: 30 клубочков, 15 из которых полностью склерозированы. В 4 из этих клубочков определяются фрагменты фиброзных полулуний. Еще в 4 клубочках определяются крупные участки сегментарного склероза капиллярных петель, в том числе по типу постнекротического рубцевания с образованием сегментарных фиброзных полулуний в 3 из них. В одном клубочке имеется небольшой участок эндокапиллярной пролиферации и формирующегося склероза капиллярных петель с сопутствующей экстракапиллярной реакцией по типу сегментарного фиброзно-клеточного полулуния. Оставшиеся клубочки обычных размеров, стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающих около 30-40% площади паренхимы. Диффузно-очаговая лимфогистоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Артерии и артериолы - без особенностей

Иммунофлюоресценция.

IgG - негативно

IgA - негативно

IgM - негативно

С3 – мезангий фокально ++

С1q - негативно

Каппа - негативно

Лямбда - негативно

Фибрин - негативно

Заключение: **фокальный пролиферативный и склерозирующий гломерулонефрит с 27% преимущественно фиброзных полулуний и депозитами С3**

Иммунофенотипирование клеток костного мозга: моноклональная популяция В-лимфоцитов (около 10%) с фенотипом CD19k+CD5-CD23-CD20+CD43-CD38-CD200-CD10IgM+, что соответствует В-клеточному лимфопролиферативному заболеванию (**макроглобулинемия Вальденстерма**)

Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

Заключение:

- ❑ С3 гломерулопатия объединяет группу заболеваний с различными пусковыми механизмами, клиническими проявлениями и профилями повреждения
- ❑ Ключевым для диагностики является исследование почечной ткани методом иммунофлуоресценции, позволяющее выявить изолированные или преобладающие депозиты С3, причем снижение С3 в сыворотке крови наблюдается далеко не во всех случаях
- ❑ У детей и молодых пациентов С3 ГП может протекать под маской ПИГН, а выявление С3 ГП у пациентов старшего возраста требует углубленного обследования для исключения МГПЗ
- ❑ Проведение иммуносупрессивной терапии целесообразно только в случаях с доказанным аутоиммунным механизмом повреждения, при выявлении МГПЗ показана химиотерапия

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.