

Мембранопролиферативный гломерулонефрит как отправная точка диагностического поиска

IX Межрегиональная конференция РДО для Дальневосточного
федерального округа

Хабаровск

24 сентября 2021

Е.В. Захарова



Об этимологии нефрита: исторический подход к ее происхождению

Garabed Eknoyan

Эволюция нозологии нефрита

Брайт 1827	Вирхов 1856	Шарко 1878	Альбат 1895	Фольгарт и Фарр 1914	Аддис и Оливер 1931	Эллис 1942	Смит 1951
Большая белая почка	Паренхиматозный нефрит	Паренхиматозный нефрит хронический >острый	Паренхиматозный нефрит	Дегенеративный нефроз	Дегенеративная болезнь Брайта	Нефрит 2 типа, бессимптомный, отеки, выздоровление/хронический	Нефротический синдром
Застойная зернистая красная почка	Интерстициальный нефрит	Интерстициальный нефрит острый>хронический	Гломерулярный нефрит	Нефрит воспалительный геморрагический	Геморрагическая болезнь Брайта	Нефрит 1 типа, острый, высокое АД, гематурия выздоровление/хронический	Гломерулонефрит острый, хронический, подострый
Сморщенная почка	Сморщенная почка	Сморщенная почка	Сморщенная почка	Сморщенная почка	Сморщенная почка	Сморщенная почка	Сморщенная почка
Сосудистая?	Амилоидная почка	Амилоидная почка	Первичная гипертензия, гипертензия	Склероз	Артериосклероз	Нефросклероз	Нефросклероз

24-25 сентября 2021

JASN 31: 1170–1173, 2020. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050510>

М. С. ВОВСИ
Г. Ф. БЛАГМАН

НЕФРИТЫ И НЕФРОЗЫ

МОСКВА
1955

Эволюция представлений о нефритах в России

М. Боголюбов 1862	Изменения клубочков при Брайтовой болезни
Дунин 1881	Одновременное поражение эпителия, интерстициальной ткани и сосудов при Брайтовой болезни
Н.П. Ивановский 1881	Гломерулит при водянке и альбуминурии
А. Ремезов 1882	Вовлечение и клубочков и канальцев при остром нефрите
С.П. Боткин 1884	Клиническая дифференцировка различных форм Брайтовой болезни: отечный, сердечный и уремический синдромы
А. Дохман	Истинная Брайтова болезнь - общее заболевание с поражением сосудистых стенок различных органов
А. Полубинский 1886 А. Розенель 1894	Поражение клубочков при скарлатинозном нефрите
Г.А. Захарьин 1893	При хроническом нефрите всегда одновременно поражаются и мочевые канальцы и межуточная ткань
А.А. Остроумов 1900 Е.М. Тареев 1936	Паренхиматозный и интерстициальный нефрит I. Нефриты (диффузные гломерулонефриты) Острые нефриты Хронические нефриты и вторичная сморщенная почка. Клинические типы: нефротический, гипертонический, смешанный, возвратный, латентный, подострый, злокачественный нефрит II. Группа нефроза Липоидный нефроз Амилоидный нефроз Нефропатия беременных Сифилитическая нефропатия
М.С. Вовси Г.Ф. Благман 1955	Острый нефрит Хронический нефрит Нефрозы Нефропатия беременных

A Systematic Method for Categorizing GN

- ❑ В 19-м веке диагноз гломерулярных заболеваний был сугубо клиническим и строился на основании клинических проявлений и наличия протеинурии, которая определялась методом нагревания ложечки с мочой на свечке, что позволяло выявить белковый преципитат, образующийся при нагревании
- ❑ Гигантский шаг вперед был сделан в 1950-е годы после внедрения биопсии почки, предложенной Kark и Muehrke, биопсия почки позволяла в то время выделять пролиферативную форму (1 тип) или острый гломерулонефрит, и не-пролиферативную форму (2 тип) гломерулонефрита, ассоциированную с нефротическим синдромом
- ❑ С появлением иммунофлюоресценции и электронной микроскопии в 1960-е годы биопсия почки биопсия почки стала ключевым исследованием для установки диагноза гломерулярного заболевания
- ❑ Категоризация типа гломерулонефрита зачастую представляла трудности для клиницистов, поскольку диагноз иногда базировался на клинических проявлениях (например – быстро прогрессирующий гломерулонефрит), иногда на этиологии (например – постстрептококковый гломерулонефрит), а иногда на гистологических данных (например – малоиммунный гломерулонефрит)
- ❑ К тому же у почечных морфологов не было стандартизованного метода описания гистологических находок




Доклад Захаровой Е.В.
IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа
24-25 сентября 2021

Рекомендации KGIGO 2012 по лечению гломерулонефритов содержат разделы, посвященные:

- стероид-чувствительному нефротическому синдрому и стероид-резистентному нефротическому синдрому у детей
- болезни минимальных изменений
- идиопатическому фокальному сегментарному гломерулосклерозу
- идиопатической мембранозной нефропатии
- мембранопролиферативному гломерулонефриту**
- гломерулонефриту, ассоциированному с инфекционными заболеваниями
- IgA нефропатии и нефриту пурпуре Генох-Шенляйна
- волчаночному нефриту
- пауци-иммунному фокальному и сегментарному гломерулонефриту
- анти-ГБМ антительному гломерулонефриту

Comprehensive clinical nephrology

Type:  Internet Resource; English

Publisher: Edinburgh : Elsevier, 2019. ©2019



CONTENTS

Preface, viii
List of Contributors, ix
Dedication, xix

SECTION I Essential Renal Anatomy and Physiology

- 1 Renal Anatomy, 1**
Wilhelm Kriz, Marius Elger
- 2 Renal Physiology, 14**
Matthew A. Bailey, Robert J. Unwin

SECTION II Investigation of Renal Disease

- 3 Assessment of Glomerular Filtration Rate, 29**
Lesley A. Inker, Andrew S. Levey
- 4 Urinalysis, 39**
Giovanni B. Fogazzi, Giuseppe Garigali
- 5 Imaging, 53**
David T. G. Wymer, David C. Wymer
- 6 Renal Biopsy, 72**
Peter S. Topham, Yipu Chen

SECTION III Fluid and Electrolyte Disorders

- 7 Disorders of Extracellular Volume, 80**
David H. Ellison, Robert W. Schrier
- 8 Disorders of Water Metabolism, 94**

- 17 Minimal Change Disease, 209**
Gabriel Cara-Fuentes, Eduardo H. Garin, Richard J. Johnson, Jürgen Floege
- 18 Primary and Secondary (Non-Genetic) Causes of Focal and Segmental Glomerulosclerosis, 219**
Gerald B. Appel, Vivette D. D'Agati
- 19 Inherited Causes of Nephrotic Syndrome, 232**
Shazia Ashraf, Friedhelm Hildebrandt
- 20 Membranous Nephropathy, 240**
David J. Salant, Daniel C. Cattran
- 21 Membranoproliferative Glomerulonephritis and Cryoglobulinemic Glomerulonephritis, 254**
Sarjoev Sethi, An S. De Vriese, Fernando C. Ferverza
- 22 Glomerulonephritis Associated With Complement Disorders, 263**
H. Terence Cook, Matthew C. Pickering
- 23 Immunoglobulin A Nephropathy and IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura), 270**
John Feehally, Jürgen Floege
- 24 Anti-Glomerular Basement Membrane Disease and Goodpasture Disease, 281**
Richard G. Phelps, A. Neil Turner
- 25 Renal and Systemic Vasculitis, 290**
J. Charles Jennette, Ronald J. Falk
- 26 Lupus Nephritis, 306**
Shikha Wadhvani, David Jayne, Brad H. Rovin
- 27 Renal Amyloidosis and Glomerular Diseases With Monoclonal Immunoglobulin Deposition, 320**
Pierre Ronco, Pierre Aucouturier, Bruno Moulin
- 28 Rare Glomerular Disorders, 333**
Richard J. Glassock

24-25 сентября 2021

Глава 16. Введение в гломерулярные заболевания: гистологическая классификация и патогенез

- Гломерулярные болезни могут иметь множество причин и характеризуются различными клиническими проявлениями
- Некоторые гломерулярные болезни имеют общее название – гломерулонефриты, что подразумевает иммунный или иммуновоспалительный патогенез
- И хотя в некоторых ситуациях диагноз может быть поставлен на основании клинических и лабораторных данных, биопсия почки нужна как для классификации, так и для определения прогноза
- В идеале, исследование должно проводиться с помощью световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии
- Используя этот подход, можно диагностировать гистологический профиль повреждения
- Некоторые профили повреждения могут быть дополнены лабораторными тестами с целью установления этиологии
- Однако, поскольку варианты лечения зачастую разрабатывались для специфических гистологических вариантов, гистологический подход остается предпочтительным

4-е издание:

- Минимальные изменения с нефротическим синдромом
- Первичные и вторичные (не генетические) причины фокального и сегментарного гломерулосклероза
- Наследственные причины нефротического синдрома
- Мембранозная нефропатия
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов и криоглобулинемический гломерулонефрит

- IgA-нефропатия и Генох-Шенляйн нефрит
- Анти-ГБМ болезнь и болезнь Гудпасчера
- Почечные и системные васкулиты
- Волчаночный нефрит

6-е издание:

- Болезнь минимальных изменений
- Первичные и вторичные (не генетические) причины фокального и сегментарного гломерулосклероза
- Наследственные причины нефротического синдрома
- Мембранозная нефропатия
- **Мембранопролиферативный гломерулонефрит и криоглобулинемический гломерулонефрит**

- Гломерулонефриты, ассоциированные с патологией комплемента
- IgA-нефропатия и IgA-васкулит
- Анти-ГБМ болезнь и болезнь Гудпасчера
- Почечные и системные васкулиты
- Волчаночный нефрит

A Systematic Method for Categorizing GN

Доклад Захаровой Е.В.

IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа

- ❑ Исторически, почечный морфолог описывал гистологические изменения, и хотя иногда этого было достаточно для установки этиологического диагноза, чаще именно нефролог-клиницист устанавливал окончательный диагноз на основании совокупности клинических, лабораторных и гистологических данных
- ❑ Переход от гистологических профилей повреждения к диагностике, основанной на этиологии и патогенезе, несомненно приведет к улучшению результатов лечения

Доклад Захаровой Е.В.

IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа

24-25 сентября 2021



Глава 8. Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит

- МПГН - профиль повреждения на основании световой микроскопии
- Дальнейшая классификация на основании выраженности и локализации депозитов (I, II, и III тип)*
- Гетерогенность причин
- Истинно идиопатический МПГН – крайне редкое состояние
- Варианты МПГН с депозитами только C3 известны под названием C3 ГН

Состояния, ассоциированные с мембранопролиферативным профилем повреждения

- 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 H)
- Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

* Электронная микроскопия

I – субэндотелиальные депозиты

II – интрамембранозные депозиты

III- субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты

❑ **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 класса)
- Саркоидоз
- ССЗ
- Артериит Такаясу

❑ **Злокачественные новообразования**

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

❑ **Моноклональные гаммапатии**

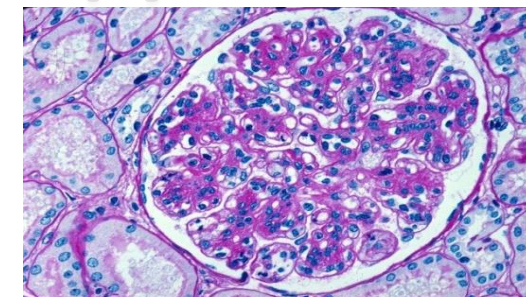
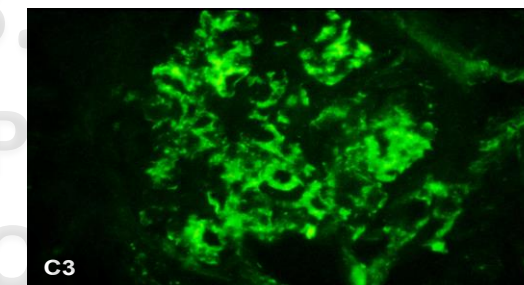
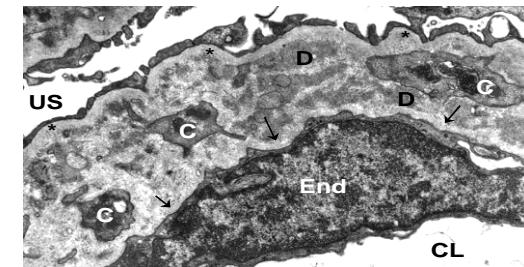
- Болезнь отложения легких цепей, болезнь отложения тяжелых цепей
- Лимфомы/лимфоплазматомы с криоглобулинемическим/иммунотактоидным МПГН

❑ **Нарушения регуляции комплемента**

- Болезнь плотных депозитов
- С3-гломерулонефрит

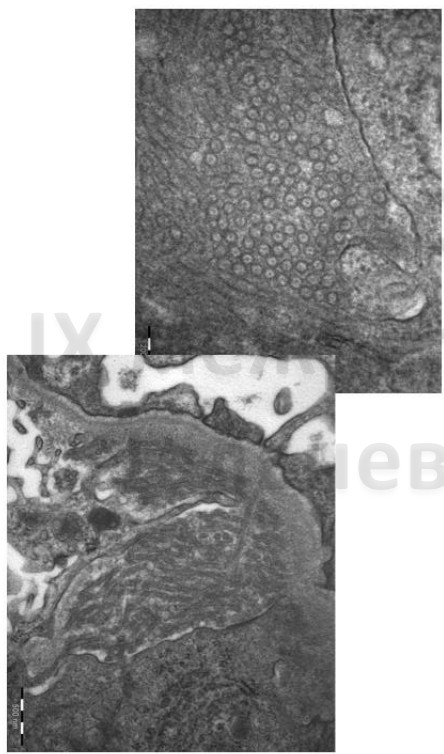
❑ **Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия**

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



Доклад Захаровой Е.В.
IX межрегиональная конференция РДО для Дальневосточного Федерального Округа
24-25 сентября 2021

Фибриллярный и иммунотактоидный гломерулонефрит

Световая микроскопия	Электронная микроскопия	Иммуноглобулины	Ассоциированные заболевания
<p data-bbox="313 232 563 261">Атипичный МПГН</p> 	<p data-bbox="868 232 1123 261">Фибриллярный ГН</p>	<p data-bbox="1245 232 1538 261">Поликлональные IgG</p>	<p data-bbox="1638 232 2040 261">Аутоиммунные заболевания:</p> <ul data-bbox="1638 272 2405 544" style="list-style-type: none"> • СКВ • болезнь Крона • болезнь Грейвса, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура • первичный билиарный цирроз • болезнь Бехтерева • синдром Шегрена • васкулиты <p data-bbox="1638 572 2137 601">Злокачественные новообразования:</p> <ul data-bbox="1638 612 2160 883" 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="1638 912 1768 941">Гепатит С</p> <p data-bbox="1638 969 1740 998">Другие</p>
	<p data-bbox="868 1025 1187 1053">Иммунотактоидный ГН</p>	<p data-bbox="1245 1025 1544 1053">Моноклональные IgG</p>	<p data-bbox="1638 1025 2175 1053">Лимфопролиферативные заболевания:</p> <ul data-bbox="1638 1065 2046 1165" style="list-style-type: none"> • хронический лимфолейкоз • лимфома • моноклональная гаммапатия <p data-bbox="1638 1193 1747 1222">Другие:</p> <ul data-bbox="1638 1233 2007 1358" style="list-style-type: none"> • СКВ • аутоиммунные/васкулиты • ВИЧ • гепатит С

**Существует ли идиопатический мембранопротериофильный ГН? (R.Glassock)
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

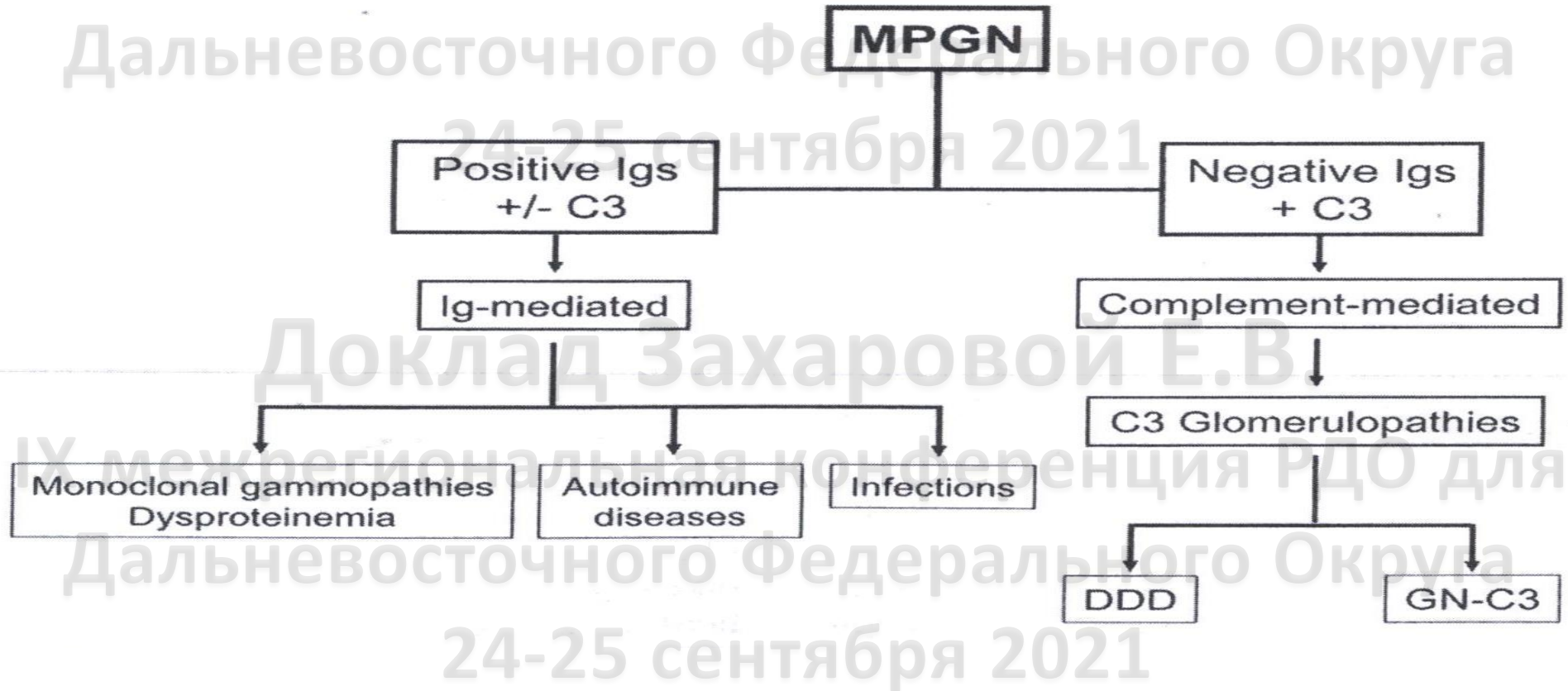
Не связанные с иммуноглобулинами и комплементом:

- Реконвалесцентная фаза ГУС/ТТП
- Антифосфолипидный синдром
- Синдром POEMS
- 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

Новая классификация МПГН основана на присутствии или отсутствии иммуноглобулинов и присутствии C3 при иммунофлюоресцентном исследовании



Мембранопротеративный гломерулонефрит

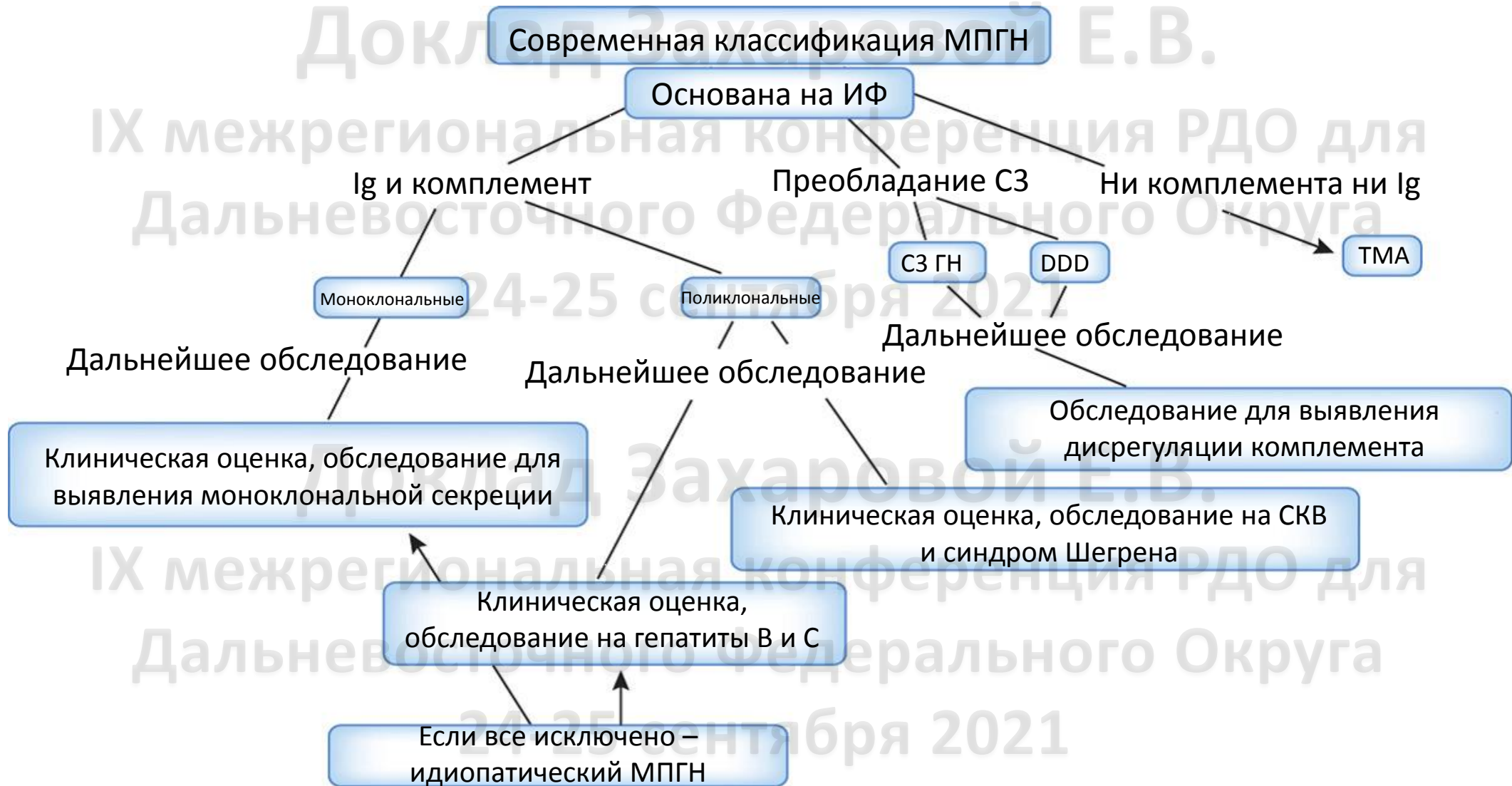
- Ig (моноклональные, олигоклональные, поликлональные)±C3
 - ✓ Иммунокомплексный механизм
 - Инфекции (Ig и C3)
 - Аутоиммунные заболевания (Ig и C3)
 - ✓ Моноклональные иммуноглобулины (Ig без C3)
 - Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов
 - Другие моноклональные гаммапатии
- Только C3
 - ✓ 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»

Update on Membranoproliferative GN

Сопоставление исторической и современной патогенетической классификации МПГН

	Историческая (основана на электронной микроскопии)	Современная (основана на иммунофлюоресценции)
Классификация МПГН	МПГН 1: Субэндотелиальный МПГН	Иммунокомплексный МПГН Иммуноглобулины и комплемент по ИФ (парапротеины, вирусы, актоиммунные заболевания)
	МПГН 2: Плотные субэндотелиальные депозиты (болезнь плотных депозитов)	Комплемент-ассоциированный МПГН – С3 доминирует по ИФ (С3 гломерулопатия)
	МПГН 3: Субэндотелиальный мембранопролиферативный с интрамембранозными и субэпителиальными депозитами	МПГН не связанный с комплементом или иммунными комплексами Негативная ИФ (тромботическая микроангиопатия)

Update on Membranoproliferative GN



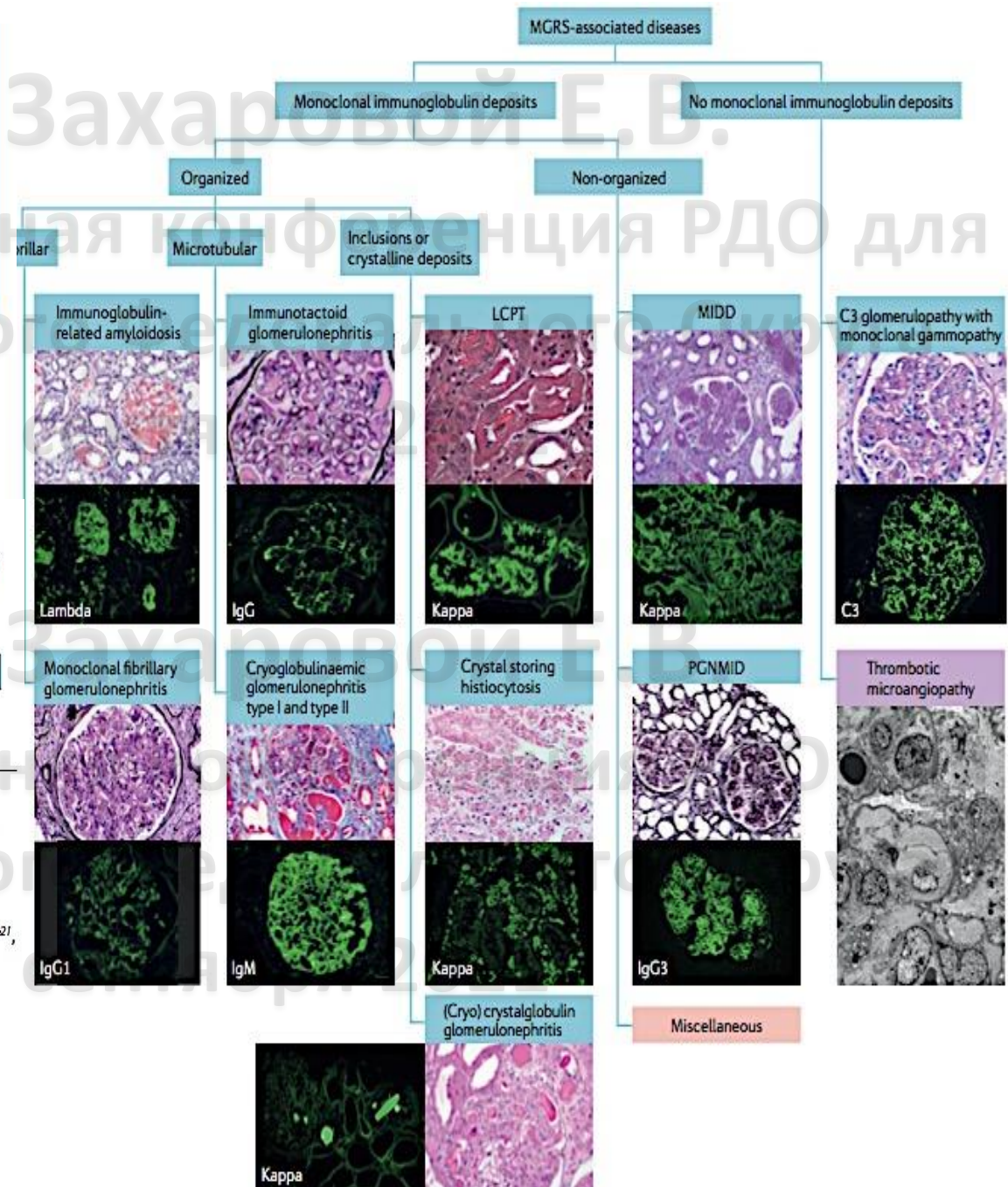
CONSENSUS STATEMENT

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

Nelson Leung^{1*}, Frank Bridoux², Vecihi Batuman³, Aristeidis Chaidos⁴, Paul Cockwell⁵, Vivette D. D'Agati⁶, Angela Dispenzieri¹, Fernando C. Fervenza¹, Jean-Paul Fermand⁷, Simon Gibbs⁸, Julian D. Gillmore⁹, Guillermo A. Herrera¹⁰, Arnaud Jaccard¹¹, Dragan Jevremovic¹, Efstathios Kastiris¹², Vishal Kukreti¹³, Robert A. Kyle¹, Helen J. Lachmann⁹, Christopher P. Larsen¹⁴, Heinz Ludwig¹⁵, Glen S. Markowitz⁶, Giampaolo Merlini¹⁶, Peter Mollee¹⁷, Maria M. Picken¹⁸, Vincent S. Rajkumar¹, Virginie Royal¹⁹, Paul W. Sanders²⁰, Sanjeev Sethi¹, Christopher P. Venner²¹, Peter M. Voorhees²², Ashutosh D. Wechalekar⁹, Brendan M. Weiss²³ and Samih H. Nasr¹

Leung N, et al. Nat Rev Nephrol. 2018



Спектр моноклональных гаммапатий почечного значения

Организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов	Фибриллярные	Иммуноглобулиновый амилоидоз Фибриллярный ГН
	Микротубулярные	Иммунотактоидный ГН Криоглобулинемический ГН (КГ I и II типа)
		Проксимальная тубулопатия легких цепей Кристаллический гистиоцитоз (Крио)кристалл--глобулиновый ГН
	Кристаллические включения	
Не-организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов	Классические	Болезнь отложения моноклональных Ig Пролиферативный ГН с депозитами моноклональных Ig
	Редкие	Атипичная мембранозная нефропатия Атипичная анти-ГБМ болезнь
Без депозитов моноклональных иммуноглобулинов		С3-гломерулопатия с моноклональной гаммапатией
		Тромботическая микроангиопатия

Адаптировано из: Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nature Reviews Nephrol 2019; 15(1): 45-59.

C3 glomerulopathy: consensus report

Matthew C. Pickering¹, Vivette D. D'Agati², Carla M. Nester^{3,4}, Richard J. Smith^{3,4}, Mark Haas⁵, Gerald B. Appel⁶, Charles E. Alpers⁷, Ingeborg M. Bajema⁸, Camille Bedrosian⁹, Michael Braun¹⁰, Mittie Doyle⁹, Fadi Fakhouri¹¹, Fernando C. Fervenza¹², Agnes B. Fogo¹³, Véronique Frémeaux-Bacchi¹⁴, Daniel P. Gale¹⁵, Elena Goicoechea de Jorge¹, Gene Griffin⁹, Claire L. Harris¹⁶, V. Michael Holers¹⁷, Sally Johnson¹⁸, Peter J. Lavin¹⁹, Nicholas Medjeral-Thomas¹, B. Paul Morgan¹⁶, Cynthia C. Nast⁵, Laure-Hélène Noel²⁰, D. Keith Peters²¹, Santiago Rodríguez de Córdoba²², Aude Servais²³, Sanjeev Sethi²⁴, Wen-Chao Song²⁵, Paul Tamburini⁹, Joshua M. Thurman¹⁷, Michael Zavros²⁶ and H. Terence Cook¹

«.....означает, что развитие заболевания происходит вследствие нарушений контроля активации, депозиции или деградации комплемента, и характеризуется преимущественным отложением фрагментов C3 в клубочках»

Доклад Захаровой Е.В.

IX межрегиональная конференция РДО для

C3 Glomerulopathy: A New Disease
Comes of Age

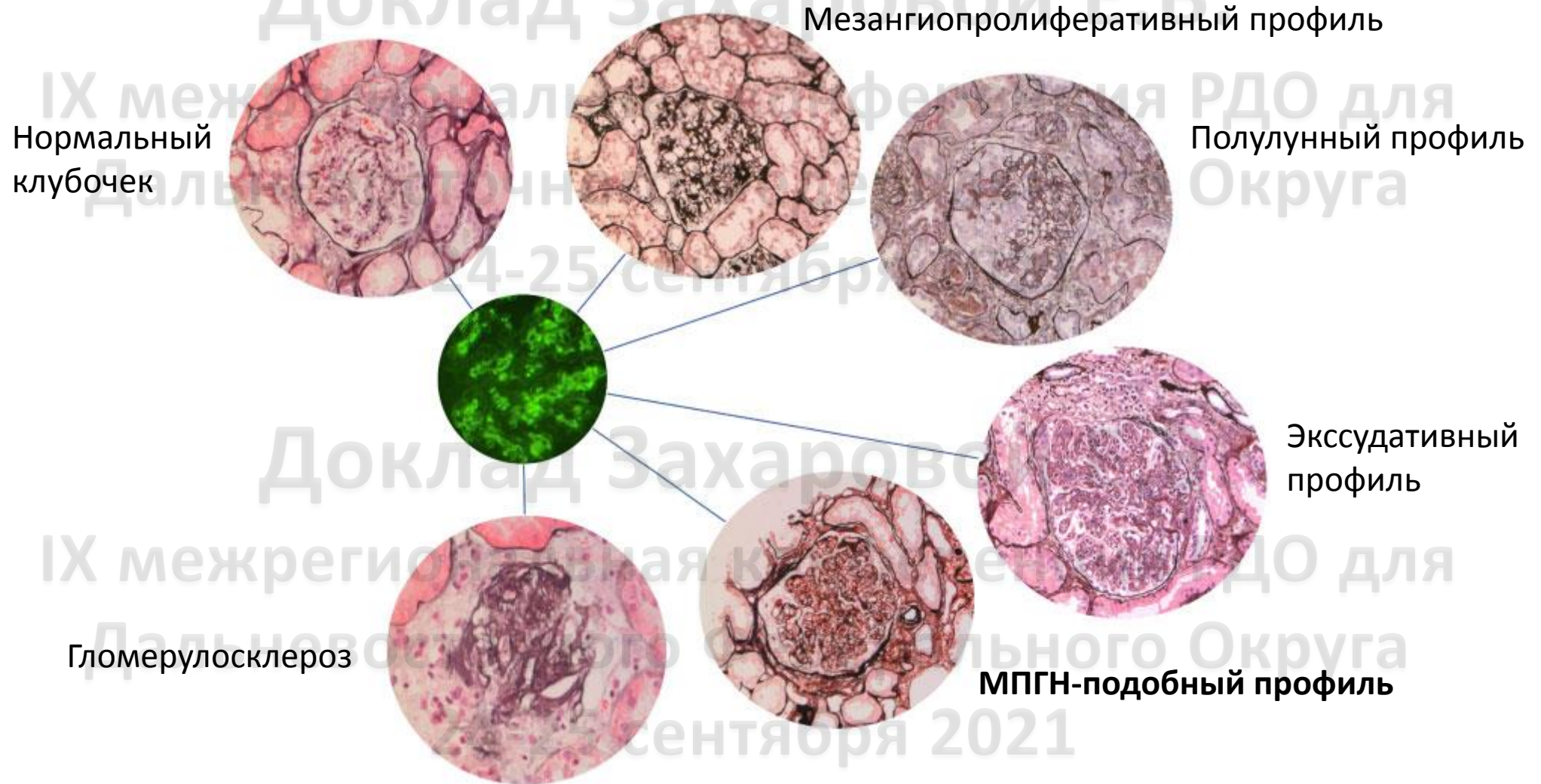
See also page 991

C3 glomerulopathy is a rare disease characterized by activation of the alternative complement cascade and deposition of the third component of complement without any immunoglobulin deposits in the glomeruli of the kidney.

Several international conferences have led to studies that clearly defined C3 glomerulopathy as a disease with glomerular inflammation and C3 deposition at least 2 orders of magnitude above any immunoglobulin deposition.^{1,6} In all patients with C3 glomerulopathy, the

- ❑ Было показано, что у многих пациентов с депозитами C3 в клубочках имеются дефекты регуляторных белков, ингибиторов или активаторов, альтернативного пути комплемента
- ❑ Некоторые дефекты ассоциированы с генетическими мутациями (аномалии генов факторов H, I, и MCP)
- ❑ Другие дефекты ассоциированы с наличием антител, которые либо нейтрализуют ингибирующие компоненты комплемента, которые замедляют активацию альтернативного каскада (например антитела к фактору H), либо усиливают эту активацию (например C3-нефритический фактор)

C3 glomerulopathy



Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



- Термин «мембранопролиферативный» гломерулонефрит сохраняет свое значение в качестве гистологического описания гломерулярного повреждения, однако углубленное понимание природы С3 гломерулопатии (С3 ГП) и моноклональных гаммапатий почечного значения (МГПЗ) требует новой номенклатуры, основанной на патогенезе, а не только профиле повреждения
- Более того, гистологические изменения при С3 ГП и МГПЗ далеко не всегда выглядят как мембранопролиферативный гломерулонефрит
- Поэтому обновленные клинические практические рекомендации подчеркивают диагностический подход, учитывающий и патофизиологию и гистологические данные
- Со временем это может привести к устранению понятия «мембранопролиферативный» гломерулонефрит как диагностической категории, хотя остаются противоречия, связанные с перекрестными механизмами повреждения, а также с тем фактом, что часть случаев так и останутся «идиопатическими»

Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



Патогенетический подход к гломерулонефритам

Патогенетический тип	Примеры заболеваний
Иммунокомплексный гломерулонефрит	IgA нефропатия Волчаночный нефрит Фибриллярный гломерулонефрит (поликлональный/ДНКJB9-позитивный субтип) Гломерулонефрит, ассоциированный с инфекциями Криоглобулинемический гломерулонефрит (смешанная криоглобулинемия II и III типа)
Малоиммунный гломерулонефрит	ANCA-ассоциированный васкулит ANCA-негативный малоиммунный гломерулонефрит
Анти-ГБМ гломерулонефрит	Анти-ГБМ болезнь
Гломерулонефрит, ассоциированный с моноклональными иммуноглобулинами	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (LCDD, HCDD, LHCCD) Пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (PGNMIG) Криоглобулинемический гломерулонефрит (моноклональная криоглобулинемия I типа) Иммунотактоидная гломерулопатия Фибриллярный гломерулонефрит (моноклональный субтип)
Комплемент-медиированный гломерулонефрит	C3 гломерулонефрит Болезнь плотных депозитов (DDD)

Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis and Reporting of GN

Патогенетический тип	Специфические заболевания	Профиль повреждения (очаговый или диффузный)	Шкалы или классы
Имунокомплексный гломерулонефрит	IgA нефропатия, IgA васкулит, волчаночный нефрит, гломерулонефрит ассоциированный с инфекциями, фибриллярный гломерулонефрит с депозитами поликлональных Ig	Мезангиальный, эндокапиллярный, эксудативный, мембранопролиферативный , некротизирующий, полулунный, склерозирующий, более одного профиля	Оксфордская шкала MEST для IgA нефропатии Класс волчаночного нефрита по классификации ISN/RPS
Малоиммунный гломерулонефрит	Анти-MPO ANCA-ассоциированный гломерулонефрит, анти-PR3 ANCA-ассоциированный гломерулонефрит, ANCA-негативный гломерулонефрит	Некротизирующий, полулунный, склерозирующий, или более одного профиля	Фокальный, полулунный, склерозирующий и смешанный классы (Berdan/EUVAS)
Анти-ГБМ гломерулонефрит	Анти-ГБМ гломерулонефрит	Некротизирующий, полулунный, склерозирующий, или смешанный	
Гломерулонефрит с депозитами моноклональных Ig	Болезнь отложения моноклональных Ig, пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных Ig, иммунотактоидная гломерулопатия, фибриллярный гломерулонефрит с депозитами моноклональных Ig	Мезангиальный, эндокапиллярный, эксудативный, мембранопролиферативный , некротизирующий, полулунный, склерозирующий, более одного профиля	
С3 гломерулопатия	С3 гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов	Мезангиальный, эндокапиллярный, эксудативный, мембранопролиферативный , некротизирующий, полулунный, склерозирующий, более одного профиля	

<p>Пример 1</p> <p>Основной диагноз: иммунокомплексный нефрит, ассоциированный с гепатитом С (по клиническим данным)</p> <p>Профиль повреждения: МПГН</p> <p>Дополнительные находки: иммунные микротромбы с гломерулярных капиллярах, вероятно обусловленные криоглобулинемией II типа</p> <p>Хронизация: умеренная (оценка по шкале хронизации 6/10)</p>	<p>Пример 5</p> <p>Основной диагноз: анти-ГБМ ГН (антитела к ГБМ по клиническим данным)</p> <p>Профиль повреждения: некротизирующий и полулунный ГН</p> <p>Дополнительные находки: выраженный ОКН</p> <p>Хронизация: легкая (оценка по шкале хронизации 3/10)</p>
<p>Пример 2</p> <p>Основной диагноз: IgA нефропатия</p> <p>Профиль повреждения: мезангиопролиферативный и склерозирующий ГН</p> <p>Шкала оценки: M1, E0, S1, T1, C0 по Оксфордской классификации</p>	<p>Пример 6</p> <p>Основной диагноз: пролиферативный ГН с депозитами моноклональных IgG kappa (PGNMID)</p> <p>Профиль повреждения: МПГН</p> <p>Дополнительные находки: IgG3 субкласс</p> <p>Хронизация: умеренная (оценка по шкале хронизации 7/10)</p>
<p>Пример 3</p> <p>Основной диагноз: фибриллярный ГН</p> <p>Профиль повреждения: мезангиопролиферативный и склерозирующий ГН</p> <p>Дополнительные находки: положительная окраска на DNAJB9 , негативная окраска Конго-красным</p> <p>Хронизация: умеренная (оценка по шкале хронизации 6/10)</p>	<p>Пример 7</p> <p>Основной диагноз: криоглобулинемический ГН, тип I, с моноклональными депозитами IgM kappa (Макроглобулинемия Вальденстрема по клиническим данным)</p> <p>Профиль повреждения: МПГН</p> <p>Дополнительные находки: иммунные микротромбы в гломерулярных капиллярах и артериолах</p> <p>Хронизация: легкая (оценка по шкале хронизации 4/10)</p>
<p>Пример 4</p> <p>Основной диагноз: ANCA-ассоциированный ГН (антитела к PR3 по клиническим данным)</p> <p>Профиль повреждения: некротизирующий и полулунный ГН</p> <p>Класс: очаговый</p> <p>Дополнительные находки: выраженный ОКН</p> <p>Хронизация: легкая (оценка по шкале хронизации 3/10)</p>	<p>Пример 8</p> <p>Основной диагноз: С3 ГН (ассоциированный с моноклональной гаммапатией почечного значения)</p> <p>Профиль повреждения: МПГН</p> <p>Дополнительные находки: C4d - негативно, методика с проназой не выявила замаскированных депозитов Ig</p> <p>Хронизация: умеренная (оценка по шкале хронизации 7/10)</p>

85 пациентов с МПГН, возраст 29.5 [15; 73] лет

Клиническая группа	№ больных	%	Основной диагноз	№ больных
Иммуноглобулины +/- комплемент				
Аутоиммунные заболевания	18	28.5	Системная красная волчанка	17
			Ревматоидный артрит	1
Инфекционные заболевания	24	38	Гепатит С с криоглобулинемией	11
			Гепатит С без криоглобулинемии	3
			Гепатит В с криоглобулинемией	1
			Гепатит С без криоглобулинемии	2
			Хроническая ВЭБ-инфекция с криоглобулинемией	1
			Постинфекционный гломерулонефрит	6
Лимфопролиферативные заболевания и моноклональные гаммапатии почечного значения	9	14.2	Не-ходжкинская лимфома	5
			Макроглобулинемия Вальденстрема с криоглобулинемией	2
			МГПЗ	2
			Только комплемент	
С-3 гломерулопатия	8	12.6	Болезнь плотных депозитов	1
			С3 гломерулонефрит	7
Нет депозитов				
Тромботические микроангиопатии	4	6.3	Первичный АФС	3
			Вторичный АФС	1

С3 гломерулопатии

- 18 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет (2003-2018гг) 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

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			
<ul style="list-style-type: none"> • Нефротический синдром • Микрогематурия • Артериальная гипертензия • Нарушение функции почек 		9 14 13 7	50 78 72 39
Снижение уровня С3 в сыворотке крови		11	61
Светооптический профиль			
<ul style="list-style-type: none"> • Мембранопролиферативный • Мезангиопролиферативный • Очаговый пролиферативный и склерозирующий • Диффузный пролиферативный 		9 4 3 2	50 22 17 11
Депозиты			
<ul style="list-style-type: none"> • Только С3 • Преобладание С3 		6 12	33 67
Клинические ассоциации			
<ul style="list-style-type: none"> • Постинфекционный гломерулонефрит • Моноклональная гаммапатия 		7 2	39 11
Терапия			
<ul style="list-style-type: none"> • Иммуносупрессия • Химиотерапия • Нефропротекция 		9 2 7	50 11 39
Длительность наблюдения после биопсии (мес)	46 [1; 300]		
Дальнейшее течение			
<ul style="list-style-type: none"> • Стабилизация/улучшение • Прогрессирование 		17 1	95 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 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

Больной С, 76 лет

Анамнез: За год до госпитализации после укуса клеща диагностирована болезнь Лайма. С этого времени стал терять в весе, появилась слабость. Выявлен лейкоцитоз до 22 тыс/мкл с лимфоцитозом до 60-70%, умеренная анемия, анализы мочи - без патологии. Диагностирован хронический лимфолейкоз, ХТ не проводилась. За месяц до госпитализации - повышение АД до 150/90 мм рт.ст., отеки нижних конечностей.

При обследовании: Нв 94 г/л, Л 18,1 тыс/мкл, лимфоциты 62%, общий белок 51 г/л, креатинин 124 мкмоль/л, мочевины 9,1, холестерин 6,9 ммоль/л, протеинурия 2,6 г/л, эритроциты 30-35 в п/зрения

Биопсия почки:

Световая микроскопия: В препарате 17 клубочков. Клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру за счет мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации с задержкой большого числа лимфоцитов с примесью нейтрофилов в просвете капиллярных петель. Отдельные капиллярные петли утолщены, отмечаются единичные двойные контуры. Небольшой диффузный склероз интерстиция, редкая диффузная инфильтрация мононуклеарными клетками без явлений тубулита. Артерии – небольшой артериосклероз. Артериолы не изменены

Иммунофлюоресценция:

Ig G - периферия капиллярных петель и мезангий ++

Ig A- нет

Ig M – периферия капиллярных петель и мезангий +++

C3 то же, что Ig G.

Фибрин – интерстиций ++

Каппа – нет.

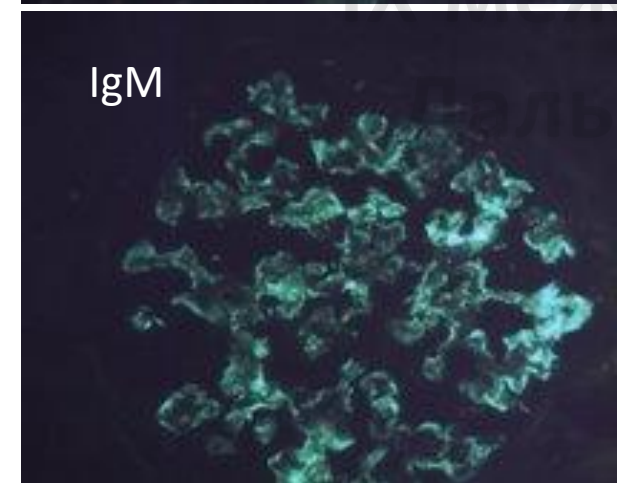
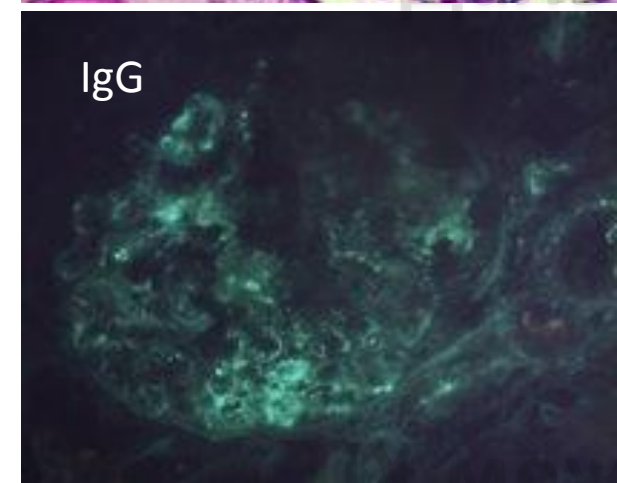
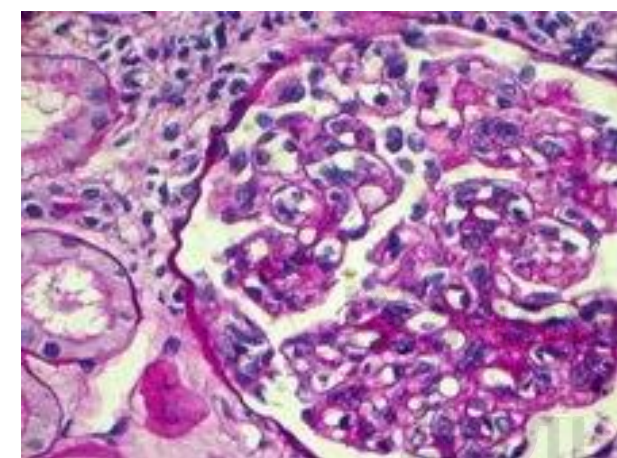
Лямбда – то же, что Ig G.

Заключение: картина мембранопрлиферативного гломерулонефрита.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи: моноклональная секрция не выявлена, криоглобулины – отр.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови: моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с фенотипом C9λ+, CD23-, CD20+, CD38-, FMC7-, что соответствует лейкоемизации лимфомы из клеток мантийной зоны

Цитогенетическое исследование костного мозга и периферической крови: В 52% ядер выявлена трисомия хромосомы 12, в 14% делеция 13q14, характерные для хронического В-клеточного лимфолейкоза



Больная К., 63 лет

Анамнез: мягкая артериальная гипертензия много лет. За год до госпитализации, после ОРВИ - отеки, ПУ до 3 г/л, Эр – все п/зр, умеренная гипопропротеинемия, мочевины 8,8 ммоль/л, повышение уровня ЛДГ, Нв 113 г/л. В течение года потеряла в весе 16 кг. За 2 месяца до госпитализации повышение Т до 39,С, кашель. ПУ 6 г/л, креатинин крови 179 мкмоль/л

При обследовании: Нв 99 г/л, Л 5,4 x10⁹, Тр 450-203 тыс/мкл, СОЭ 120 мм/ч, о.белок 56,4 г/л, мочевины 8,0 ммоль/л, ЛДГ 551Ед/л, СРБ 1,6 мг/л, сыв. железо 15 мкмоль/л. ПУ 2 г/л, Л 22-25, Эр - до 100 в п/зр.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи: следовая экскреция белка Бенс-Джонса каппа. КТ: лимфоаденопатия средостения, лимфоаденопатия брюшной полости

Биопсия почки:

Световая микроскопия: в препарате 11 клубочков. Клубочки увеличены в размерах, большинство из них имеет дольчатую структуру за счет мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации с задержкой лимфоцитов в просвете капиллярных петель. Стенки капиллярных петель утолщены, имеются отдельные двойные контуры. Отек интерстиция, формирующийся диффузно-очаговый интерстициальный фиброз. Диффузно-очаговая, достаточно плотная инфильтрация интерстиция лимфоцитами с примесью нейтрофилов. Артерии, артериолы - без особенностей

Иммунофлуоресценция:

IgG - периферия капиллярных петель +++

IgA - следы

IgM - нет

C1q - то же что IgG ++

C3 - то же, что IgG ++

Каппа – то же IgG +++

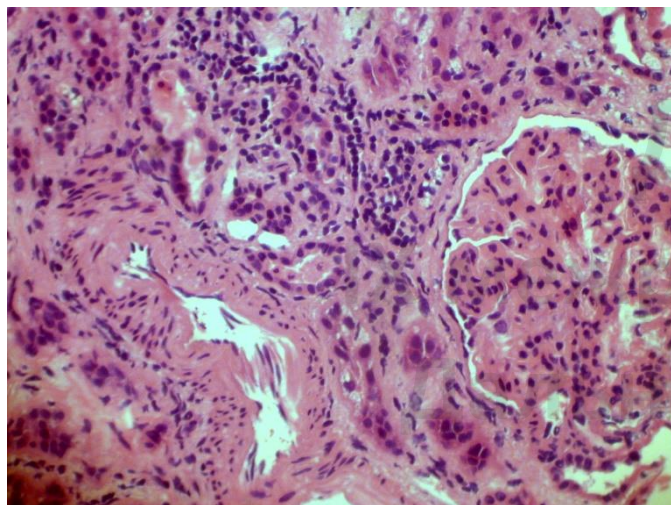
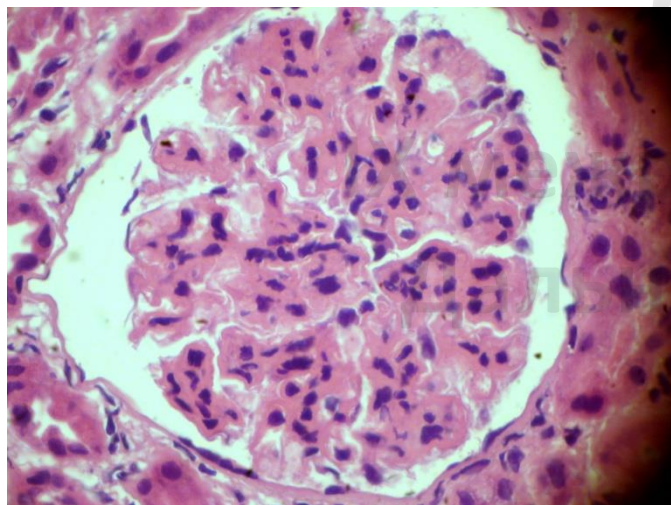
Лямбда – то же IgG +++

фибриноген – нет

Заключение: картина мембранопрлиферативного гломерулонефрита

Трепанобиопсия костного мозга: вторичные изменения

Через 5 лет – высыпания на коже, увеличение периферических лимфоузлов. Биопсия лимфоузла: морфологическая картина лимфомы, преимущественно из мелких клеток; ИГХ: морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат лимфомы из клеток мантии, классический вариант, с нодулярно-диффузным ростом. Проллиферативная фракция 10%



Больная Н., 72 лет

Анамнез: Около 10 лет артериальная гипертензия. За 3 года до госпитализации перенесла herpes zoster., за год до госпитализации - отеки нижних конечностей и высыпания на коже. За 3 месяца до госпитализации сухой кашель, субфебрилитет. Нв 86 г/л, о.белок 54 г/л, креатинин 209 мкмоль/л, ПУ до 3 г/л, Эр до 40 в поле зрения. За месяц до госпитализации С3 в норме, С4 0,05г/л, следовая моноклональная секрция IgM-каппа, криоглобулины+++ , РФ 4 нормы, HBSAg и HCV отр.

При обследовании: Нв 102 г/л, Л бтсы/мкл, лц до 30%, Тр 592тыс, СОЭ до 60 мм ч. креатинин 169 мкмоль/л, о.белок 49 г/л, альбумин 24 г/л Протеинурия до 3,6 г/сут, Л 30-40 в п/зр, Эр до 100 в п/зр.

Биопсия почки:

Световая микроскопия: 10 клубочков, 3 из них полностью склерозированы. Клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру за счет выраженной мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации. Стенки капиллярных петель утолщены, имеются многочисленные двойные контуры и интерпозиция мезангия. В 2 клубочках видны крупные интралюминальные депозиты по типу «гиалиновых тромбов». В одном клубочке определяется небольшое фиброзно-клеточное полулуние. Отек интерстиция, диффузная редкая инфильтрация интерстиция лимфоцитами. Артериолы – без особенностей.

Иммунофлюоресценция:

IgG - периферия капиллярных петель и мезангий ++

IgA - нет

IgM - периферия капиллярных петель и мезангий +++

С3 - то же, что IgM +++

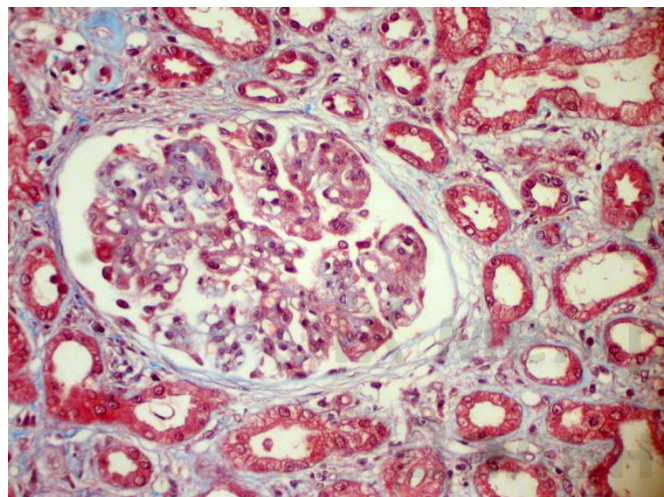
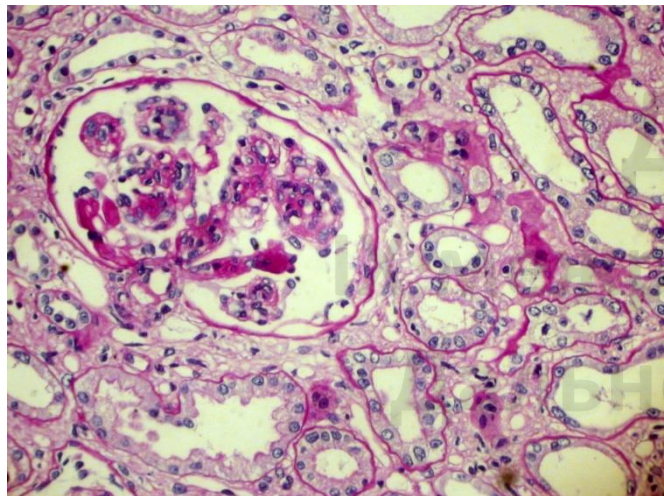
Каппа - то же, что IgM+++

Lambda то же, что IgM+++

C1q – нет

Заключение: Картина мембранопрлиферативного гломерулонефрита с крупными субэндотелиальными депозитами. **Комментарии:** Данная морфологическая картина характерна для криоглобулинемического нефрита

Трепанобиопсия костного мозга: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют начальным проявлениям поражения костного мозга при В-клеточной лимфоме/макроглобулинемии Вальденстрема



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 ++

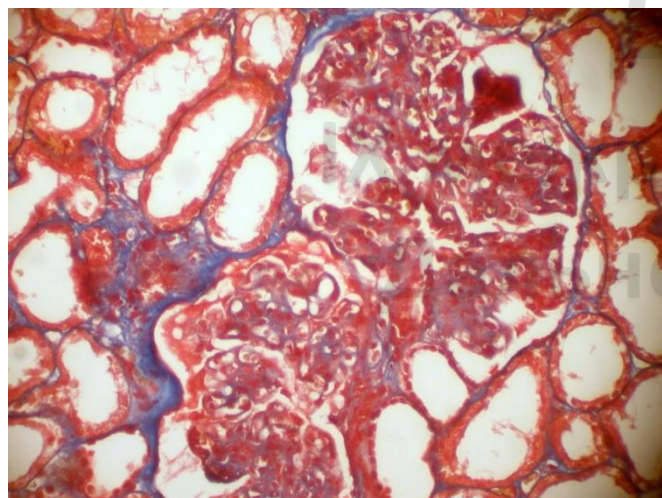
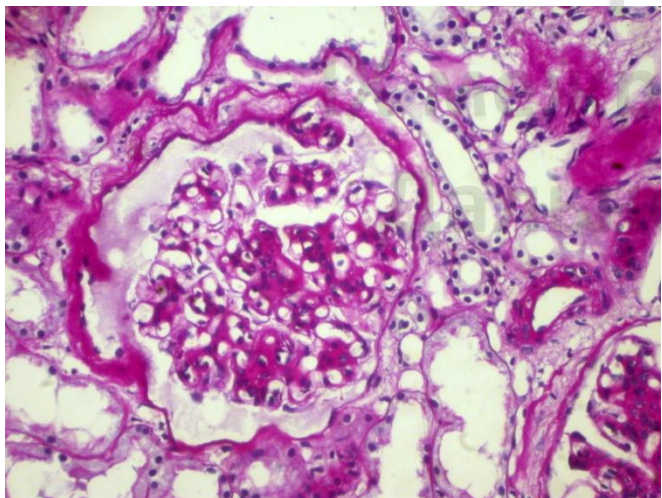
Фибрин – нет

Каппа – то же, что IgG +

Лямбда – то же, что IgG +++

Заключение: Картина мембранопротролиферативного (иммунокомплексного) гломерулонефрита.

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



Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases



OPEN

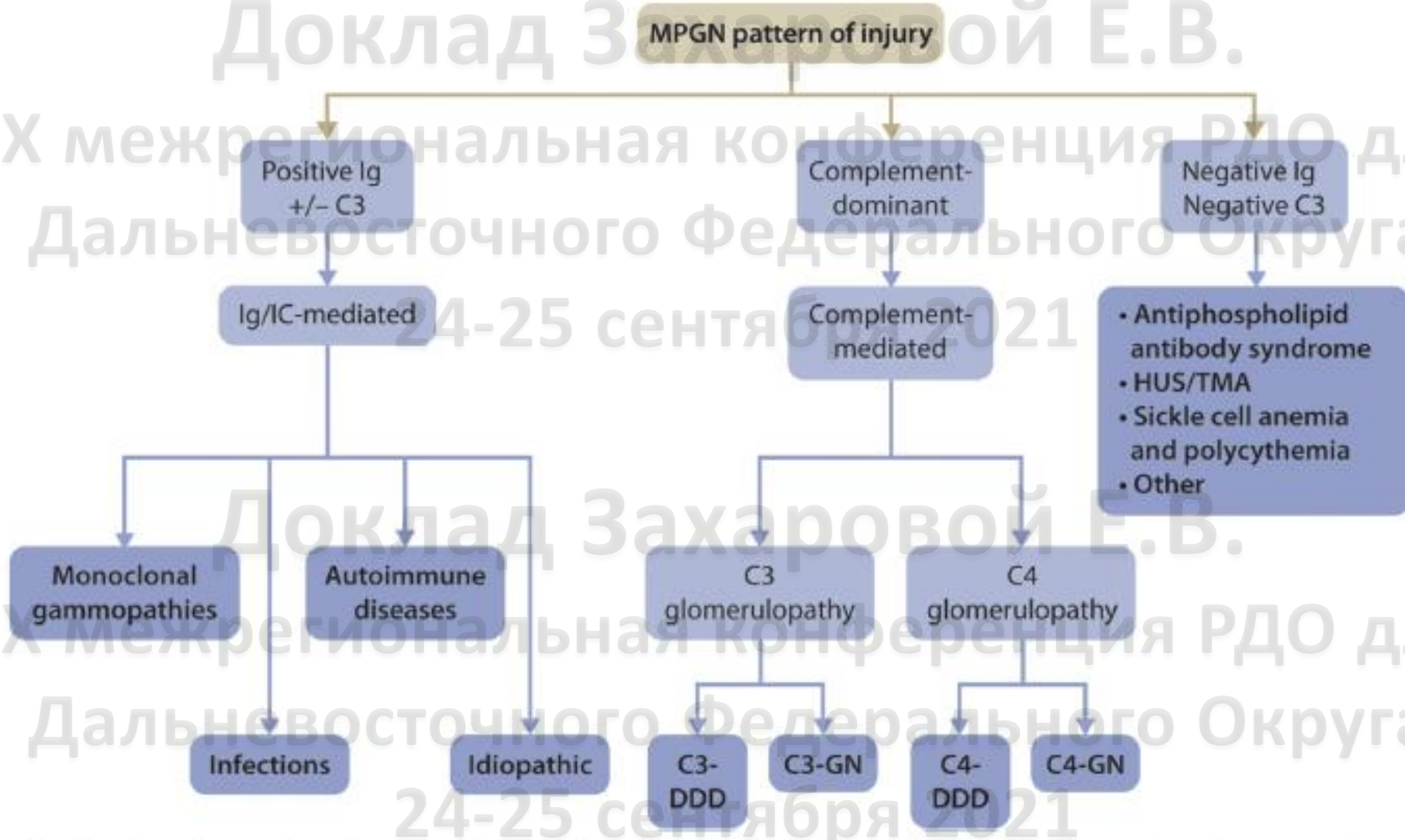
- Мембранопролиферативный профиль повреждения по данным биопсии почки не отражает какое-то специфическое заболевание, но является гистологической находкой, часто наблюдаемой при нарушениях активации комплемента и/или при отложении иммунных комплексов
- Рабочая группа предлагает исключить термин мембранопрорлиферативный гломерулонефрит (МПГН) из рекомендаций в пользу более патофизиологической классификации этих заболеваний
- Гетерогенная группа заболеваний, которая может приводить к формированию профиля МПГН, требует различного лечения, эти заболевания должны быть идентифицированы вне рамок гистологической характеристики
- Данные иммунофлюоресценции могут помочь продвинуть дальнейшее обследование в нужном направлении
- Если выявляются депозиты иммуноглобулинов с компонентами комплемента или без них, обследование должно быть направлено на дифференциальную диагностику между болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов, аутоиммунными иммунокомплексными заболеваниями, и инфекционно-опосредованными заболеваниями. У взрослых идиопатический иммунокомплексный гломерулонефрит (ИКГН) очень редок, и до установки этого диагноза следует убедиться, что использованы все диагностические возможности
- Если доминируют депозиты комплемента, следует рассматривать С3 или С4 гломерулопатию, и соответственно провести оценку системы комплемента
- Негативная иммунофлюоресценция подразумевает возможность ряда заболеваний, но преимущественно различных вариантов тромботической микроангиопатии

<p>Immunoglobulin-/ immune complex-mediated</p>	<p>Deposition of antigen–antibody immune complexes as a result of an infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viral: hepatitis C (including HCV-associated mixed cryoglobulinemia), hepatitis B • Bacterial: endocarditis, infected ventriculo-atrial shunt, visceral abscesses, leprosy, meningococcal meningitis • Protozoa/other infections: malaria, schistosomiasis, mycoplasma, leishmaniasis, filariasis, histoplasmosis <p>Deposition of immune complexes as a result of an autoimmune disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE • Sjögren’s syndrome • Rheumatoid arthritis • Mixed connective tissue disease <p>Deposition of monoclonal Ig as a result of a monoclonal gammopathy due to a plasma cell or B cell disorder</p> <p>Fibrillary glomerulonephritis</p> <p>Idiopathic</p> <ul style="list-style-type: none"> • None of the conditions above are present
<p>Complement-mediated</p>	<p>C3 glomerulonephritis and C3 DDD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutations in complement regulatory proteins: CFH, CFI, CFHR5 • Mutations in complement factors: C3 • Antibodies to complement factors: C3, C4, and C5 nephritic factors • Antibodies to complement regulatory proteins: CFH, CFI, CFB <p>C4 glomerulonephritis and C4 DDD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Healing phase of HUS/TTP • Antiphospholipid (anticardiolipin) antibody syndrome • POEMS syndrome • Radiation nephritis • Nephropathy associated with bone marrow transplantation • Drug-associated thrombotic microangiopathies • Sickle cell anemia and polycythemia • Dysfibrinogenemia and other pro-thrombotic states • Antitrypsin deficiency
<p>Membranoproliferative pattern without immune complexes or complement</p>	

Figure 18 | Causes of a membranoproliferative pattern of injury. CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CFHR5, complement factor H–related protein 5; CFI, complement factor I; DDD, dense deposit disease; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HUS, hemolytic-uremic syndrome; Ig, immunoglobulin; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes; SLE, systemic lupus erythematosus; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Доклад Захаровой Е.В.

IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа



Доклад Захаровой Е.В.

IX межрегиональная конференция РДО для
Дальневосточного Федерального Округа

Figure 19 | Pathophysiology of membranoproliferative lesions. DDD, dense deposit disease; GN, glomerulonephritis; HUS, hemolytic-uremic syndrome; IC, immune complex; Ig, immunoglobulin; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; TMA, thrombotic microangiopathy.