

Континуум МПГН, ИКГН и СЗ-ГН

XX Северо-западная нефрологическая школа РДО

Санкт-Петербург

28 мая 2021

Е.В. Захарова





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

Гломерулярные заболевания:

- 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

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, иммунофлюоресцентной 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

On the Etymology of Nephritis: A Historical Appraisal of its Origins

Garabed Eknoyan

Table 2. The evolving nosology of nephritis

1827 Bright	1856 Virchow	1878 Charcot	1895 Allbutt	1914 Volhard and Fahr	1931 Addis and Oliver	1942 Ellis	1951 Smith
Large white kidney	Parenchymatous nephritis	Parenchymatous nephritis chronic > acute	Parenchymatous nephritis	Nephroses degenerative	Degenerative Bright's disease	Type 2 nephritis insidious, edema, recover/chronic	Nephrotic syndrome
Congested granular red kidney	Interstitial nephritis	Interstitial nephritis acute > chronic	Glomerular nephritis	Nephritis inflammatory hemorrhagic	Hemorrhagic Bright's disease	Type 1 nephritis acute, high BP hematuria, recover/chronic	Glomerulonephritis acute, chronic, subacute
Contracted kidney ? Vascular	Contracted kidney Amyloid kidney	Contracted kidney Amyloid kidney	Contracted kidney Hyperpiesia hypertension	Contracted kidney Sclerosis	Contracted kidney Arteriosclerosis	Contracted kidney Nephrosclerosis	Contracted kidney Nephrosclerosis

The first row gives the last name of the author and the year of their contribution.

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 and 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
- ❑ 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

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 С3 известны под названием С3 ГН

Состояния, ассоциированные с мембранопролиферативным профилем повреждения

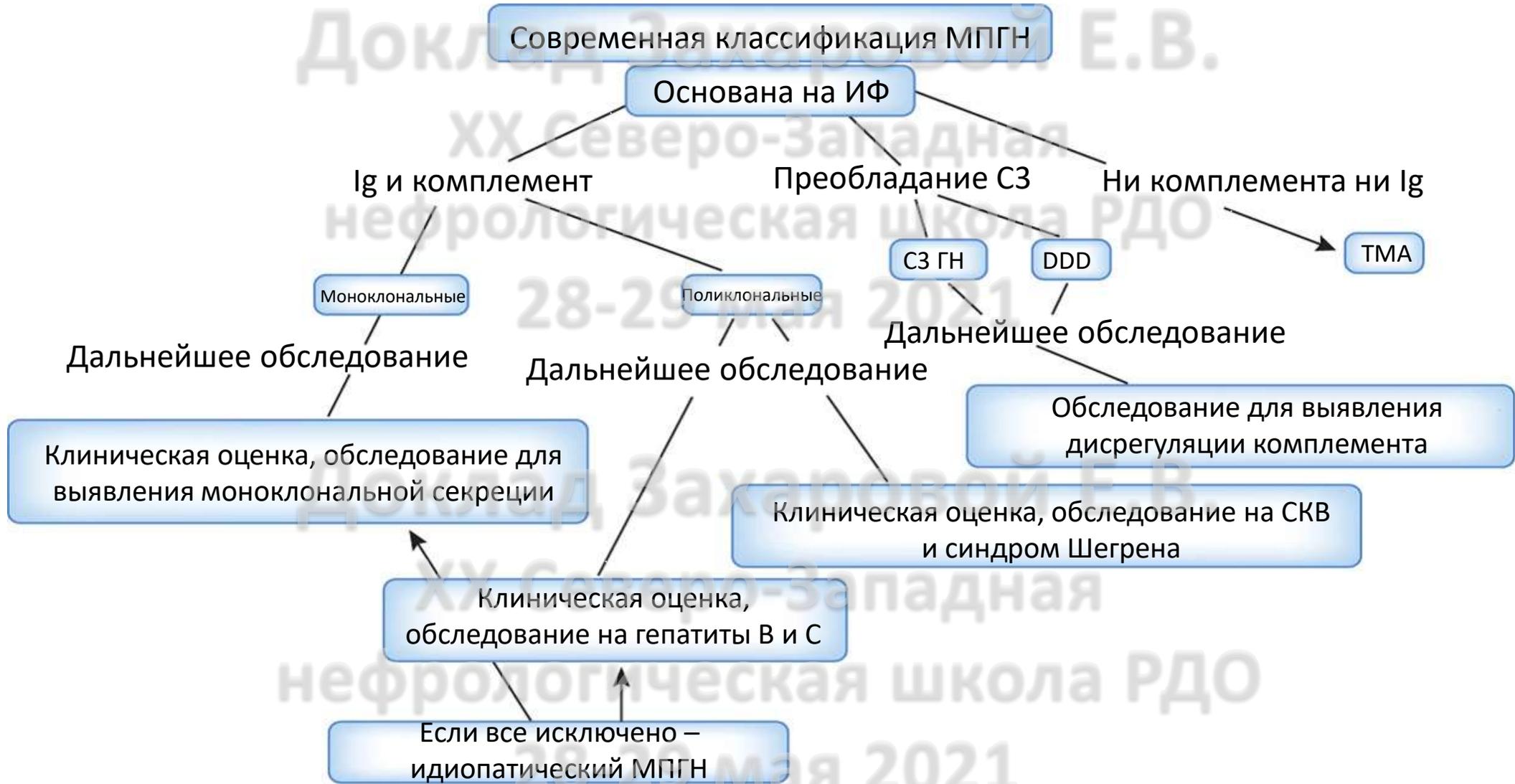
- Хронические инфекции (особенно гепатит С)
- Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
- Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и моноклональных IgG)
- Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора Н)
- Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

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	Имунокомплексный МПГН Имуноглобулины 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

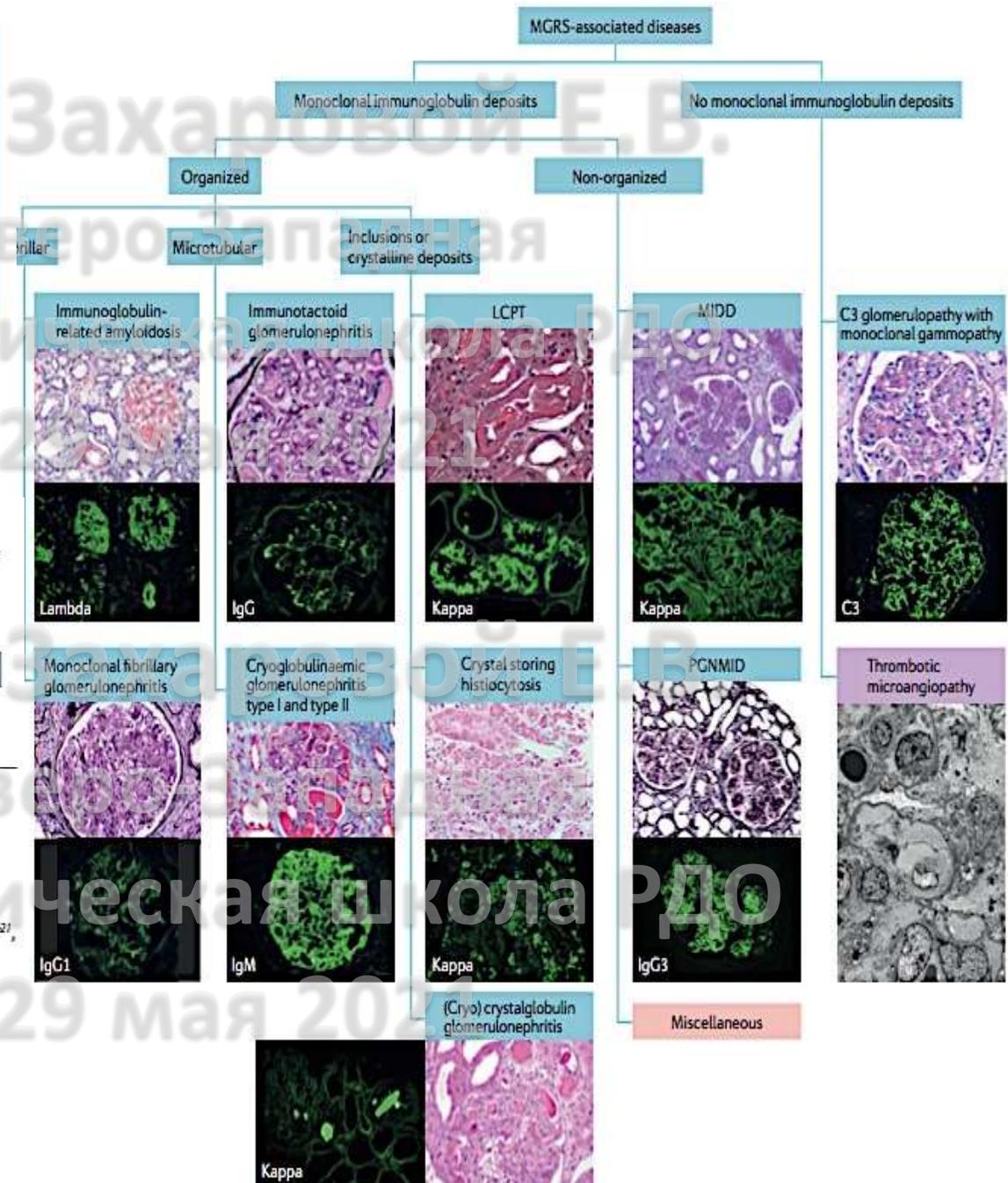


CONSENSUS STATEMENT

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 Merini¹⁶, 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



Спектр моноклональных гаммапатий почечного значения

Организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов	Фибриллярные	Иммуноглобулиновый амилоидоз Фибриллярный ГН
	Микротубулярные	Иммунотактоидный ГН
		Криоглобулинемический ГН (КГ I и II типа)
	Кристаллические включения	Проксимальная тубулопатия легких цепей
Кристаллический гистиоцитоз		
(Крио)кристалл--глобулиновый ГН		
Не-организованные депозиты моноклональных иммуноглобулинов	Классические	Болезнь отложения моноклональных Ig
	Редкие	Пролиферативный ГН с депозитами моноклональных Ig
		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 деградаци комплемента, и характеризуется преимущественным отложением фрагментов C3 в клубочках»



See also page 991

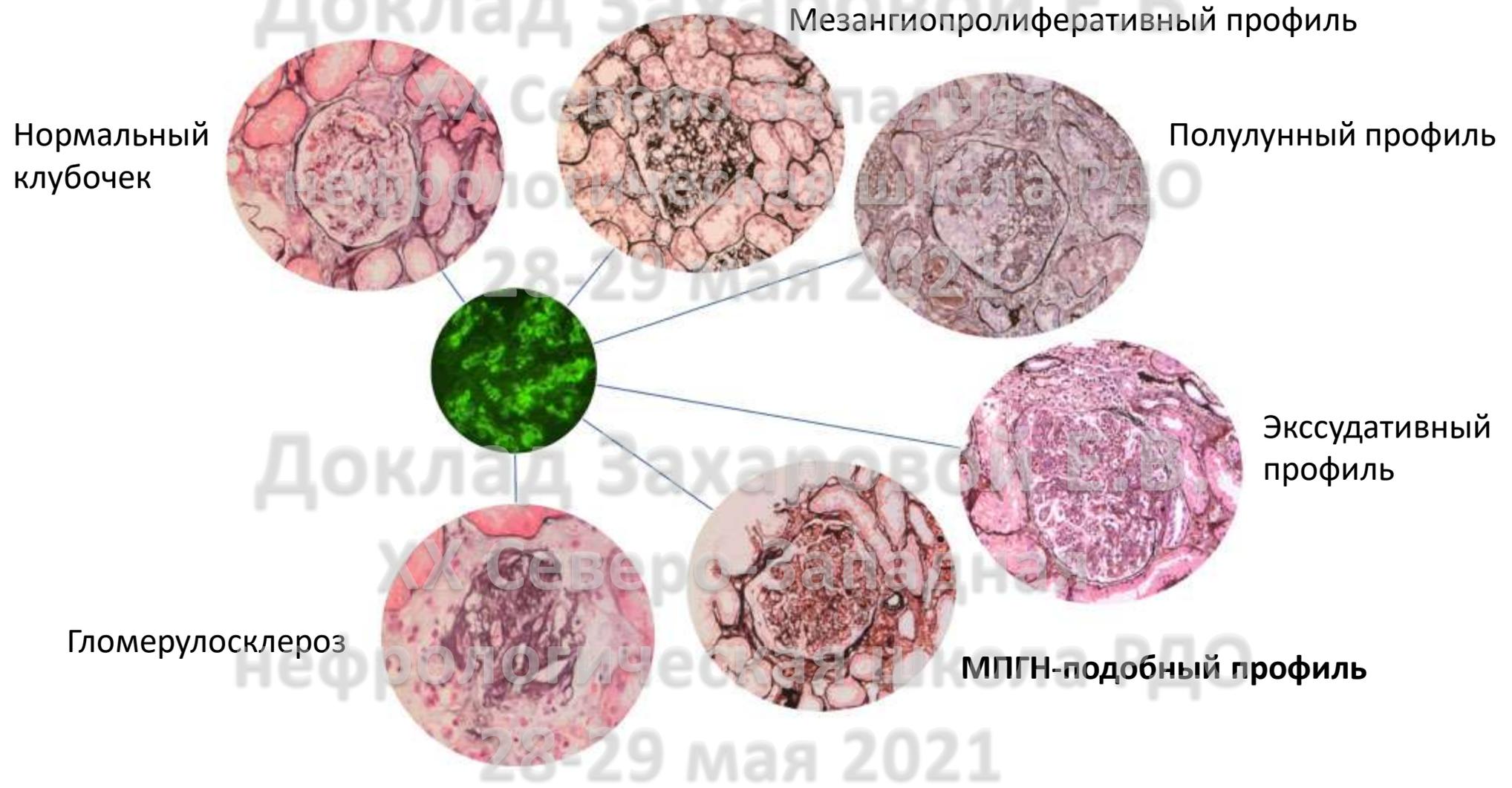
C3 Glomerulopathy: A New Disease Comes of Age

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

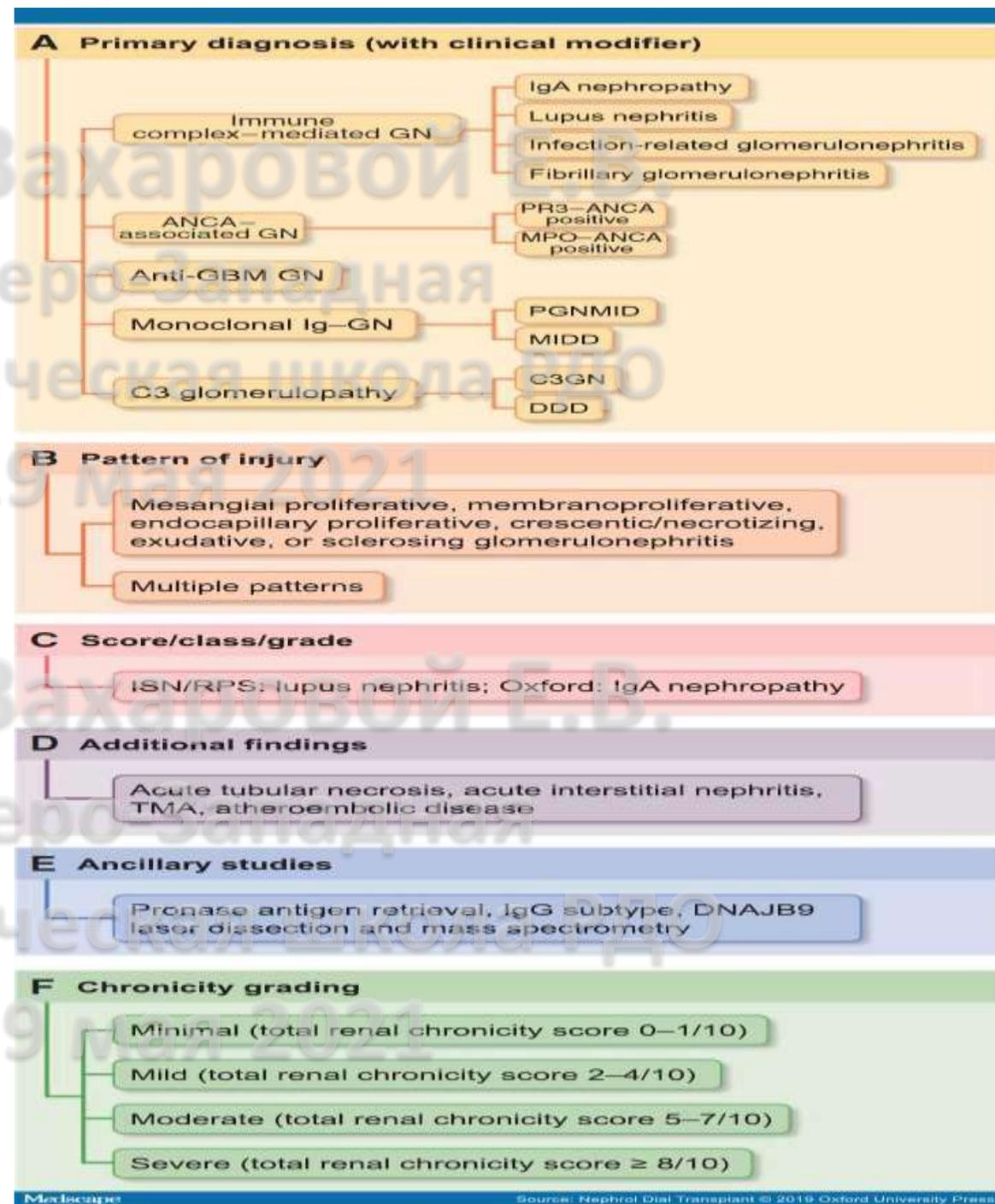
Патогенетический тип	Примеры заболеваний
Иммунокомплексный гломерулонефрит	IgA нефропатия Волчаночный нефрит Фибриллярный гломерулонефрит (поликлональный/ДНКJB9-позитивный субтип) Гломерулонефрит, ассоциированный с инфекциями Криоглобулинемический гломерулонефрит (смешанная криоглобулинемия II и III 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

Классификация гломерулонефритов

Патогенетический тип	Специфические заболевания	Профиль повреждения (очаговый или диффузный)	Шкалы или классы
Иммунокомплексный 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	
C3 гломерулопатия	C3 гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов	Мезангиальный, эндокапиллярный, эксудативный, мембранопролиферативный , некротизирующий, полулунный, склерозирующий, более одного профиля	

Standardized Classification and Reporting of Glomerulonephritis
S. Sethi; F.C. Fervenza
NDT 2019; 34(2): 193-199
Предлагаемая схема оценки биоптатов



<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: С4d - 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			
• 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 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.

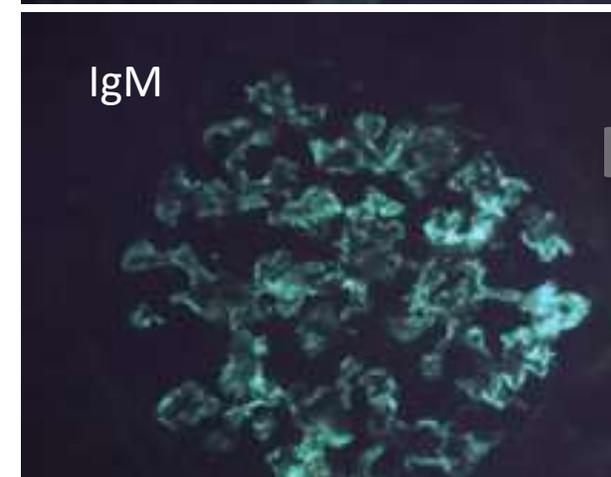
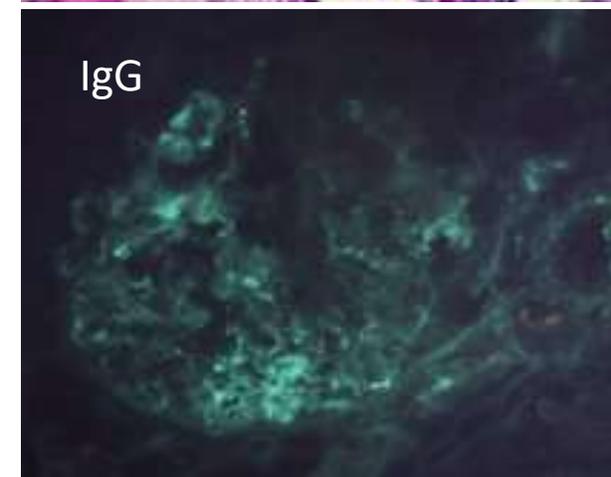
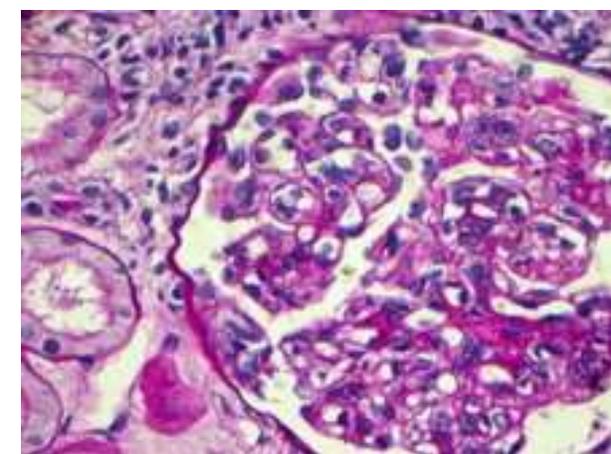
Лямбда – то же, что Ig G .

Заключение: картина мембранопротеративного гломерулонефрита.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи: моноклональная секреция 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 +++

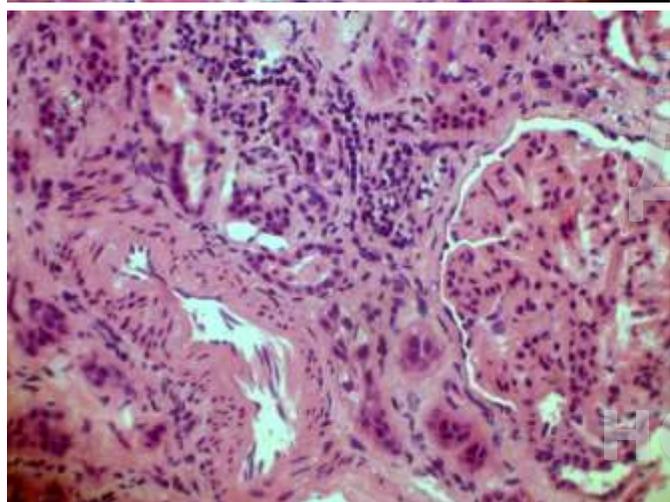
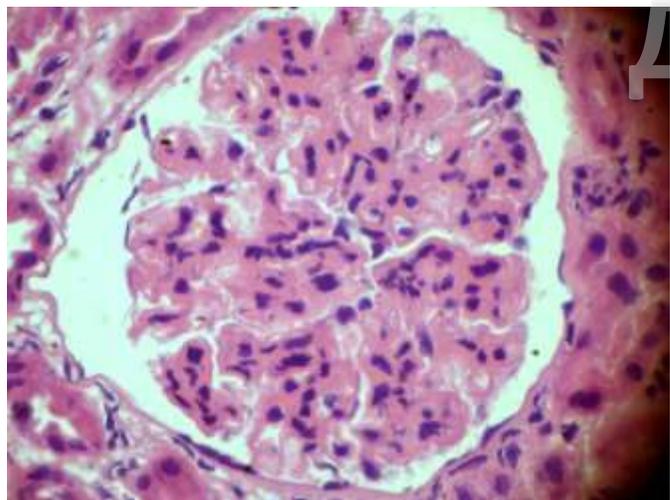
Лямбда – то же IgG +++

фибриноген – нет

Заключение: картина мембранопротеративного 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. Пролiferативная 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 6тсы/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 +++

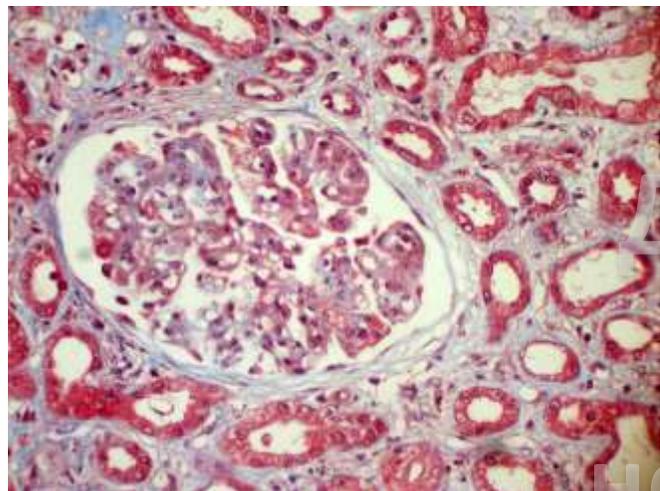
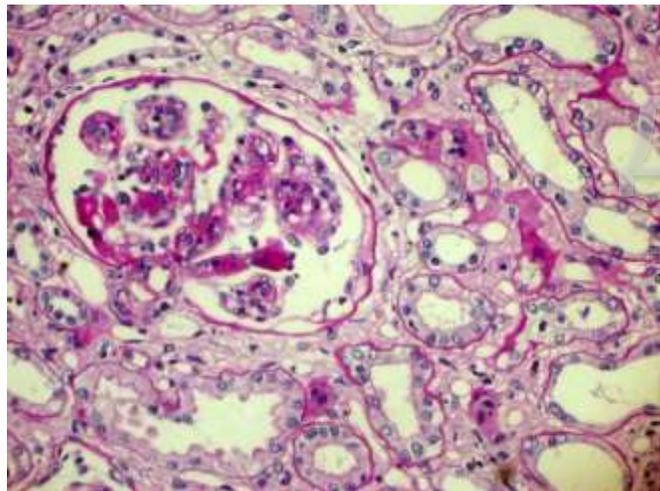
Каппа - то же, что IgM+++

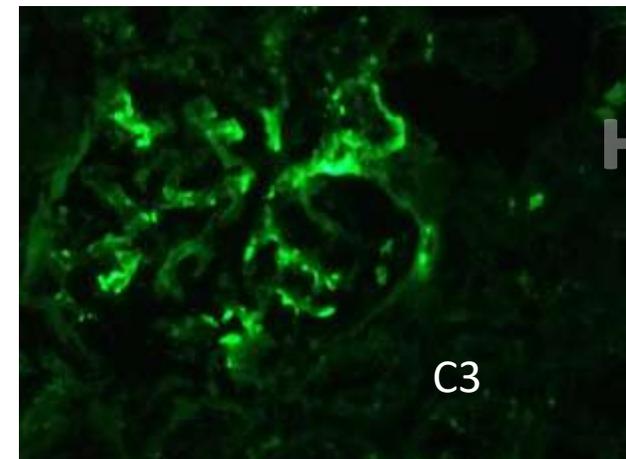
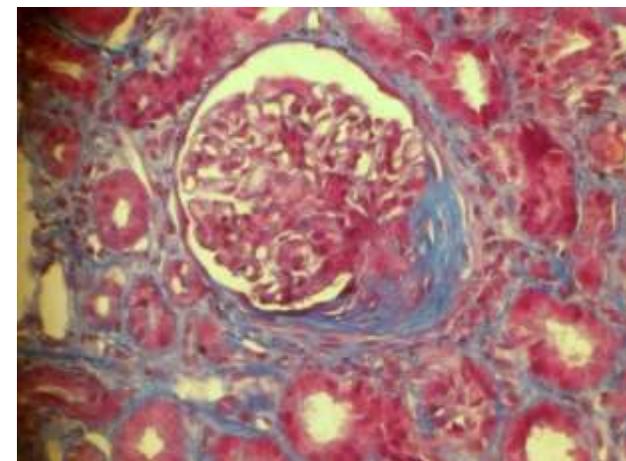
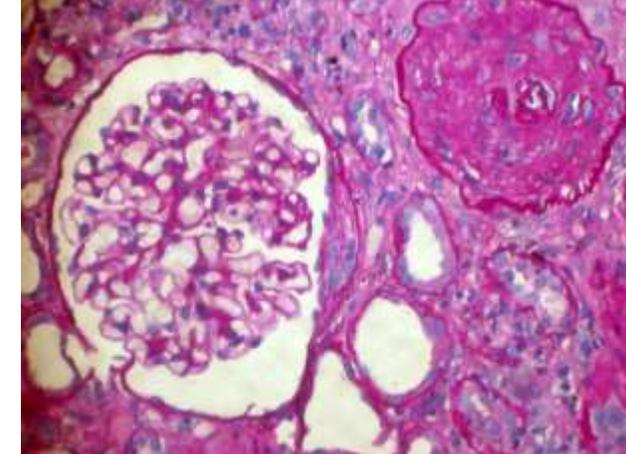
Lambda то же, что IgM+++

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 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)

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 ++

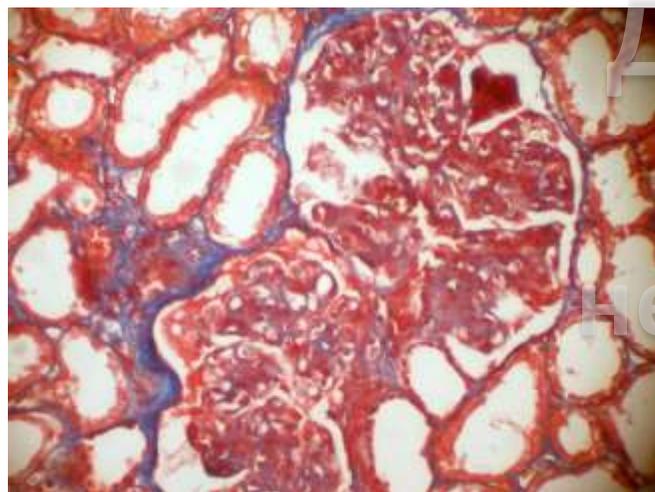
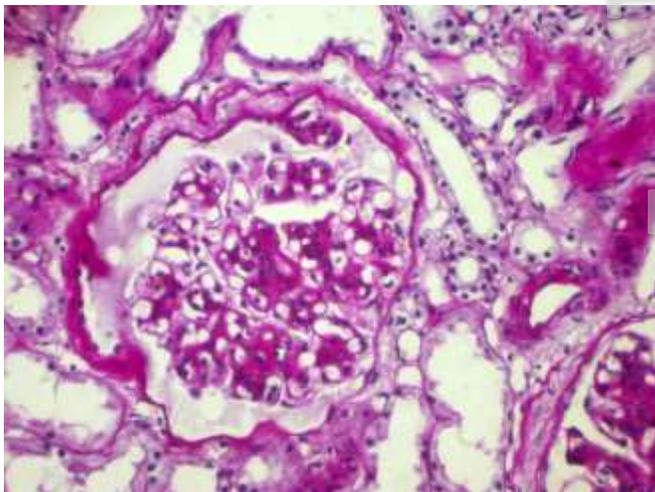
Фибрин – нет

Каппа – то же, что IgG +

Лямбда – то же, что IgG +++

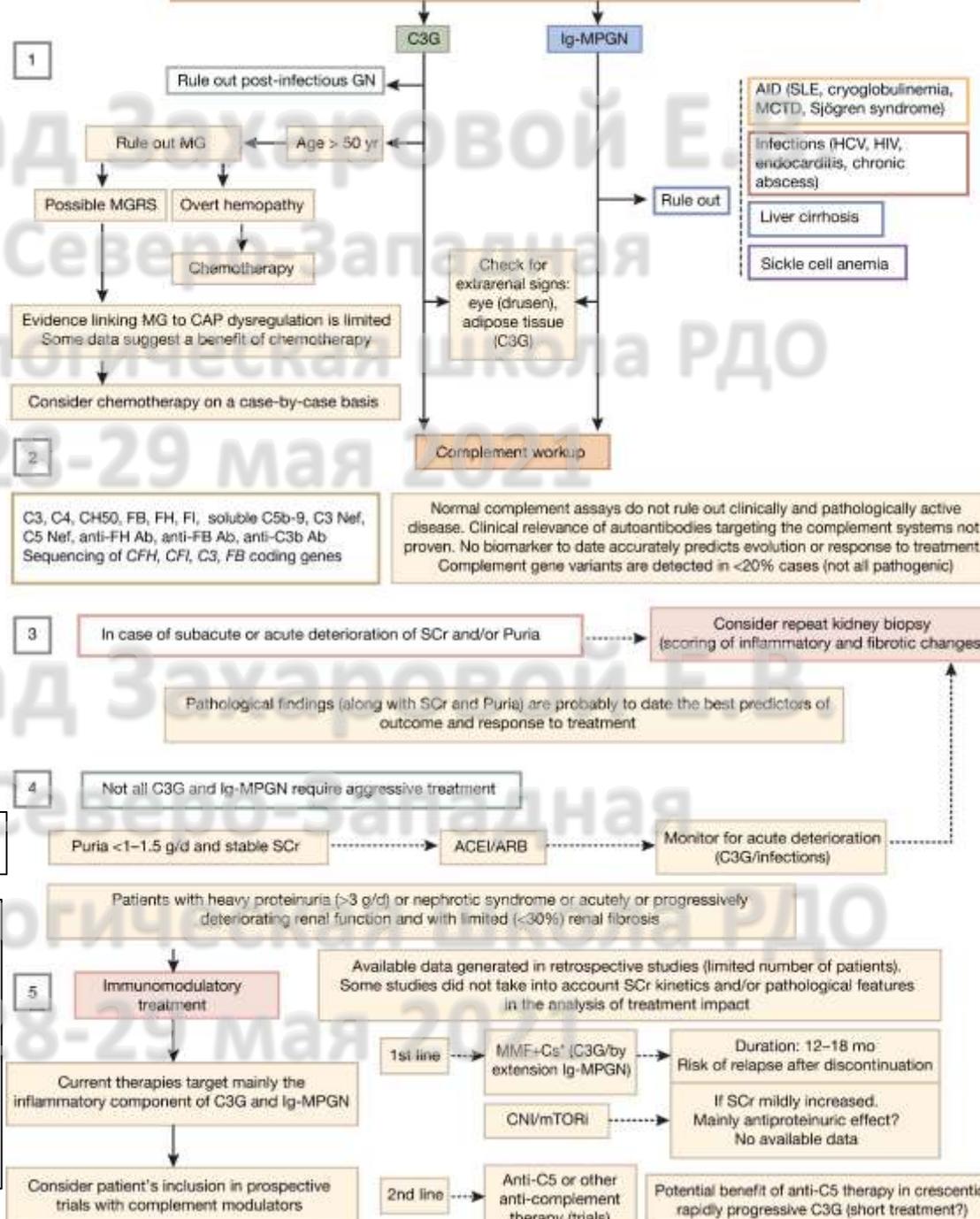
Заключение: Картина мембранопротролиферативного (иммунокомплексного) гломерулонефрита.

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



Clinical management of a patient with C3G or Ig-MPGN

- Исключить ПИГН
- > 50 лет - исключить гаммапатию
- МГПЗ Гемобластоз
- Возможно ХТ ХТ



Исключить
 Аутоиммунные
 заболевания (СКВ,
 криоглобулинемию, с-м
 Шегрена, СЗСТ)
 Инфекции (гепатит С,
 ВИЧ, эндокардит,
 хронические абсцессы)
 Цирроз печени
 Серповидно-клеточную
 анемию

C3, C4, CH50, FB, FH, C5b-9, C3 Nef, C5 Nef,
 анти-FH а/т, анти-C3b а/т, секвенирование
 CFH, CFI, C3, FB кодирующих генов

Не все случаи C3 ГН и МПГН требуют
 агрессивного лечения

ПУ <1-1,5г/с, стабильный креатинин: иАПФ/БРА

ПУ >3г/с или НС или прогрессирующее
 ухудшение функции почек, фиброз <30%:
 1 линия MMF+КС
 КНИ/mTOR
 2 линия анти C5 и другая анти-комплементная
 терапия (исследования)

Заключение:

- ❑ Термин мембранопролиферативный гломерулонефрит характеризует светооптический профиль повреждения, который наблюдается при иммунокомплексных заболеваниях (с депозицией как поликлональных, так и моноклональных иммуноглобулинов), при патологии комплемента, и при тромботических микроангиопатиях
- ❑ Иммунокомплексные гломерулонефриты – большая разнородная по патогенезу группа гломерулонефритов, характерная для аутоиммунных и инфекционных заболеваний и парапротеинемий (в рамках лимфопролиферативных заболеваний и моноклональных гаммапатий почечного значения)
- ❑ При светооптическом исследовании ИКГН могут характеризоваться как профилем МПГН, так и другими профилями повреждения
- ❑ С3 гломерулопатии – группа заболеваний, ассоциированных с дефектами регуляторных белков, ингибиторов или активаторов, альтернативного пути комплемента
- ❑ Эти дефекты могут быть ассоциированы с генетическими мутациями или с наличием антител к компонентам альтернативного пути активации комплемента, причем моноклональные белки могут выступать в качестве мини-антител
- ❑ При светооптическом исследовании С3 ГП могут характеризоваться как профилем МПГН, так и другими профилями повреждения
- ❑ МПГН исключительно редко может рассматриваться как «идиопатическое» состояние, диагноз, основанный только на светооптическом профиле недопустим
- ❑ Формирующаяся современная классификация гломерулонефритов подразумевает патогенетический подход, при котором гистологические данные – лишь часть диагностического комплекса