

# Эволюция представлений о СЗ гломерулонефрите

XXI Международная школа-семинар по нефрологии

Санкт-Петербург

29 мая 2022

Е.В. Захарова



➤ Presse Med. 1963 Nov 20;71:2351-4.

**[DENSE DEPOSITS WITHIN THE BASAL MEMBRANES  
OF THE KIDNEY. OPTICAL AND ELECTRON  
MICROSCOPIC STUDY]**

[Article in French]

J BERGER, P GALLE

PMID: 14096154

Первое описание гломерулонефрита с  
плотными интрамембранозными депозитами

Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

10. Hamburger J. • Richet G. • Crosnier J. • Antoine B. • Ducrot H. • Funck-Brentano J.L. • Mery J.P. • de Montera H.  
Néphrologie. Flammarion, Paris 1966: 922-923

[Google Scholar](#)

11. Bariety J. • Druet P. • Loirat P. • LaGrue G.

**Les glomérulo-néphrites parietoprolifératives : Etude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immunohistochimie de 49 cas: Corrélations anatomo-cliniques.**

*Pathol Biol.* 1970; **19** (Paris): 259-283

[Google Scholar](#)

12. BERGER J, YANEVA H, HINGLAIS N: Immuno-histochemistry of glomerulonephritis, in Adv by HAMBURGER J, CROSNIER J, MAXWELL MH, Chicago, Year Book Medical Publishers

[Google Scholar](#)

13. Morel-Maroger L. • Leathem A. • Richet G.

**Glomerular abnormalities in non systemic disease.**

*Am J Med.* 1972; **53**: 170-184

[Scopus \(111\)](#) • [PubMed](#) • [Abstract](#) • [Full Text PDF](#) • [Google Scholar](#)

14. Mathew J.H. • Kincaid-Smith P.

**Membrano-proliferative glomerulonephritis (M.P.G.N.) with dense deposits in basement**

Abs of the Am Soc Nephrol. Washington, D.C. 1971: 51

15. Burkholder P.M. • Marchand A. • Krueger R.P.

**Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis.**

*Lab Invest.* 1970; **23**: 459-479

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

16. Churg J. • Grishman E.

**Ultrastructure of immune deposits in renal glomeruli.**

*Ann Intern Med.* 1972; **76**: 479-486

[Scopus \(59\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

17. McDonald M.K.

**Dense deposit disease: A subgroup of membranoproliferative glomerulonephritis identified by electron microscopy.**

Glomerulonephritis. edited by Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL. John Wiley & Sons, New York 1973: 515

[Google Scholar](#)

18. Burkholder P.M. • Hyman L.R. • Kreuger R.P.

**Characterization of mixed membranous and proliferative glomerulonephritis.**

Glomerulonephritis. edited by Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL. John Wiley & Sons, New York 1973: 557-589

[Google Scholar](#)

19. Cameron J.S. • Ogg C.S. • Turner D.R. • Weller R.O. • White R.H.R. • Glasgow E.F. • Peters D.K. • Martin A.

**Mesangio-capillary glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia.**

Glomerulonephritis. edited by Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL. John Wiley & Sons, New York 1973: 541-556

Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

## Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis

Доклад Захаровой Е.В.

RENÉE HABIB, MARIE-CLAIRE GUBLER, CHANTAL LOIRAT, H. BEN MAÏZ and  
MICHELINE LEVY

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)  
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

*Unité de Recherche sur les Maladies du Métabolisme chez l'Enfant, (INSERM)—Hôpital Necker—Enfants Malades, Paris,  
France*

МПГН с плотными интрамембранозными депозитами (MPGN with DIMD) представляет гомогенную группу состояний, характеризующихся снижением С3 в сыворотке и преобладанием депозитов С3 в клубочках, что предполагает активацию альтернативного пути комплемента

› Am J Pathol. 1976 Aug;84(2):283-98.

# Membranoproliferative glomerulonephritis. Localization of early components of complement in glomerular deposits

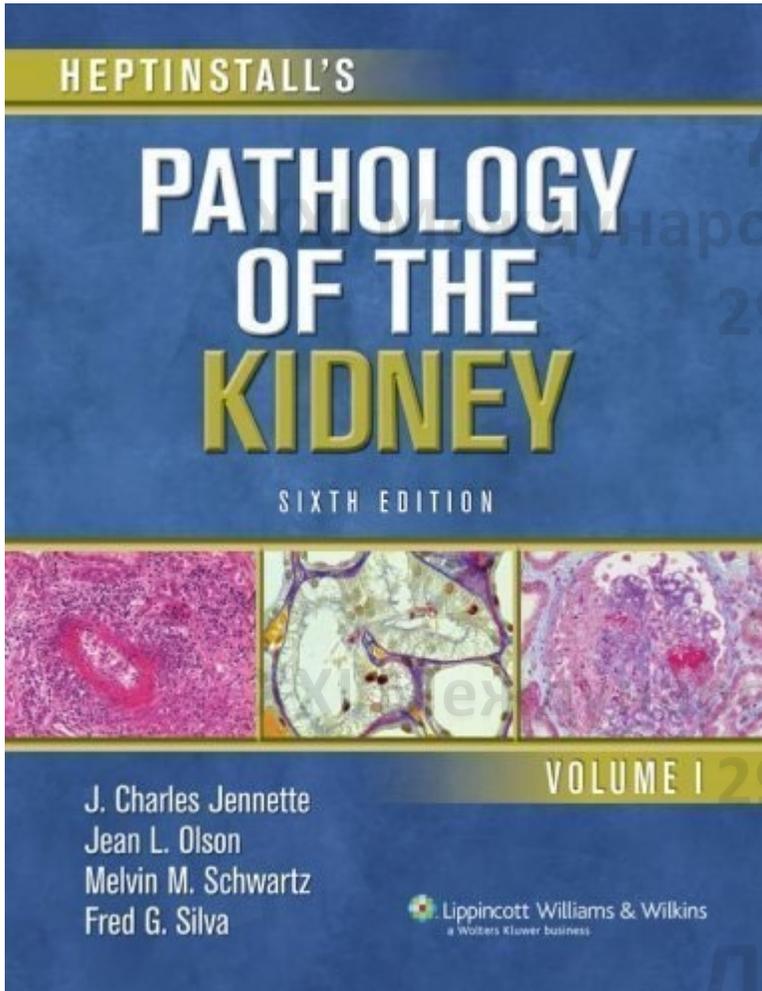
B K Davis, T Cavallo

PMID: 133617 PMCID: PMC2032448

Free PMC article

Abstract

Имеются доказательства, что при мембранопролиферативном гломерулонефрите происходит активация альтернативного пути комплемента.  
Следовательно, не приходится ожидать депозиции в клубочках ранних компонентов комплемента



С 70-х годов на основании электронно-микроскопических признаков МПГН традиционно классифицировали на три типа:

- МПГН I типа (МПГН I) или первичный (идиопатический) с субэндотелиальными депозитами
- МПГН II типа (МПГН II) с плотными интрамембранозными депозитами (болезнь плотных депозитов)
- МПГН III типа (МПГН III) или вторичный с субэпителиальными и субэндотелиальными депозитами

*Jenette, J. C., et al. "Heptinstall's pathology of the kidney 6th ed." (2007): 533-4.*

## Membranoproliferative Glomerulonephritis Type II (Dense Deposit Disease): An Update

Gerald B. Appel,\* H. Terence Cook,<sup>†</sup> Gregory Hageman,<sup>‡</sup> J. Charles Jennette,<sup>§</sup> Michael Kashgarian,<sup>||</sup> Michael Kirschfink,<sup>||</sup> John D. Lambris,<sup>#</sup> Lynne Lanning,\*\* Hans U. Lutz,<sup>††</sup> Seppo Meri,<sup>‡‡</sup> Noel R. Rose,<sup>§§</sup> David J. Salant,<sup>|||</sup> Sanjeev Sethi,<sup>¶¶</sup> Richard J.H. Smith,<sup>##</sup> William Smoyer,<sup>\*\*\*</sup> Hope F. Tully,<sup>+++</sup> Sean P. Tully,<sup>+++</sup> Patrick Walker,<sup>†††</sup> Michael Welsh,<sup>§§§</sup> Reinhard Würzner,<sup>|||</sup> and Peter F. Zipfel<sup>¶¶¶</sup>

- ❑ МПГН II типа (DDD) характеризуется отложением аномального электронно-плотного материала внутри гломерулярной базальной мембраны
- ❑ Большинство пациентов – дети в возрасте 5-15 лет
- ❑ Патофизиологическая основа МПГН II типа связана с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента
- ❑ В большинстве случаев нарушение регуляции вызвано C3 нефритическим фактором – антителами против C3 конвертазы альтернативного пути, но у некоторых пациентов выявлены мутации фактора H

patients, loss of complement regulation is caused by C3 nephritic factor, an autoantibody directed against the C3 convertase of the AP, but in some patients, mutations in the factor H gene have been identified. For the latter patients, plasma replacement therapy prevents renal failure, but for the majority of patients, there is no proven effective treatment. The disease recurs in virtually all renal allografts, and a high percentage of these ultimately fail. The development of molecular diagnostic tools and new therapies directed at controlling the AP of the complement cascade either locally in the kidney or at the systemic level may lead to effective treatments for MPGN II.

# MODERN PATHOLOGY

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [modern pathology](#) > [original article](#) > [article](#)

[Published: 30 March 2007](#)

## Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis

[Patrick D Walker](#) , [Franco Ferrario](#), [Kensuke Joh](#) & [Stephen M Bonsib](#)

[Modern Pathology](#) **20**, 605–616 (2007) | [Cite this article](#)

**3538** Accesses | **83** Citations | **8** Altmetric | [Metrics](#)

Основным диагностическим признаком болезни плотных депозитов является то, что это НЕ мембранопролиферативный профиль повреждения, а электронно-плотная трансформация базальных мембран

## ORIGINAL ARTICLE

# Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome

Aude Servais, Véronique Frémeaux-Bacchi, Moglie Lequintrec, Rémi Salomon, Jacques Blouin, Bertrand Knebelmann, Jean-Pierre Grünfeld, Philippe Lesavre, Laure-Hélène Noël, Fadi Fakhouri

*J Med Genet* 2007;44:193–199. doi: 10.1136/jmg.2006.045328

**Introduction:** Abnormal control of the complement alternative pathway (CAP) (factor H, factor I and membrane cofactor protein (MCP) deficiencies) is a well established risk factor for the occurrence of

- ❑ Одна из первых публикаций, посвященных C3 гломерулонефриту: ГУС и C3 гломерулонефрит без МПГН имеют общие генетические факторы риска. Врожденная или приобретенная дисрегуляция альтернативного пути комплемента вероятно ассоциирована с широким спектром заболеваний
- ❑ Термин C3 гломерулопатия начал использоваться в 2011 году

Review

> Semin Nephrol. 2011 Jul;31(4):341-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005.

# Доклад Захаровой Е.В. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification

Sanjeev Sethi<sup>1</sup>, Fernando C Fervenza

Affiliations + expand

PMID: 21839367 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005

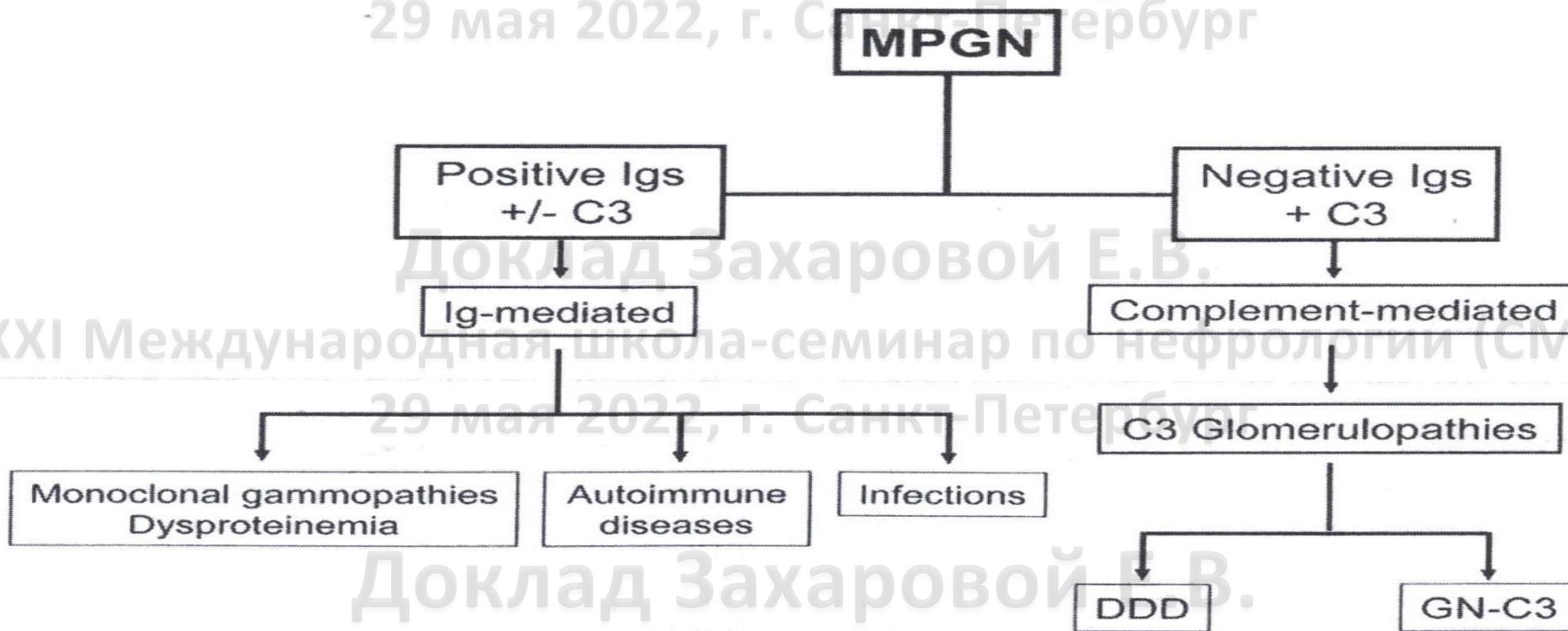
- МПГН представляет собой профиль повреждения
- Этот профиль может формироваться в результате отложения компонента субэндотелиально и в мезангии и является следствием дисрегуляции альтернативного пути компонента (при генетических мутациях или при появлении антител к компонент-регулирующим белкам)
- Комплемент-медиированный МПГН включает болезнь плотных депозитов и пролиферативный гломерулонефрит с депозитами С3

Мембранопролиферативный гломерулонефрит: патогенетическая гетерогенность и предложения по новой классификации

Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

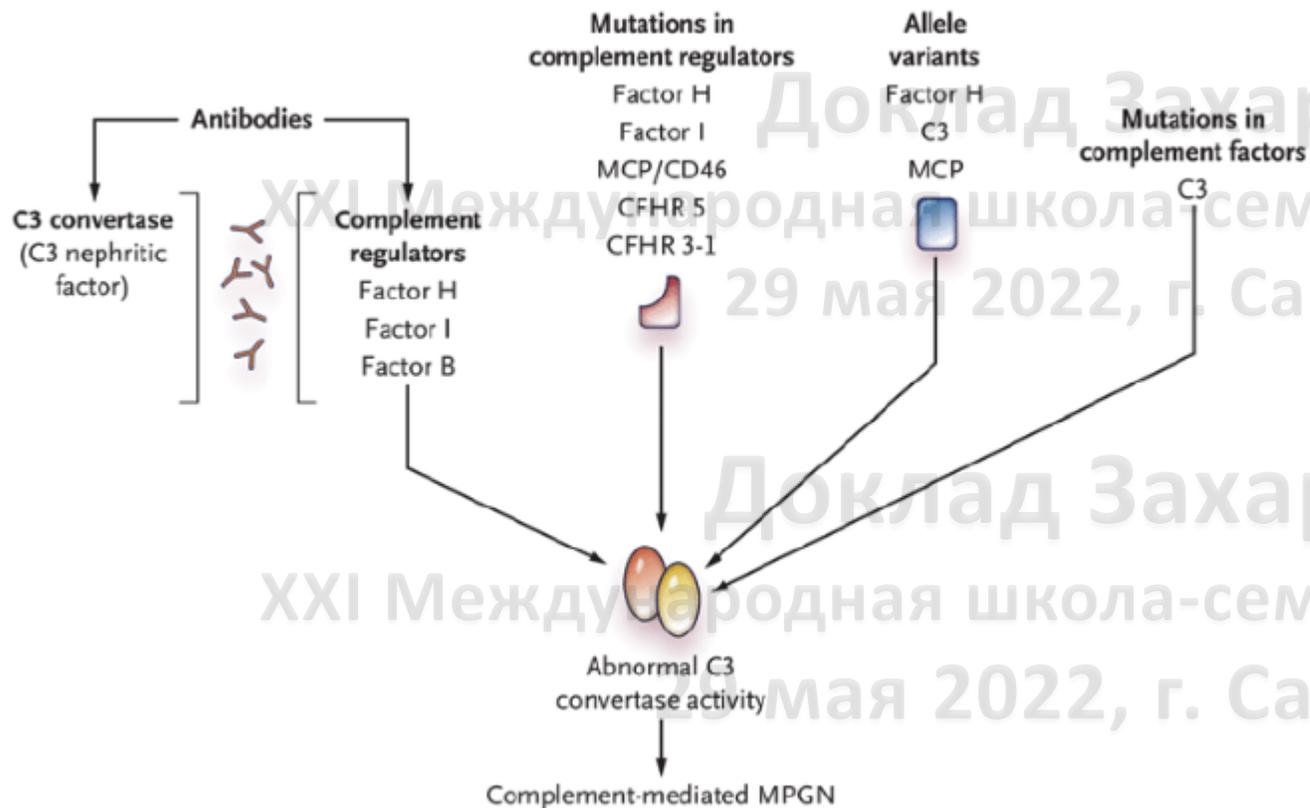
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

REVIEW ARTICLE

MEDICAL PROGRESS

# Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity

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



MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS (MPGN), ALSO called secondary glomerulonephritis, is diagnosed on the basis of a clinical pattern that is common to a heterogeneous group of diseases. It is the third or fourth leading cause of end-stage renal disease in the United States.<sup>2,5</sup> Although some diseases are well known, recent advances have identified additional

From the Department of Laboratory Medicine and Pathology (S.S.) and the Department of Internal Medicine, Division of Nephrology and Hypertension (F.C.F.), Mayo Clinic, Rochester, MN. Address reprint requests to Dr. Sethi at the Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, 200 1st St. SW, Rochester, MN 55905, or at [sethi.sanjeev@mayo.edu](mailto:sethi.sanjeev@mayo.edu).

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

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

CLINICAL PRESENTATION

MPGN can occur in childhood but can occur at any age. The clinical

## Глава 8. Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит

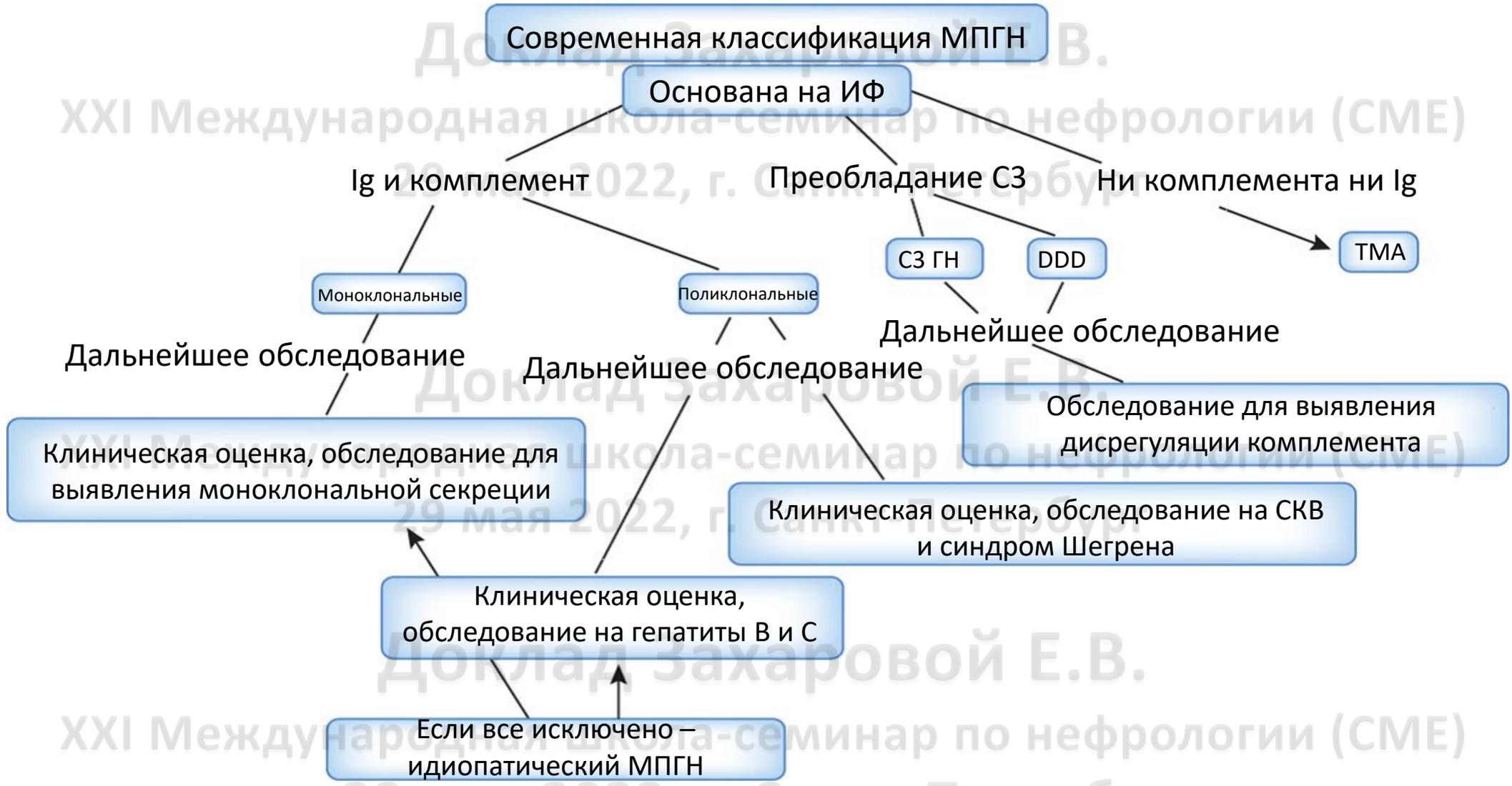
- МПГН - профиль повреждения на основании световой микроскопии
- Дальнейшая классификация на основании выраженности и локализации депозитов (I, II, и III тип)
- Гетерогенность причин
- Истинно идиопатический МПГН – крайне редкое состояние
- Варианты МПГН с депозитами только C3 известны под названием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

### **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

## Сопоставление исторической и современной патогенетической классификации МПГН

	Историческая (основана на электронной микроскопии)	Современная (основана на иммунофлуоресценции)
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)



# C3 glomerulopathy: consensus report

Matthew C. Pickering<sup>1</sup>, Vivette D. D'Agati<sup>2</sup>, Carla M. Nester<sup>3,4</sup>, Richard J. Smith<sup>3,4</sup>, Mark Haas<sup>5</sup>, Gerald B. Appel<sup>6</sup>, Charles E. Alpers<sup>7</sup>, Ingeborg M. Bajema<sup>8</sup>, Camille Bedrosian<sup>9</sup>, Michael Braun<sup>10</sup>, Mittie Doyle<sup>9</sup>, Fadi Fakhouri<sup>11</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>12</sup>, Agnes B. Fogo<sup>13</sup>, Véronique Frémeaux-Bacchi<sup>14</sup>, Daniel P. Gale<sup>15</sup>, Elena Goicoechea de Jorge<sup>1</sup>, Gene Griffin<sup>9</sup>, Claire L. Harris<sup>16</sup>, V. Michael Holers<sup>17</sup>, Sally Johnson<sup>18</sup>, Peter J. Lavin<sup>19</sup>, Nicholas Medjeral-Thomas<sup>1</sup>, B. Paul Morgan<sup>16</sup>, Cynthia C. Nast<sup>5</sup>, Laure-Hélène Noel<sup>20</sup>, D. Keith Peters<sup>21</sup>, Santiago Rodríguez de Córdoba<sup>22</sup>, Aude Servais<sup>23</sup>, Sanjeev Sethi<sup>24</sup>, Wen-Chao Song<sup>25</sup>, Paul Tamburini<sup>9</sup>, Joshua M. Thurman<sup>17</sup>, Michael Zavros<sup>26</sup> and H. Terence Cook<sup>1</sup>

Развитие заболевания происходит вследствие нарушений контроля активации, депозиции или деградации компонента, и характеризуется преимущественным отложением фрагментов C3 в клубочках

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Консенсус по морфологической классификации, диагностике и формированию заключений при ГН клиники Мейо и Общества почечных морфологов

## 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, мембранопрлиферативный, 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 (Berden/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, мембранопрлиферативный, некротизирующий, полулунный, склерозирующий, более одного профиля	
<b>C3 гломерулопатия</b>	<b>C3 гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов</b>	<b>Мезангиальный, эндокапиллярный, эксудативный, мембранопрлиферативный, некротизирующий, полулунный, склерозирующий, более одного профиля</b>	

## This Article

## Review

## Open Access

## Abstract

## Core Tip

## Full Article (PDF)

## Full Article (WORD)

## Full Article (HTML)

## Audio

## PubMed Central

Copyright ©The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

World J Nephrol. Jul 6, 2016; 5(4): 308-320

Published online Jul 6, 2016. doi: [10.5527/wjn.v5.i4.308](https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i4.308)

## Reclassification of membranoproliferative glomerulonephritis: Identification of a new GN: C3GN

Maurizio Salvadori, Giuseppina Rosso

- В настоящее время признано, что дисрегуляция системы комплемента является основной причиной возникновения некоторых вариантов МПГН
- Это является основой новой классификации МПГН
- Генетические исследования и развитие протеомики позволили понять, что дисрегуляция комплемента является причиной таких заболеваний как МПГН и аГУС, которые можно считать тесно связанными состояниями

# Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference



Timothy H.J. Goodship<sup>1</sup>, H. Terence Cook<sup>2</sup>, Fadi Fakhouri<sup>3</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>4</sup>, Véronique Frémeaux-Bacchi<sup>5</sup>, David Kavanagh<sup>1</sup>, Carla M. Nester<sup>6,7</sup>, Marina Noris<sup>8</sup>, Matthew C. Pickering<sup>2</sup>, Santiago Rodríguez de Córdoba<sup>9</sup>, Lubka T. Roumenina<sup>10,11,12</sup>, Sanjeev Sethi<sup>13</sup> and Richard J.H. Smith<sup>6,7</sup>; for Conference Participants<sup>14</sup>

- ❑ C3 гломерулопатия представляет собой ультра-редкое (заболеваемость составляет 1 случай на миллион населения в год) состояние и объединяет группу неизлечимых заболеваний почек, развивающихся вследствие неконтролируемой активации каскада комплемента, ведущей к депозиции C3 в клубочках
- ❑ Чаще всего, дисрегуляция происходит на уровне C3 конвертазы альтернативного пути в жидкой фазе, и определяется генетическими и/или приобретенными дефектами
- ❑ На основании электронно-микроскопических признаков выделяют 2 основных подтипа – болезнь плотных депозитов (DDD) и C3 гломерулонефрит (C3 ГН)
  - DDD - плотные осмофильные интрамембранозные депозиты
  - C3 ГН – менее плотные аморфные мезангиальные, парамезангиальные, субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты

## Морфологические признаки С3 гломерулопатии

Световая микроскопия	Иммунофлюоресценция	Электронная микроскопия
<p>Активные изменения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мезангиальная экспансия с гиперклеточностью или без</li> <li>• Эндокапиллярная гиперклеточность (включая моноциты и нейтрофилы)</li> <li>• Утолщение капиллярных стенок с двойными контурами (сочетание утолщения капиллярных стенок с расширением мезангия – мембранопролиферативный профиль)</li> <li>• Некрозы</li> <li>• Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния</li> </ul>	<p>Преобладание свечения С3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDD: плотные осмофильные мезангиальные и интрамембранозные электронно-плотные депозиты</li> <li>• С3 ГН: аморфные мезангиальные с субэндотелиальными, интрамембранозными и субэпителиальными или без них электронно-плотные депозиты</li> <li>• Субэпителиальные «горбы» могут наблюдаться и при DDD и при С3 ГН</li> </ul>
<p>Хронические изменения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сегментарный или глобальный гломерулосклероз</li> <li>• Фиброзные полулуния</li> </ul>		

- ❑ Диагноз СЗ ГП – морфологический диагноз
- ❑ Профиль повреждения на основании световой микроскопии может быть очень разным, и диагноз устанавливается лишь на основании данных иммунофлюоресценции
- ❑ Критерием диагностики является преобладание свечения СЗ с интенсивностью свечения как минимум в 2 раза более сильной, чем у других иммунореагентов (таких как IgG, IgM, IgA и C1q)
- ❑ На основании этого критерия улавливается около 90% случаев DDD, но меньшее количество случаев СЗ ГН
- ❑ В остальных случаях биопсия почки может и не выявить преобладания СЗ, однако повторные биопсии могут это показать, что отражает эволюцию заболевания со временем и дает основания полагать, что в случаях с атипичным течением показана повторная биопсия
- ❑ Время выполнения первой биопсии критически важно, поскольку СЗ ГП часто выявляется в контексте острой инфекции, и преобладание СЗ может наблюдаться острым постинфекционным ГН
- ❑ При остром экссудативном ГН не существует морфологических признаков, позволяющих предсказать его разрешение или прогрессирование
- ❑ «Горбы» в настоящее время уже на считаются патогномоничными для ПИГН, поскольку они часто обнаруживаются при СЗ ГП

## Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

- Выявление двойных контуров при остром экссудативном ГН формирует высокий индекс подозрения в отношении СЗ ГН.
- Во всех случаях следует выполнять электронную микроскопию, чтобы отличить DDD от СЗ ГН, поскольку это имеет клиническое значение
- В свете недавних описаний ГН с замаскированными монотипическими депозитами Ig, в случаях СЗ ГН, особенно у взрослых, рекомендуется окраска на IgG и легкие цепи на парафиновых срезах с обработкой проназой
- Уровень СЗ в сыворотке крови снижен у 75% пациентов
- У пациентов с СЗ ГП необходимо выполнять исследования на наличие СЗ-нефритического фактора, аутоантител к фактору H, а у больных старшего возраста – на наличие свободных легких цепей

## Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

## Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

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 (C3) in glomeruli. 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 greater than in other forms of glomerulonephritis.

- 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)

## Доклад Захаровой Е.В.

- Исследование, проведенное в клинике Мейо показало, что среди 114 пациентов с СЗ ГП в 30% в анамнезе имела инфекция, в 25% - аутоиммунные феномены, и почти в 40% случаев – моноклональная гаммапатия
- Все это важно для понимания патогенеза активации альтернативного пути комплемента при СЗ ГП
- Высокая частота моноклональной гаммапатии особенно важна, поскольку среди пациентов в возрасте старше 50 лет гаммапатия имела в 65% случаев
- Остается не ясным, какие именно механизмы ведут к развитию заболевания у этих пациентов? Естественно предположить, что моноклональные антитела взаимодействуют с ингибиторами или активаторами альтернативного пути, однако этот вопрос недостаточно изучен
- Генетические дефекты комплемента и другие антитела нередко выявляются у этих больных – также как и в других группах пациентов, и мы пока вполне не понимаем корреляции этих нарушений с клиникой

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- C3-нефритический фактор – гетерогенная группа аутоантител класса IgG и IgM
- Один вариант C3-Nef связывает и стабилизирует C3 конвертазу, препятствуя ее инактивации факторами H и I
- Второй вариант C3-Nef 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
- Описание активации альтернативного пути компонента моноклональными Ig – МПГН с депозитами C3 у пациентки с моноклональными ЛЦ-лямбда
- Вероятно повышают активность C3-конвертазы, влияют на активность фактора H, обладают активностью C3-Nef
- У 60% больных с C3-гломерулопатией в возрасте старше 60 лет диагностируется моноклональная гаммапатия почечного значения

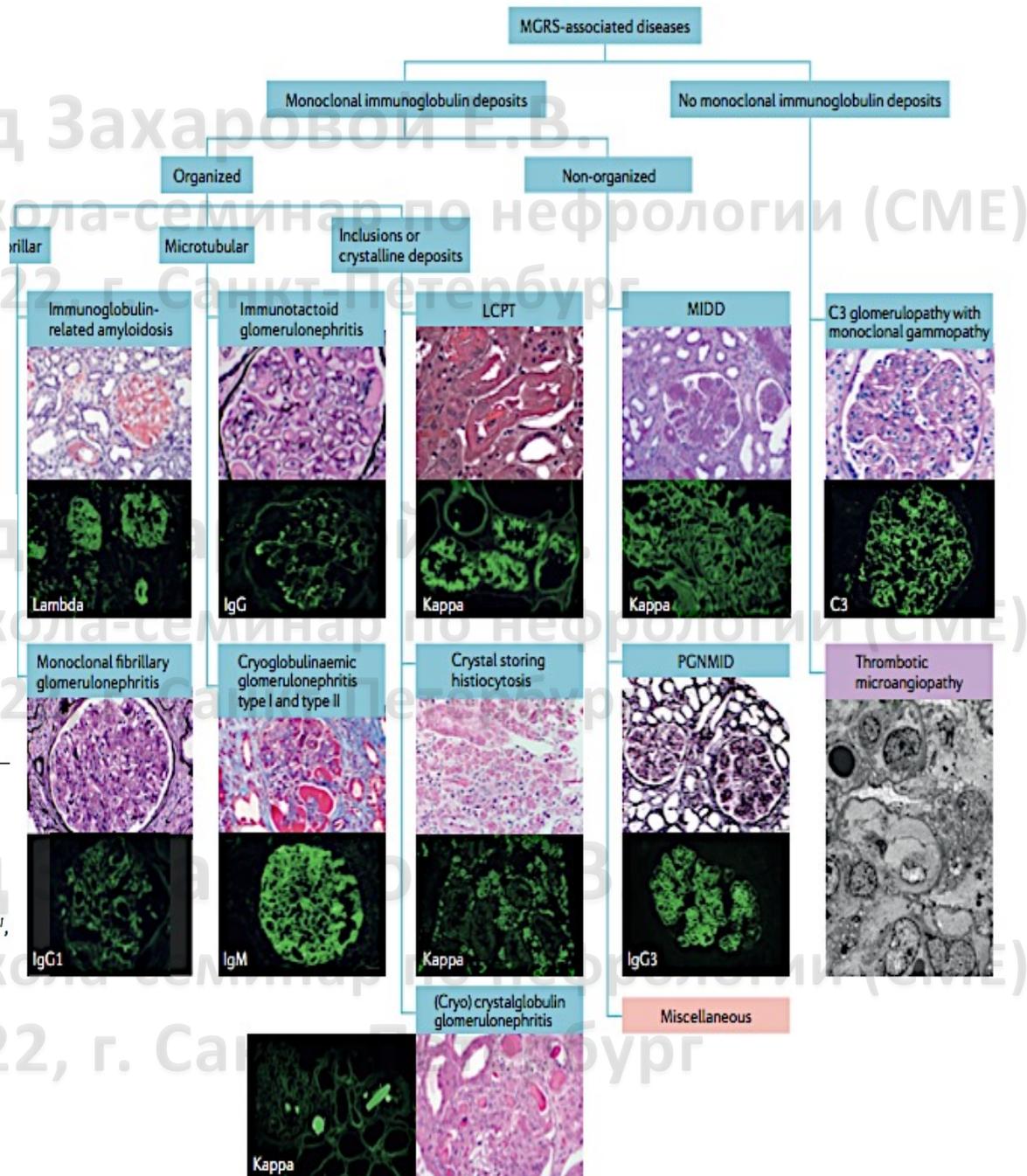
# CONSENSUS STATEMENT

## 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<sup>1\*</sup>, Frank Bridoux<sup>2</sup>, Vecihi Batuman<sup>3</sup>, Aristeidis Chaidos<sup>4</sup>, Paul Cockwell<sup>5</sup>, Vivette D. D'Agati<sup>6</sup>, Angela Dispenzieri<sup>1</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>1</sup>, Jean-Paul Fermand<sup>7</sup>, Simon Gibbs<sup>8</sup>, Julian D. Gillmore<sup>9</sup>, Guillermo A. Herrera<sup>10</sup>, Arnaud Jaccard<sup>11</sup>, Dragan Jevremovic<sup>1</sup>, Efsthathios Kastiris<sup>12</sup>, Vishal Kukreti<sup>13</sup>, Robert A. Kyle<sup>1</sup>, Helen J. Lachmann<sup>9</sup>, Christopher P. Larsen<sup>14</sup>, Heinz Ludwig<sup>15</sup>, Glen S. Markowitz<sup>6</sup>, Giampaolo Merlini<sup>16</sup>, Peter Mollee<sup>17</sup>, Maria M. Picken<sup>18</sup>, Vincent S. Rajkumar<sup>1</sup>, Virginie Royal<sup>19</sup>, Paul W. Sanders<sup>20</sup>, Sanjeev Sethi<sup>1</sup>, Christopher P. Venner<sup>21</sup>, Peter M. Voorhees<sup>22</sup>, Ashutosh D. Wechalekar<sup>9</sup>, Brendan M. Weiss<sup>23</sup> and Samih H. Nasr<sup>1</sup>

Leung N, et al. Nat Rev Nephrol. 2019

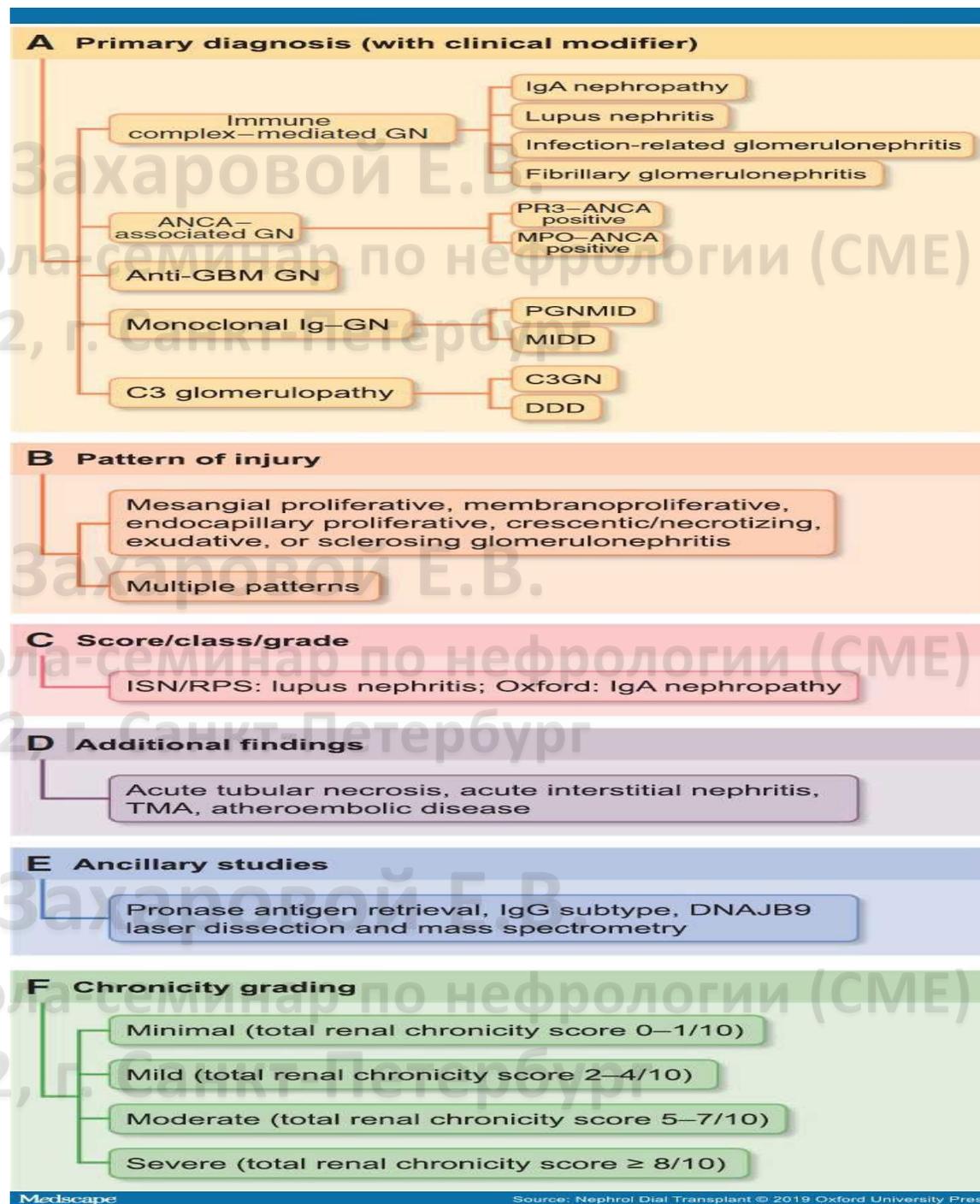


## Спектр моноклональных гаммапатий почечного значения

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 Пролиферативный ГН с депозитами моноклональных Ig
	Редкие	Атипичная мембранозная нефропатия Атипичная анти-ГБМ болезнь
Без депозитов моноклональных иммуноглобулинов		<b>С3-гломерулопатия с моноклональной гаммапатией</b>
		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.

## Предлагаемая схема оценки и формирования заключений по данным нефробиопсии



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

<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><b>Основной диагноз: C3 ГН (ассоциированный с моноклональной гаммапатией почечного значения)</b></p> <p><b>Профиль повреждения: МПГН</b></p> <p><b>Дополнительные находки: C4d - негативно, методика с проназой не выявила замаскированных депозитов Ig</b></p> <p><b>Хронизация: умеренная (оценка по шкале хронизации 7/10)</b></p>

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



Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- 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»

Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# 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	<b>C3 гломерулонефрит</b> <b>Болезнь плотных депозитов (DDD)</b>

## 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

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медиированные гломерулярные заболевания с мембранопротиферативным профилем повреждения

Мембранопротиферативный профиль повреждения, выявленный при биопсии почки, **не отражает какое-либо специфическое заболевание, но является гистологическим вариантом**, часто возникающим при нарушениях активации комплемента и/или при отложении иммунных комплексов. Это дало Рабочей группе основания **исключить МПГН из новых рекомендаций по гломерулярным заболеваниям в пользу более патофизиологического подхода** к классификации этих болезней

## 29 мая 2022, **Профиль МПГН** Санкт-Петербург



## Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медиированные гломерулярные заболевания с мембранопролиферативным профилем повреждения

<b>Медиированные иммуноглобулинами и иммунными комплексами</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в результате инфекций<ul style="list-style-type: none"><li>• Вирусные: гепатит С (включая HCV-ассоциированную смешанную криоглобулинемию), гепатит В</li><li>• Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, проказа, менингококковый менингит</li><li>• Протозойные и другие: малярия, микоплазма, шистосомоз, лейшманиоз, филяриоз, гистоплазмоз</li></ul></li><li><input type="checkbox"/> Отложение иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях<ul style="list-style-type: none"><li>• СКВ</li><li>• Синдром Шегрена</li><li>• Ревматоидный артрит</li><li>• Смешанное заболевание соединительной ткани</li></ul></li><li><input type="checkbox"/> Отложение моноклональных Ig при плазмоклеточных и В-клеточных заболеваниях</li><li><input type="checkbox"/> Фибриллярный гломерулонефрит</li><li><input type="checkbox"/> Идиопатический<ul style="list-style-type: none"><li>• Исключены все вышеуказанные причины</li></ul></li></ul>
<b>Комплемент-медиированные</b>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> <b>C3 гломерулонефрит и C3 DDD</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Мутации регуляторных белков: CFH, CFI, CFHR5</li><li>• Мутации факторов комплемента: C3</li><li>• Антитела к факторам комплемента: C3, C4 и C5 нефритические факторы</li><li>• Антитела к регуляторным белкам: CFH, CFI, CNB</li></ul></li><li><input type="checkbox"/> <b>C4 гломерулонефриты и C4 DDD</b></li></ul>
<b>МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Фаза репарации после ГУС/ТТП</li><li>• Антифосфолипидный (антикардиолипиновый) синдром</li><li>• ROEMS синдром</li><li>• Лучевой нефрит</li><li>• Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга</li><li>• Лекарственные тромботические микроангиопатии</li><li>• Ассоциированный с серповидно клеточной анемией и полицитемией</li><li>• Дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния</li><li>• Дефицит антитрипсина</li></ul>



# Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

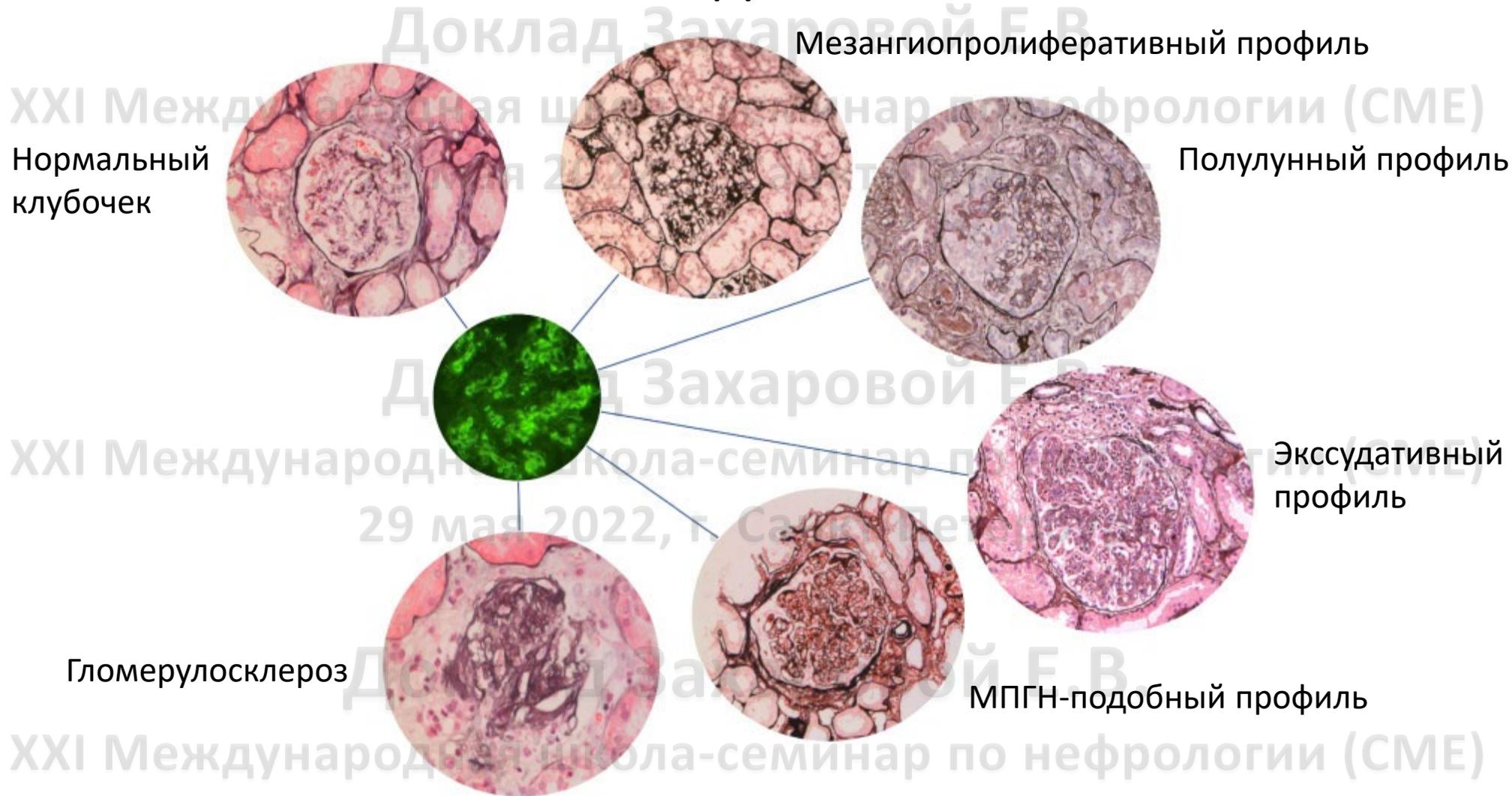
## Особые ситуации:

- Нарушения регуляции комплемента могут иметь место при иммунокомплексных гломерулярных заболеваниях. Следственно, СЗ ГН может выглядеть как ИКГН, особенно если триггером является инфекция. Поэтому во всех случаях, когда ИКГН кажется идиопатическим, разумно будет исключить комплемент-медиированный процесс
- И наоборот, прежде чем устанавливать диагноз СЗ ГН, необходимо исключить сопутствующие или предшествующие инфекции
- Иногда возникает необходимость **обработки парафиновых срезов протеолитическими ферментами, чтобы выявить моноклональные иммуноглобулины**, которые могут быть замаскированы и не выявляются при рутинном иммунофлюоресцентном исследовании
- **Моноклональные гаммапатии** способны запускать СЗ ГН при отсутствии депозиции иммуноглобулинов в клубочках, и их **следует включить в круг дифференциальной диагностики, особенно у пациентов с дебютом СЗ ГН в возрасте старше 50 лет**

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# С3 гломерулопатия



Итак, с момента первой публикации с описанием интрамембранозных электронно-плотных депозитов прошло 50 лет

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

UpToDate®

c3 glomerulopathy

Contents ▾ Calculators Drug Interactions UpToDate Pathways

< Back

Topic Outline

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

INTRODUCTION

MORPHOLOGICAL CLASSIFICATION OF C3  
GLOMERULOPATHIES

EPIDEMIOLOGY

## C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis

**Authors:** Tal Kopel, MD, David J Salant, MD

**Section Editors:** Richard J Glassock, MD, MACP, Fernando C Fervenza, MD, PhD

**Deputy Editor:** Albert Q Lam, MD

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: **Apr 2022**. | This topic last updated: **Apr 28, 2022**.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**Классификация** - болезнь плотных депозитов (DDD) и С3 гломерулонефрит (С3ГН) являются редкими формами ГН и наблюдаются как у детей, так и у взрослых. Оба заболевания развиваются в результате нарушений регуляции альтернативного пути комплемента и в настоящее время классифицируются как «С3 гломерулопатии»

● **Клинические проявления** – протеинурия (от незначительной до нефротического уровня) и/или гематурия, устойчиво низкий уровень С3 в сыворотке крови в большинстве случаев, нарушение функции почек различной степени выраженности и гипертензия

● **Диагноз** – Диагноз DDD или С3ГН устанавливается на основании биопсии, выполняемой у пациентов с подозрением на гломерулонефрит. Иммунофлюоресцентное исследование необходимо для постановки диагноза С3ГН и DDD, электронная микроскопия требуется для того, чтобы отличить одно от другого. При возможности, следует выполнить специальные диагностические тесты, которые помогут выявить этиологию гломерулопатии, поскольку это может помочь выбрать метод лечения

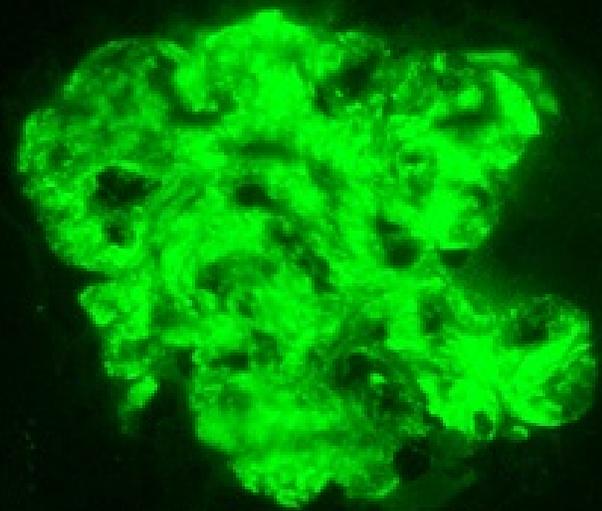
● **Лечение** – Рандомизированных клинических исследований для поддержки терапевтического решения нет

Доклад Захаровой Е.В.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

СЗ



**Спасибо за внимание!**