

© Санджив Сети и Фернандо К. Фервенца, 2019  
УДК 616.611-002.001.33

*Санджив Сети<sup>1,\*</sup>, Фернандо К. Фервенца<sup>2</sup>*

## СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛАССИФИКАЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ ОПИСАНИЮ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

<sup>1</sup>Отдел внутренних болезней, отделение анатомической патологии, отдел лабораторной медицины и патологии, Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота, США, <sup>2</sup>Отделение нефрологии и гипертензии, Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота, США

### РЕФЕРАТ

Выполнение биопсии почки необходимо для определения этиологии гломерулонефрита (ГН), уточнения тяжести ренального повреждения, выявления других повреждений, связанных или нет с ГН на момент нефробиопсии, и, наконец, для уточнения выраженности хронических изменений, произошедших в результате ГН. Этиология ГН определяется исходя из классификации, включающей 5 групп: иммунореактивный ГН; ГН, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированный); ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ); ГН, опосредованный моноклональными иммуноглобулинами (Mlg) и C3-гломерулопатия. Иммунореактивный ГН включает различные специфические заболевания, такие как люпус-нефрит, IgA-нефропатия, инфекционно-опосредованный ГН и фибриллярный ГН. АНЦА-ассоциированный ГН, анти-ГБМ ГН и C3-гломерулопатия сами по себе являются специфическими заболеваниями, в то время как ГН, опосредованный Mlg, включает пролиферативный ГН с депозитами Mlg и болезнь отложения Mlg. Таким образом, установление класса ГН и конкретной болезни, относящейся к этому классу, определяет этиологию ГН. Для уточнения этиологии ГН могут потребоваться дополнительные исследования. Тяжесть ГН определяется морфологическим паттерном повреждения: ГН с полукружиями, некротизирующий, диффузный пролиферативный, экссудативный, мембранопротрофирующий, мезангиопротрофирующий или склерозирующий ГН. Также может присутствовать сопутствующий диагноз, как имеющийся отношение к ГН, так и нет, например, диабетический гломерулосклероз, острый тубулярный некроз или тромботическая микроангиопатия. Иногда сопутствующее повреждение может быть поводом для биопсии почки. Длительность течения ГН определяется путем оценки степени гломерулосклероза, тубулярной атрофии, интерстициального фиброза и сосудистого склероза в биоптате. В этом обзоре обобщен подход к стандартизации патоморфологического описания нефробиопсии, включающего необходимые этапы в логической и последовательной форме.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, биопсия почки, патология

*S. Sethi<sup>1,\*</sup>, F.C. Fervenza<sup>2</sup>*

## STANDARDIZED CLASSIFICATION AND REPORTING OF GLOMERULONEPHRITIS

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Division of Anatomic Pathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, <sup>2</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

### ABSTRACT

A kidney biopsy is done to determine the etiology of the glomerulonephritis (GN) and the severity of the lesion, to identify whether other lesions, related to or not related to the GN, are present on the kidney biopsy and finally to ascertain the extent of chronicity of the GN. The etiology of GN is based on the classification of GN into five groups: immune complex-mediated GN, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated GN, anti-glomerular basement membrane (GBM) GN, monoclonal immunoglobulin-mediated GN and C3 glomerulopathy. Immune complex GN includes multiple specific diseases such as lupus nephritis, IgA nephropathy, infection-related GN and fibrillary GN. ANCA GN, anti-GBM GN and C3 glomerulopathy are specific diseases in themselves, while monoclonal Ig GN includes proliferative GN with monoclonal Ig deposits and monoclonal Ig deposition disease. Thus identification of the class of GN and within it the specific disease determines the etiology of GN. Ancillary studies may be required to confirm the etiology of GN. The severity of the GN is revealed by the pattern of injury, such as crescentic, necrotizing, diffuse proliferative, exudative, membranoproliferative, mesangial proliferative or a sclerosing GN. Secondary diagnosis either related or unrelated to the GN, such as diabetic glomerulosclerosis, acute tubular necrosis or thrombotic microangiopathy, may also be present. The secondary diagnosis may sometimes be the reason for the kidney biopsy. The chronicity of GN is determined by evaluating the extent of glomerulosclerosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis and vascular sclerosis present on the biopsy. This review summarizes the approach to standardizing a kidney biopsy report that includes these components in a logical and sequential manner.

**Keywords:** glomerulonephritis, kidney biopsy, pathology

Для цитирования: Сети С.\*, Фервенца Ф.К. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита. Нефрология 2019; 23 (4): 27-35. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-27-35

For citation: Sethi S.\*, Fervenza F.C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 27-35 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-27-35

\*Санджив Сети, E-mail: sethi.sanjeev@mayo.edu

## ВВЕДЕНИЕ

В процессе анализа более 1000 нефробиопсий ежегодно в течение последних 15 лет я получал от практикующих нефрологов вопросы, самыми распространенными из которых были следующие пять:

- Какой диагноз?
- Насколько активно поражение?
- Присутствует ли острый тубулярный некроз (ОТН)?
- Насколько выражены склеротические изменения?
- Возможно ли лечение или лечить уже поздно?

Эти вопросы уместны и обоснованы. Последние достижения в понимании этиологии и патогенеза гломерулонефрита (ГН) заставили нас по-другому взглянуть на то, как мы должны диагностировать/классифицировать ГН и давать его патоморфологическое описание, чтобы ответить на эти вопросы. Основными причинами для этого являются чрезмерная ориентация на тип повреждения, а также необходимость распознавания и выявления этиологии ГН.

### *Чрезмерная ориентация на паттерн повреждения*

Простым определением ГН является следующее: это гломерулярное повреждение с последующим воспалением, которое характеризуется повышением клеточности клубочков. Повышение клеточности клубочков отражается в различных вариантах морфологического повреждения – паттернах, включающих мезангиопролиферативный ГН, диффузный эндокапиллярный ГН, мембрано-пролиферативный ГН (МППГН), ГН с полулуниями и некротизирующий ГН, каждый из которых может в последующем привести к паттерну склерозирующего ГН. В течение многих десятилетий нефрологическое сообщество ориентировалось на эти типы повреждения; во многих случаях болезнь называлась по типу повреждения, например, МППГН. Надо признать, что в то время как паттерн повреждения часто отражает остроту и тяжесть (и давность) поражения и может даже указывать на основную причину, разные этиологические факторы могут приводить к одинаковому типу повреждения. Например, ГН в результате аккумуляции факторов комплемента вследствие нарушения регуляции альтернативного пути активации комплемента (С3-ГН), депозиция иммунных комплексов вследствие хронической инфекции, такой как гепатит С, или аккумуляция моноклональных иммуноглобулинов (MIg) вследствие парапротеиноза – разные по этиологии болезни могут быть причиной МППГН [1, 2]. Также ассоциированный с антителами к цитоплаз-

ме нейтрофилов (АНЦА-ассоциированный ГН), С3-ГН и даже фибриллярный ГН имеют различное происхождение, но могут приводить к некротизирующему ГН или ГН с полулуниями.

### *Этиология ГН*

За последние два десятилетия были достигнуты большие успехи в понимании различных причин ГН, и стало ясно, что этиология может быть установлена в большинстве случаев ГН при биопсии почки [3]. Очевидно, что пришло время сосредоточиться на классификации ГН таким образом, чтобы диагноз основывался на этиологии. Также настало время систематически включать этиологический диагноз в заключение гистологического исследования нефробиоптата.

### **КАКОЙ ДИАГНОЗ?**

#### *Ответ заключается в этиологическом диагнозе ГН*

С целью создания стандартизированной классификации ГН, основанной на этиологии, группа патологов и нефрологов встретила в Клинике Мэйо 14–15 февраля 2015 г. [4]. В результате обсуждения ГН был классифицирован на пять основных групп, в каждой из которых выделены отдельные группы заболеваний. В первую очередь следует отметить, что в каждом случае должны быть предприняты все попытки диагностики конкретного заболевания в каждой группе. Выявление конкретного заболевания находится в приоритете перед определением его общего класса. Также необходимо подчеркнуть, что этиологическая классификация ГН основывается на результатах иммунофлюоресцентной (ИФ) микроскопии в сочетании с данными световой (СМ) и электронной микроскопии (ЭМ). Таким образом, полноценная ИФ микроскопия является обязательным условием для этиологической диагностики ГН. Одна из целей подразделения ГН на пять основных групп – определить один класс и соответственно исключить другие классы ГН, что может в дальнейшем определять корректную оценку, диагностику и лечение ГН. Так, выявление поликлональных иммуноглобулинов (Ig) (иммунокомплексный ГН) исключает ГН, ассоциированный с MIg, выявление иммунокомплексного ГН (ИК ГН) исключает С3-ГН, а отсутствие иммунных комплексов (или олигоиммунных депозитов) и/или комплемента исключает такие группы, как С3-ГН, ИК ГН и т.д. В то время как ИК ГН является наиболее гетерогенной группой и содержит много отдельных заболеваний, другие группы, такие как АНЦА-ассоциированный ГН, анти-ГБМ ГН, ГН,

ассоциированный с Mlg и C3-гломерулопатия, достаточно специфичны и сами по себе указывают на конкретную этиологию ГН (рис. 1).

#### ***Иммунокомплексный ГН***

Эта наиболее гетерогенная группа включает различные заболевания, которые характеризуются присутствием Ig при ИФ микроскопии. Она включает конкретные гломерулярные заболевания: распространенные, как, например, IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, инфекционно-опосредованный ГН, и менее распространенные, например, фибриллярный ГН [5–8]. Для всех этих болезней характерны наличие Ig при ИФ микроскопии и специфические находки, полученные по результатам СМ, ИФ и ЭМ, которые в последующем необходимы для правильной этиологической диагностики конкретной иммунокомплексной болезни (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит или фибриллярный ГН). При большинстве форм ИК ГН с помощью клинических данных и СМ/ИФ/ЭМ может быть определена лежащая в его основе специфическая форма болезни и в последующем проведены необходимые лабораторные тесты для подтверждения диагноза. Данные СМ при ИК ГН могут быть совершенно разными с широким спектром паттернов повреждения, даже в пределах одного конкретного заболевания. Тем не менее в небольшом ряде случаев, если Ig присутствуют в биоптате, но лежащая в основе этиология не установлена, имеет смысл отнести эти случаи к «идиопатическому» ИК ГН. На основании опыта оценки таких случаев в Клинике Мэйо у нас сложилось впечатление, что «идиопатический» ИК ГН достаточно редкая болезнь и чаще встречается в педиатрической популяции.

#### ***АНЦА-ассоциированный ГН***

Эту группу заболеваний характеризует наличие АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3 (PR3) в плазме крови пациентов с ГН [9, 10]. По данным ИФ микроскопии типичным является отсутствие отложений Ig и компонентов компонента, хотя небольшие количества Ig и C3 не являются редкостью и могут располагаться сегментарно (в отличие от диффузного распределения при ИК ГН). Светооптически характерно наличие некротических изменений и полулуний на различных стадиях эволюции и прогрессии: клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные полулуния.

#### ***Анти-ГБМ ГН***

Анти-ГБМ ГН характеризуется наличием в циркуляции антител к гломерулярной базальной мембране (ГБМ). При ИФ микроскопии наблюдаются линейные отложения IgG вдоль ГБМ, в

зонах некроза могут встречаться разрывы в линейной депозиции. Часто присутствуют сегментарные гранулярные отложения C3. Гистологическая картина при СМ представлена агрессивным некротизирующим ГН с крупными клеточными полулуниями, которые могут быть на одном этапе развития, что типично для дебюта заболевания.

#### ***ГН, ассоциированный с моноклональными Ig***

Эта группа заболеваний характеризуется наличием отложений Mlg при ИФ микроскопии [11–13]. Данный вид микроскопии имеет определяющее значение для диагностики, демонстрируя монотипические депозиты с рестрикцией по легким и/или тяжелым цепям Ig. В эту группу заболеваний входят пролиферативный ГН с отложением моноклональных Ig, болезнь отложения моноклональных Ig, иммунотактоидный ГН, криоглобулинемический ГН I и частично II типа, а также фибриллярный ГН с депозитами Mlg [14, 15]. Картина при СМ варьирует и зависит от конкретного заболевания. Мембранопротрофиеративный ГН наиболее характерен для пролиферативного ГН с отложением моноклональных Ig и иммунотактоидного ГН, в то время как для болезни отложения моноклональных Ig типично развитие нодулярно-склерозирующего ГН.

#### ***C3-гломерулопатия***

C3-гломерулопатия характеризуется выраженной депозицией C3 с практически полным отсутствием свечения Ig по данным ИФ микроскопии [16–19]. Однако при наличии минимальных отложений Ig, депозиты C3 должны быть на 2 уровня ярче [20]. Для СМ характерен мембранопротрофиеративный паттерн повреждения, хотя часто присутствуют и другие варианты гистологической картины, такие как мезангиопротрофиеративный ГН, эндокапиллярный пролиферативный ГН, склерозирующий ГН и ГН с полулуниями.

***Для установления этиологического диагноза могут потребоваться другие дополнительные исследования***

В небольшом числе случаев для подтверждения этиологии ГН могут потребоваться вспомогательные исследования, в том числе в некоторых образцах биоптата. К примеру, методы поиска скрытых антигенов с использованием проназы могут быть полезны для подтверждения диагноза пролиферативного ГН с отложением моноклональных Ig в случаях, когда материал для ИФ микроскопии не содержит клубочков [21]. Техники извлечения скрытых антигенов с использованием проназы могут также применяться для диагностики C3-гломерулопатии, ассоциированной

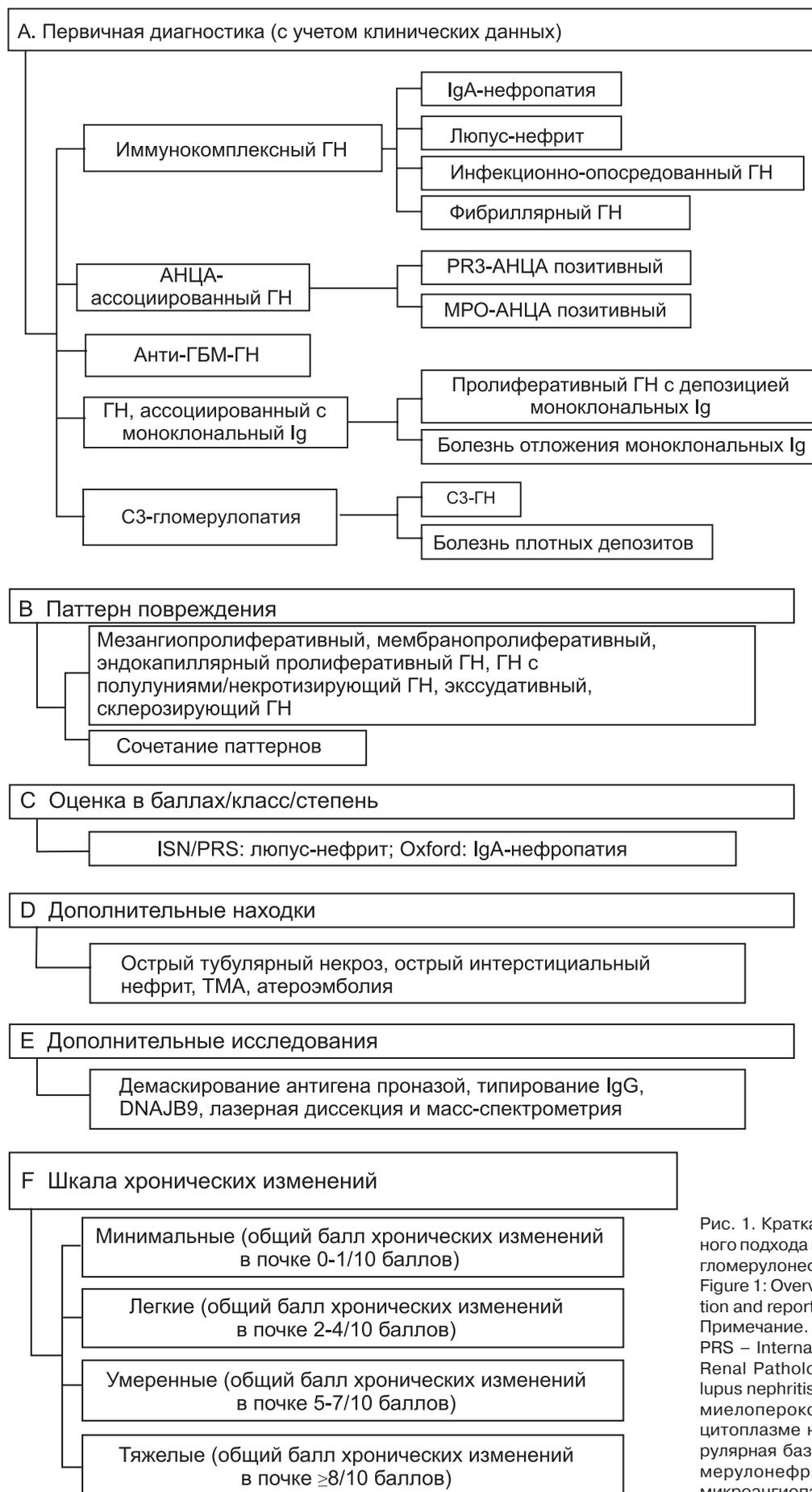


Рис. 1. Краткая схема стандартизированного подхода к классификации и описанию гломерулонефрита.

Figure 1: Overview of standardized classification and reporting of GN.

Примечание. Ig – иммуноглобулины; ISN/PRS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis; PR3 – протеиназа 3; MPO – миелопероксидаза; АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; ГН – гломерулонефрит; TMA – тромботическая микроангиопатия.

с моноклональной гаммапатией [22]. Отсутствие отложений C4d по данным соответствующих исследований помогает подтвердить диагноз С3-гломерулопатии [23]. В ряде случаев диагностика фибриллярного ГН представляет определенные трудности. Отложения при фибриллярном ГН являются Конго-рот негативными с толщиной фибрилл от 16 до 24 нм, тогда как Конго-рот положительные амилоидные фибриллы имеют толщину 7–13 нм, при этом при иммунотактоидной гломерулопатии микротубулярные отложения являются Конго-рот негативными с толщиной 10–60 нм в диаметре [24]. Следует подчеркнуть недавно полученные данные о положительном окрашивании на DNAJB9 при фибриллярном ГН [25]. Лазерная диссекция и масс-спектрометрия также могут быть полезны при оценке характера гломерулярных депозитов [26–28].

#### **НАСКОЛЬКО АКТИВНО ПОВРЕЖДЕНИЕ?**

##### *Ответ лежит в паттерне повреждения*

После постановки первичного диагноза следующим логичным шагом является определение активности процесса, что отражается в паттерне повреждения. В целом некротические изменения и наличие полулуний указывают на тяжелое и острое течение ГН. Диффузные пролиферативные и экссудативные поражения также отражают высокую активность ГН. Мембранопротроферативный вариант повреждения указывает как на активную, так и на хроническую форму ГН. Мезангиопротроферативный паттерн характерен для более легких, но активных форм ГН. Склеротические изменения указывают на необратимый хронический ГН. Таким образом, важно определить характер поражения, чтобы верно оценить его тяжесть, принимая во внимание, что одновременно могут присутствовать несколько паттернов повреждения.

#### **ЕСТЬ ЛИ ОСТРЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ НЕКРОЗ?**

##### *Ответ заключается в выявлении других патологических процессов*

Сопутствующий процесс может быть как связан с первичной патологией, так и выступать как самостоятельное заболевание. К подобным сопутствующим процессам можно отнести поражение клубочков при сахарном диабете или ишемии, поражение интерстиция при остром тубулярном некрозе (ОТН) или интерстициальном нефрите, сосудистые изменения в рамках артериита, гипертонического нефроангиосклероза, атероэмболии. Диагностика подобных сопутствующих повреждений имеет огромное значение и в ряде случаев

(ОТН, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия) может являться самостоятельным показанием для проведения биопсии почки.

#### **НАСКОЛЬКО СТАЛИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ?**

##### *Ответ заключается в балльной оценке хронических изменений при ГН*

Это чрезвычайно важный шаг при оценке данных биопсии в каждом конкретном случае ГН. Хронические изменения, как правило, необратимы, а их выраженность может быть столь же важной, как и первичный диагноз, и иметь значение для тактики ведения таких пациентов. Хронические изменения в клубочках могут быть представлены в виде сегментарного или глобального гломерулосклероза, тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз характерны для поражения интерстиция, сосудистые изменения развиваются по типу артериосклероза и гиалиноза. Хронические изменения являются серьезным предиктором неблагоприятных почечных исходов при гломерулярных заболеваниях. При этом лишь для нескольких заболеваний разработана балльная шкала для оценки выраженности хронических изменений, например, Оксфордская классификация IgA-нефропатии [6, 29], модифицированная классификация волчаночного нефрита (modified International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis) [30], классификация Berden для АНЦА-ассоциированного ГН, учитывающая лишь степень гломерулосклероза [31]. Не существует определенных критериев для оценки хронических изменений при других типах ГН. В качестве следующего логичного шага для диагностики и оценки степени гломерулосклероза группой нефрологов и патологов была разработана простая система подсчета хронических изменений [32]. Оценка хронических изменений проводится по степени гломерулосклероза, канальцевой атрофии, интерстициального фиброза и артериосклероза по простой скользящей шкале от 1 до 10. Глобальный и сегментарный гломерулосклероз оценивается от 0 до 3, тубулярная атрофия от 0 до 3, интерстициальный фиброз от 0 до 3, артериосклероз от 0 до 1. Затем баллы суммируются и формируют общий балл хронических изменений в почке, на основе которого возможно разделение по следующим стадиям: минимальные изменения (0–1 балл), легкие (2–4 балла), умеренные (5–7 баллов) и тяжелые ( $\geq 8$  баллов; рис. 2). Эта система классификации хронических изменений удобна для оценки динамики и основана на балльной системе оценки состояния почечного транс-

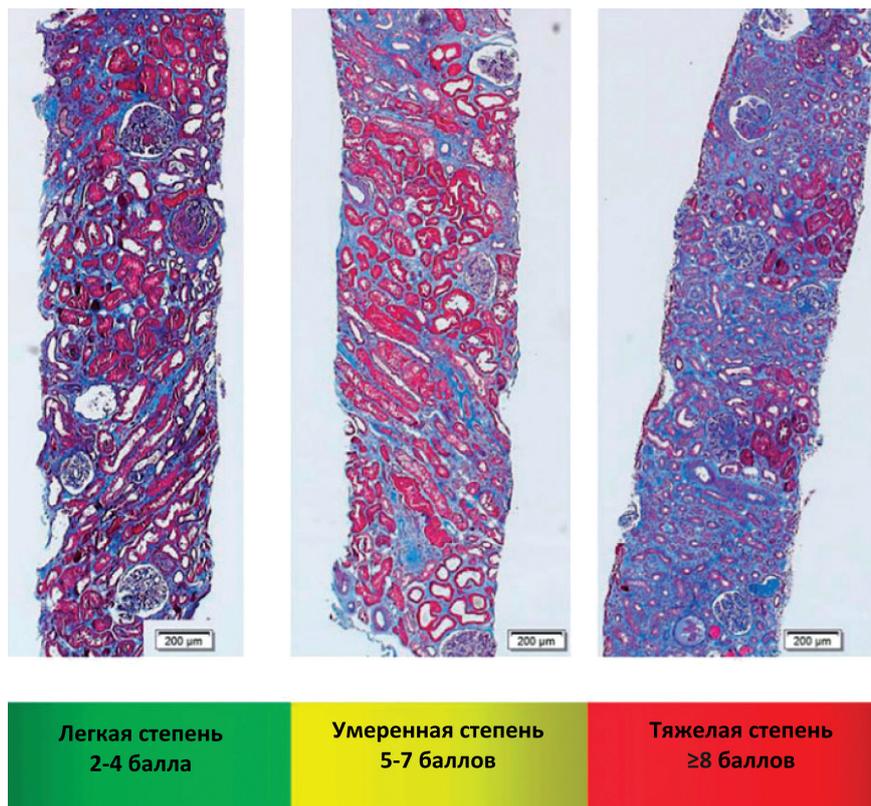


Рис. 2. Классификация хронических изменений при биопсии почки  
Figure 2. Schematic shows grading of the chronic changes on kidney biopsy.

плантата. Очевидно, что степень хронических изменений может иметь различное значение с точки зрения тактики ведения и возможных исходов при разных типах ГН, в связи с чем необходимо проведение соответствующих исследований в отношении исходов. Несмотря на то, что данная система требует валидации, она является отражением логичного, систематического и полуквантитативного подхода к классификации хронических изменений при биопсии почки. Кроме того, данная классификация была недавно апробирована на С3-гломерулопатии, мы также использовали ее для случаев АНЦА-ассоциированного ГН (рукопись в редакции) [33]. Оценка хронических изменений должна быть упомянута в диагнозе заболевания, либо может быть дана в комментариях к нему, пока данная классификация не будет утверждена для конкретного заболевания.

#### **ВОЗМОЖНО ЛИ ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ЛЕЧИТЬ УЖЕ ПОЗДНО?**

*Ответ заключается в соответствии данных биопсии и клинической картины заболевания*

Чтобы ответить на этот вопрос, мы должны в совокупности рассмотреть данные биопсии почки и клинические проявления заболевания. Гистологические изменения могут быть расценены

по-разному при разных заболеваниях. Например, наличие 15% полулуний у пациента с IgA-нефропатией и макрогематурией может не иметь столь серьезные последствия, как у пациента с циркулирующими PR3. Точно так же у пациента с АНЦА-ассоциированным ГН, креатинином 5,3 мг/дл (469 мкмоль/л) и тяжелыми хроническими изменениями в биопсии можно предположить, что иммуносупрессивная терапия будет бесполезна [34]. Однако если по данным анамнеза заболевания уровень креатинина 3 месяца назад составлял 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), диурез сохранен в объеме 1,5 л в сутки, а данные сонографии почек указывают на сохранную почечную паренхиму, обосновано начало иммуносупрессивной терапии, даже несмотря на тяжелые хронические изменения в биопсии почки. С другой стороны, решение о начале терапии у данного пациента, вероятно, будет иным, если станет известно, что уровень креатинина год назад составлял 5 мг/дл (442 мкмоль/л). Поэтому необходимо принимать во внимание срок выполнения биопсии почки, клиническую картину заболевания, а также данные лабораторных исследований за прошедшее время. Пациент молодой или старый? Какие есть сопутствующие заболевания? Есть ли данные в пользу текущей инфекции? Поэтому крайне важ-

но интегрировать информацию, полученную при биопсии почки с клиническими данными, доступными нефрологу, чтобы каждый конкретный пациент мог получить оптимальные рекомендации по лечению своего заболевания.

### **КАК ДОЛЖЕН ВЫГЛЯДЕТЬ ДИАГНОЗ БИОПСИИ ПОЧКИ?**

*Должен быть выполнен анализ ситуации в совокупности с клиническими параметрами*

Клинические параметры – это клинические и/или лабораторные данные, которые, вместе с данными биопсии почки, указывают на конкретную этиологию ГН. Например, клинические параметры включают: гепатит С при ИК ГН с мембрано-пролиферативным паттерном повреждения; наличие положительных антител к ГБМ при тяжелом некротизирующем ГН с полулуниями; положительные анти-PR3 антитела при олигоиммунном некротизирующем ГН; стафилококковый абсцесс при наличии IgA-доминантного инфекционно-опосредованного ГН; положительный парапротеин в сыворотке крови и моче при пролиферативном ГН, ассоциированном с Mlg, и т.д.

Чтобы ответить на четыре из пяти наиболее важных вопросов, поставленных нефрологами, диагноз биопсии почки должен включать:

- первичный диагноз с учетом клинических данных;
- паттерн повреждения;
- установление балла/класса заболевания в соответствии с общепринятой классификацией, например, при IgA-нефропатии и волчаночном нефрите;
- наличие сопутствующих повреждений, например, ОН, интерстициального нефрита и тромботической микроангиопатии;
- результаты дополнительных исследований, если они были выполнены, например, типирование IgG, дигестивные методики с проназой, масс-спектрометрия;
- балл и степень хронических изменений.

Только перечисление находок при морфологическом исследовании в принятом порядке, в частности обозначение первичного диагноза в терминах морфологического паттерна, является неадекватным и недостаточным.

Необходим раздел комментариев, который должен включать резюме в отношении выявленных изменений, прогностических находок и дифференциальный диагноз при необходимости, а также ключевые ссылки на имеющуюся литературу. Детали СМ, ИФ микроскопии и ЭМ, необходи-

мые для описания ГН, представлены в консенсусе Клиники Мэйо по ГН [4]. Некоторые примеры диагноза показаны в таблице.

### **ОГРАНИЧЕНИЯ**

Множество диагнозов в дополнение к ГН могут сосуществовать, что ведет к трудностям при определении одного основного диагноза. Например, инфекционно-опосредованный ГН может возникать при наличии диабетического гломерулосклероза, АНЦА-ассоциированный ГН – на фоне IgA-нефропатии, анти-ГБМ и АНЦА-ассоциированный ГН могут сосуществовать или в некоторых случаях С3-гломерулонефрит трудно отличим от инфекционно-опосредованного ГН. В таких ситуациях можно указать несколько диагнозов в качестве основного диагноза с объяснением в разделе комментариев. Недостаточный объем биоптата также часто препятствует использованию полного формата заключения биопсии. В таких случаях можно ограничиться заключением по имеющимся данным биопсии с объяснением в разделе комментариев. Наконец, в некоторых случаях этиология не может быть определена, несмотря на детальный анализ. Это особенно актуально в редких случаях ИК ГН, при которых даже после детальной оценки нет никаких признаков инфекции, аутоиммунного заболевания или моноклональной гаммапатии. Считать эти случаи как идиопатический ИК ГН в качестве основного диагноза представляется разумным до тех пор, пока этиология не будет определена.

### **ЧТО ЕЩЕ МОЖНО СДЕЛАТЬ И ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТУПНЫМ В БУДУЩЕМ?**

*Ответ заключается в обнаружении компонентов комплемента и путей комплемента, вовлеченных в развитие ГН*

Активация путей комплемента играет важную роль в развитии воспаления. При ГН классический, лектиновый и альтернативный пути комплемента могут быть вовлечены в развитие болезни в зависимости от этиологии. Как неактивные, так и активные фрагменты расщепленных белков комплемента обнаруживают в большом количестве в клубочках. В настоящее время доступны новые лекарственные препараты, направленные на различные пути комплемента. Используя базовый набор антител с флуоресцентной меткой к различным продуктам расщепления белков комплемента, мы должны быть способны идентифицировать вовлеченные пути и белки комплемента, которые откладываются в клубочках и, вероятно, запуска-

ют ГН. Затем вывод о возможном вовлеченном пути комплемента может быть включен в описание биопсии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отчет о биопсии должен отвечать на вопросы, заданные нефрологом: этиологический диагноз ГН, а также активность и хронификация поражения, наличие сопутствующих изменений. Чтобы ответить на эти вопросы, морфологический диагноз должен быть логически и последовательно построен и включать этиологию, активность, класс/степень в соответствии с установленной си-

стемой классификации, результаты дополнительных исследований, сопутствующие изменения и выраженность хронических изменений. Это позволит нефрологу эффективно обследовать и лечить больных с ГН.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMra1108178
2. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new clas-

Таблица / Table

### Некоторые примеры заключительного диагноза гломерулонефрита Some examples of GN diagnosis

Пример 1	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: иммунокомплексный ГН, ассоциированный с гепатитом С (с учетом клинических данных) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные данные: иммунные микротромбы в гломерулярных капиллярах, позволяющие предположить 2-й тип криоглобулинемии Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 6/10)
Пример 2	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: IgA нефропатия Паттерн повреждения: мезангиопротеративный и склерозирующий ГН Шкала: Оксфорд M1, E0, S1, T1, C0
Пример 3	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: фибриллярный ГН Паттерн повреждения: мезангиопротеративный и склерозирующий ГН Дополнительные исследования: положительное гломерулярное окрашивание DNAJB9, отрицательное окрашивание Конго-рот Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 6/10)
Пример 4	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: АНЦА-ассоциированный ГН (с учетом клинических данных положительный титр антител к PR3) Паттерн повреждения: некротизирующий ГН с полулуниями Класс: фокальный Дополнительные данные: обширный острый тубулярный некроз Выраженность хронических изменений: легкой степени (общий балл хронических изменений в почке 3/10)
Пример 5	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: анти-ГБМ ГН (с учетом клинических данных положительные анти-ГБМ антитела) Паттерн повреждения: некротизирующий ГН с полулуниями Дополнительные данные: обширный острый тубулярный некроз Выраженность хронических изменений: легкой степени (общий балл хронических изменений в почке 3/10)
Пример 6	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: протеративный ГН с депозитами моноклональных Ig (IgG/каппа) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные исследования: IgG3 подтип Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 7/10)
Пример 7	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: криоглобулинемический ГН, тип 1, с моноклональными (IgM/каппа) депозитами (с учетом клинических данных макроглобулинемия Вальденстрема) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные данные: иммунные микротромбы в гломерулярных капиллярах и артериолах Выраженность хронических изменений: легкой степени (общий балл хронических изменений в почке 4/10)
Пример 8	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: С3-гломерулонефрит (клинически в рамках моноклональной гаммапатией ренального значения) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные исследования: окрашивание на C4d отрицательно, исследования с проназой на маскированные Ig отрицательны Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 7/10)

Примечания: Ig – иммуноглобулины; PR3 – протеаза 3; АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; ГН – гломерулонефрит.

- sification. *Semin Nephrol* 2011; 31 (4): 341–348. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
3. Sethi S. Etiology-based diagnostic approach to proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (4): 561–566. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.019
4. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (5): 1278–1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (2): 241–250. doi: -
6. Cattran D, Coppo R, Cook H et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243
7. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (4): 775–784. doi: 10.2215/CJN.08300910
8. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013; 83 (5): 792–803. doi: 10.1038/ki.2012.407
9. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10 (8): 463–473. doi: 10.1038/nrrheum.2014.103
10. Falk R, Nachman P, Hogan S et al. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000 (3); 20: 233–243. doi: -
11. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (9): 2055–2064. doi: 10.1681/ASN.2009010110
12. Sethi S, Zand L, Leung N et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (5): 770–782. doi: 10.2215/CJN.06760909
13. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (11): 1284–1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
14. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (7): 1482–1492. doi: -
15. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (11): 4137–4146. doi: 10.1093/ndt/gfs348
16. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44 (3): 193–199. doi: -
17. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84 (6): 1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
18. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012; 82 (4): 465–473. doi: 10.1038/ki.2012.212
19. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel L-H et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6 (8): 494–499. doi: 10.1038/nrneph.2010.85
20. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85 (2): 450–456. doi: 10.1038/ki.2013.340
21. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006; 70 (12): 2148–2151. doi: 10.1038/sj.ki.5001990
22. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88 (4): 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
23. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (11): 2852–2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
24. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 (7): 1810–1823. doi: 10.1681/ASN.2017121319
25. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA et al. DNAJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 (1): 51–56. doi: 10.1681/ASN.2017030306
26. Jain D, Green JA, Bastacky S et al. Membranoproliferative glomerulonephritis: the role for laser microdissection and mass spectrometry. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (2): 324–328. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.09.007
27. Royal V, Quint P, Leblanc M et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (2): 784–790. doi: 10.1681/ASN.2014050481
28. Sethi S, Vrana JA, Theis JD et al. Mass spectrometry based proteomics in the diagnosis of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22 (3): 273–280. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835fe37c
29. Roberts IS, Cook H, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 546–556. doi: 10.1038/ki.2009.168
30. Bajema IM, Wilhelmus S, Alper CE. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93 (4): 789–796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
31. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (10): 1628–1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477
32. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int* 2017; 91 (4): 787–789. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.002
33. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018; 93 (4): 977–985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022
34. Glassock RJ, Bleyer AJ, Bargman JM et al. The 2010 nephrology quiz and questionnaire: part 2. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (10): 2534–2547. doi: 10.2215/CJN.06500711

Перевод выполнен Д.А. Майером, Т.О. Мужецкой, А.О. Мухаметдиновой, М.С. Храбровой  
Translation by D.A. Mayer, T.O. Muzhetckaya, A.O. Mukhametdinova, M.S. Khrabrova.

Данная статья переведена и публикуется с согласия Oxford University Press. При цитировании рекомендуется использовать оригинальные данные:

Sethi S., Fervenza F. C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019; 34 (2): 193–199. doi:10.1093/ndt/gfy220. Translated and reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the ERA-EDTA (License number 4510700404505).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию: 01.04.2019  
Принята в печать: 21.05.2019  
Article received: 01.04.2019  
Accepted for publication: 21.05.2019