

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© Е.В. Щербаков, О.А. Воробьева, М.О. Пятченков, А.Н. Бельских, А.С. Мануилов, 2022
УДК 616.611-002-02 : 612.398.145.3

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-88-95

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФИБРОНЕКТИНОВОЙ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

*Евгений Вячеславович Щербаков¹✉, Ольга Алексеевна Воробьева²,
Михаил Олегович Пятченков¹, Андрей Николаевич Бельских¹,
Андрей Сергеевич Мануилов¹*

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

¹ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-3045-1721

² olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

³ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

⁴ vmeda_12@mil.ru

⁵ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

РЕФЕРАТ

Фибронектиновая гломерулопатия (ФНГП) – крайне редкая гломерулопатия с аутосомно-доминантным механизмом наследования. Описаны также спорадические случаи заболевания. В настоящее время известно о нескольких видах мутаций гена FN1, лежащих в основе конформационных изменений молекулы фибронектина и приводящих к его отложению в ткани почки. Клинические проявления ФНГП могут быть очень вариабельными, но в большинстве случаев характеризуются протеинурией, микроскопической гематурией, артериальной гипертензией и длительно прогрессирующей почечной недостаточностью. Основной методикой, позволяющей диагностировать заболевание, является морфологическое исследование почечного биоптата. Гистологически ФНГП характеризуется дольчатой клубочковой архитектурой с мезангиальным расширением и облитерацией капиллярных петель вследствие накопления ацеллюлярного PAS-позитивного, Jones-негативного материала. Иммунофлюоресценция обычно отрицательная. Электронная микроскопия показывает мелкозернистые или фибриллярные мезангиальные и субэндотелиальные электронно-плотные отложения. При более высоких увеличениях фибриллы имеют диаметр 12–16 нм и распределены случайным образом. Стандартные протоколы этиопатогенетической терапии ФНГП в настоящее время не разработаны. Улучшение клинического статуса и прогноза может быть достигнуто путем оптимизации контроля артериального давления и уровня протеинурии при использовании блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Риск рецидивирования ФНГП в почечном трансплантате остается неопределенным в связи с редкой встречаемостью патологии. В настоящей статье мы сообщаем о случае нефротического синдрома у 25-летнего мужчины, возникшего на фоне перенесенной респираторной инфекции. В биоптате почки были обнаружены гистологические изменения, специфичные для ФНГП. Генетический анализ не проводился. Отсутствие отягощенного анамнеза предполагает наличие спорадического случая.

Ключевые слова: нефротический синдром, электронная микроскопия, фибронектиновая гломерулопатия, спорадический случай

Для цитирования: Щербаков Е.В., Воробьева О.А., Пятченков М.О., Бельских А.Н., Мануилов А.С. Клинический случай фибронектиновой гломерулопатии. *Нефрология* 2022;26(1):88-95. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-88-95

CLINICAL CASE OF FIBRONECTIN GLOMERULOPATHY

*Evgeniy V. Scherbakov¹✉, Olga A. Vorobyeva², Mikhail O. Pyatchenkov¹,
Andrei N. Belskykh¹, Andrei S. Manuilov¹*

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;

² National Center of Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russian Federation

¹ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-3045-1721

² olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

³ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

⁴ vmeda_12@mil.ru

⁵ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

ABSTRACT

Fibronectin glomerulopathy (FNGP) is an extremely rare glomerulopathy with an autosomal dominant pattern of inheritance. Sporadic cases of the disease are also described. Currently, several types of FN1 gene mutations are known that underlie conformational changes in the fibronectin molecule and lead to its deposition in the renal tissue. The clinical manifestations of FNGP may be very heterogeneous, but in most cases are characterized by proteinuria, microscopic hematuria, arterial hypertension, and long-term progressive renal failure. Renal biopsy is the main method for diagnosing the disease. Histologically, GFND is characterized by a lobular glomerular architecture with mesangial expansion and obliteration of capillary loops due to the accumulation of an acellular, periodic acid–Schiff positive, silver Jones-negative material. Immunofluorescence is usually negative. Electron microscopy shows finely granular or fibrillary mesangial and subendothelial electron-dense deposits. At higher magnifications, the fibrils have a diameter of 12–16 nm and are randomly arranged. Standard protocols for the etiopathogenetic therapy of FNGP are not currently developed. Improvement of clinical status and prognosis can be achieved by optimizing blood pressure and proteinuria control by renin–angiotensin–aldosterone system blockers. The recurrence risk of FNGP after renal transplantation remains uncertain due to the rare prevalence of the pathology. In this article, we report a 25-year-old man with nephrotic syndrome, which occurred after a previous upper respiratory tract infection. Histological changes specific to FNGP were found in the kidney biopsy. Genetic analysis was not performed. The absence of a family history of kidney disease suggests that this is a sporadic case of FNGP.

Keywords: nephrotic syndrome, electron microscopy, fibronectin glomerulopathy, sporadic case

For citation: Scherbakov E.V., Vorobyeva O.A., Pyatchenkov M.O., Belskykh A.N., Manuilov A.S. Clinical case of fibronectin glomerulopathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):88-95 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-88-95

ВВЕДЕНИЕ

Фибронектиновая гломерулопатия – редкое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся массивным, неконтролируемым депонированием мультимерного гликопротеина фибронектина в мезангиальном и субэндотелиальном пространстве ткани почки [1]. К настоящему времени в литературе описано не более 100 случаев этого заболевания [2–5]. Около 40% пациентов имеют патогенные мутации, связанные с геном фибронектина (*FN1*). Сегрегационный анализ внутри семей указывает на аутосомно-доминантный паттерн наследования с возрастной пенетрантностью. Отсутствие отягощенного наследственного анамнеза предполагает, что у значительного числа больных с подтвержденным диагнозом патология может носить спорадический характер [6–8]. Считается, что мутации в гепарин-связывающих доменах молекулы фибронектина приводят к нарушению взаимодействия *FN*–*FN* и *FN*–клетка, тем самым снижая растворимость его плазменной фракции с преимущественным депонированием в тканях почки [7, 9]. ФНГП чаще всего манифестирует во втором–четвертом десятилетии жизни. Типичными клиническими симптомами являются протеинурия разной степени выраженности, микроскопическая гематурия и артериальная гипертензия. Большинство пациентов имеют нормальную функцию почек на момент постановки диагноза, обычно прогрессирующую до терминальной стадии в течение 15–20 лет от дебюта заболевания [10].

Учитывая неспецифичность клинической картины, а также отсутствие характерных лабораторных и инструментальных признаков, един-

ственным методом, позволяющим достоверно диагностировать ФНГП, является пункционная нефробиопсия. Патоморфологически заболевание характеризуется массивным отложением фибронектина в мезангии и вдоль стенок капилляров. На ультраструктурном уровне обычно наблюдаются электронно-плотные депозиты, чаще в виде мелкозернистых или фибриллярных структур со случайным расположением фибрилл толщиной 12–16 нм [11]. Немаловажным также является генетическое тестирование. Специфических общепринятых методов терапии ФНГП не разработано, поэтому в настоящее время лечение таких больных ограничено консервативной нефропротекцией блокаторами ренин-ангиотензиновой системы [12].

Своевременная диагностика ФНГП является чрезвычайно важной проблемой современной нефрологии, особенно при отсутствии семейного анамнеза, клинической настороженности, а также ограниченного доступа к электронной микроскопии и методам молекулярно-генетического анализа. Представленное клиническое наблюдение, несомненно, будет полезным практикующим врачам-нефрологам в качестве напоминания и повышения осведомленности об этом редком заболевании.

Клинический случай.

Пациент Г., мужчина, 1994 года рождения. Больным себя считает с начала января 2019 года, когда на фоне переохлаждения стал отмечать наличие редкого сухого кашля со скудным слизистым отделяемым, озноб, повышение температуры тела до 39,6 °С, пастозность нижних конечностей до уровня средней трети обеих голеней. В связи с сохраняющимися явлениями общей интоксикации был

госпитализирован в терапевтический стационар, где при дополнительном рентгенологическом обследовании диагностированы острый бронхит, правосторонний гнойный верхнечелюстной синусит. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию. Лабораторно в общем анализе мочи обращало на себя внимание наличие микрогематурии до 10–30 клеток поле зрения и протеинурии 3+. В клиническом анализе крови отмечалось изолированное увеличение СОЭ до 30 мм/ч. Суточная потеря белка с мочой составила 11,1 г/сут. На фоне сохраненного темпа диуреза уровни креатинина, мочевины и электролитов крови находились в пределах референсных значений. В связи с наличием массивной протеинурии нефротического уровня пациент был переведен в специализированное нефрологическое отделение. При дополнительном обследовании в биохимическом анализе крови диагностированы гипопроteinемия (49,8 г/л), гипоальбуминемия (28,6 г/л), гиперурикемия (434 мкмоль/л), гиперхолестеринемия (6,16 ммоль/л). Электрофорез белков крови с иммунофиксацией, серологические маркеры на вирусные гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ-инфекцию, скрининг аутоиммунных заболеваний (АНФ, АНЦА, АТ к дсДНК), а также определение титра антител к рецепторам фосфолипазы А2 изменений не выявили. При исследовании системы комплемента содержание основных его компонентов (С3, С4, СН-50) было в норме. При этом определялось снижение функциональной активности классического пути 63,28% (75–120) и повышение активности альтернативного пути 106,5% (40–90) комплемента. При ультразвуковом обследовании диагностически значимых изменений со стороны почек не определялось. При мониторинговании артериального давления среднесуточные его показатели составили 150/90 мм рт. ст. Какие-либо заболевания почек у родственников пациент достоверно отрицал. С целью уточнения генеза массивной протеинурии была выполнена пункционная биопсия почки. Гистологическое исследование материала нефробиопсии проведено в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург следующими методами: 1) светооптическое исследование, выполненное с использованием окрасок гематоксилином–эозином, трихромом по Массону, PAS-реакции и импрегнации солями серебра по Джонсу; 2) иммунофлюоресцентное исследование, выполненное прямым методом на свежемороженых срезах и продублированное на предварительно обработанных проназой парафиновых срезах, с использованием FITC-конъюгированных антител к иммуноглобули-

нам IgA, IgG, IgM, компонентам комплемента C3 и C1q, фибриногену, легким цепям kappa и lambda; 3) иммуногистохимическое исследование, выполненное иммунопероксидазным методом, с использованием антител к компоненту комплемента C4d; 4) трансмиссионное электронно-микроскопическое исследование, выполненное на полутонких срезах, окрашенных толуидиновым синим, и ультратонких срезах, окрашенных уранил-ацетатом и цитратом свинца, с контрастированием осмием. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 42 клубочка (СМ-26, ИФ-4,ЭМ-12). *Световое исследование* выявило резкое увеличение клубочков, их дольчатую архитектуру, слабую мезангиальную и эндокапиллярную гиперклеточность; накопление PAS-позитивного, Jones-негативного, ярко-фуксинофильного при окраске по Массону гомогенного материала, его диффузное глобулярное депонирование – в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочков, фокальное сегментарное депонирование – в субэпителиальном пространстве клубочков; полный (17%) и обширный вторичный сегментарный (43%) гломерулосклероз с выраженными инсудативными изменениями. Эпителий канальцев сохранен. Минимальная степень выраженности тубулоинтерстициального фиброза (10%). Стенки артериол и артерий не изменены. *Оба иммунофлюоресцентных исследования* и на свежемороженых, и на парафиновых срезах не выявили позитивной специфической экспрессии, за исключением очаговой выраженной (+++) экспрессии компонента комплемента C3 в участках инсудативных изменений и вторичного сегментарного гломерулосклероза. *Иммуногистохимическое исследование* показало значительную (+++) экспрессию компонента комплемента C4d в участках инсудативных изменений и вторичного сегментарного гломерулосклероза. Результаты светооптического, иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического исследований позволили исключить группу C3/C4-гломерулопатий и группу гломерулопатий с ИФ-позитивными организованными депозитами, в частности, включающую фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидную гломерулопатию, гломерулонефрит с моноклональными IgG-депозитами, поли- и моноклональный криоглобулинемический гломерулонефрит. До результатов электронно-микроскопического исследования было вынесено предварительное диагностическое заключение, а именно, «диффузная не-иммунокомплексная гломерулопатия с массивными, ИФ-негативными, мезангиальными, субэндо- и субэпителиальными, фуксинофильными

депозитами». Ультроструктурное исследование продемонстрировало сохранную гломерулярную базальную мембрану равномерной толщины (380–400 нм), нормальной электронной плотности с четким наружным контуром, с сохраненными *lamina densa*, *lamina rarae interna et externa*; без нарушения ультроструктуры. Выявлены мезангиальные, субэндо- и субэпителиальные депозиты с высокой электронной плотностью, гомогенно-гранулярной ультроструктуры, характерного «ажурно-кружевного» вида за счет переплетающихся ячеистых просветлений. Отмечается субтотальное (>90%) распластывание отростков висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов). По результатам светооптического, иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований сформулирован следующий гистологический

диагноз: фибронектиновая гломерулопатия с мезангиальными, субэндо- и субэпителиальными депозитами фибронектина; с незначительной мезангиальной и эндочапильярной гиперклеточностью; с полным (17%) и обширным вторичным сегментарным (43%) гломерулосклерозом, незначительным тубулоинтерстициальным фиброзом (10%), без артериоло-артериосклероза.

Ввиду отсутствия зарегистрированных для клинического применения на территории РФ наборов антител к фибронектину, не удалось провести специфическое иммуногистохимическое окрашивание депозитов. Несмотря на это, по совокупности клинической картины и гистологического заключения пациенту был установлен диагноз фибронектиновой гломерулопатии.

За время нахождения в стационаре пациент

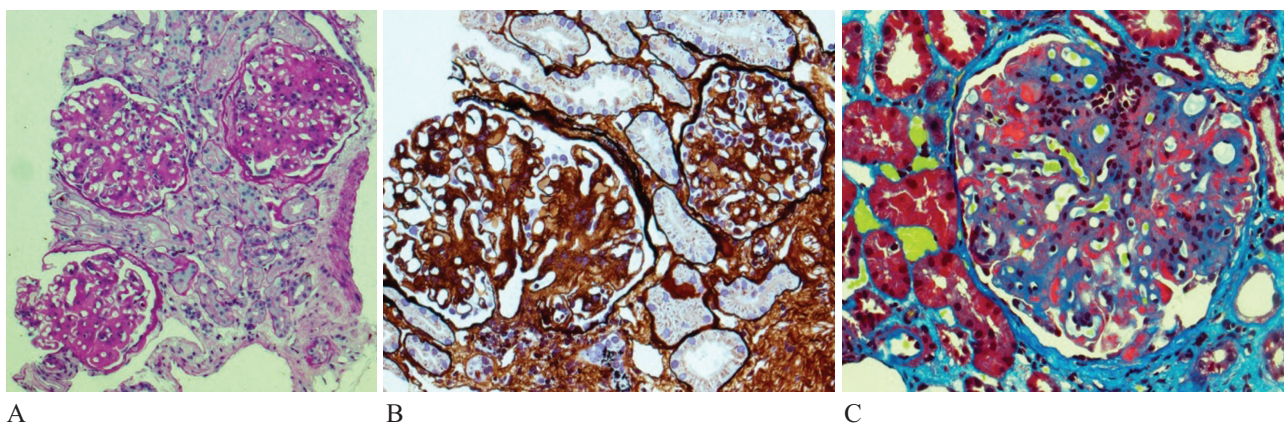


Рисунок 1 (А–С). Световая микроскопия. А – резко увеличенные клубочки с незначительной мезангиальной и эндочапильярной гиперклеточностью, мезангиальным и субэндотелиальным депонированием PAS-позитивного гомогенного материала. Периодический кислот-шаффовый метод окраски; увеличение $\times 100$. В) Мезангиальное, субэндо- и субэпителиальное депонирование Jones-негативного гомогенного материала. Импрегнация солями серебра по Джонсу. С) Мезангиальное, субэндо- и субэпителиальное депонирование ярко-фуксинофильного гомогенного материала. Окраска: А – PAS-реакция; С – трихромом по Массону. Ув.: А – 100; В, С – 200.

Figure 1 (A-C). Light microscopy. A) sharply enlarged glomeruli, with insignificant mesangial and endocapillary hypercellularity, with mesangial and subendothelial deposition of PAS-positive homogeneous material. Periodic acid-Schiff stain; magnification $\times 100$. B) Mesangial, subendo- and subepithelial deposition of Jones-negative homogeneous material. Jones silver stain; magnification $\times 200$. C) Mesangial, subendo- and subepithelial deposition of bright-fuchsinophilic homogeneous material. Masson's trichrome stain; magnification $\times 200$.

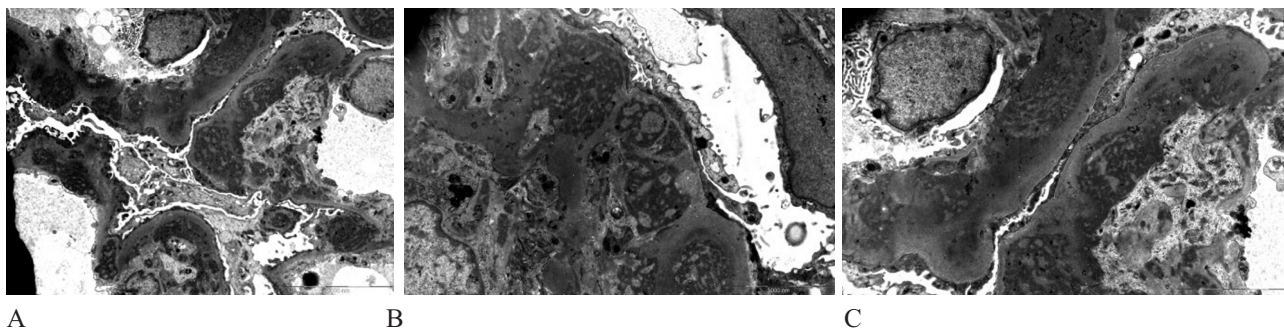


Рисунок 2 (А–С). Трансмиссионная электронная микроскопия. Сохранная гломерулярная базальная мембрана; диффузное распластывание отростков висцеральных эпителиальных клеток; электронно-плотные депозиты «ажурно-кружевного» вида. А – мезангиальные, субэндо- и субэпителиальные депозиты. В – мезангиальные депозиты. С – мезангиальные и субэндотелиальные депозиты. Ув.: А – 5000; В, С – 10 000.

Figure 2 (A-C). Transmission electron microscopy. Preserved glomerular basement membrane; diffuse flattening of the visceral epithelial cells processes; electron-dense deposits of the "lacy" type. A) Mesangial, subendo- and subepithelial deposits; magnification $\times 5'000$. B) Mesangial deposits; magnification $\times 10'000$. C) Mesangial and subendothelial deposits; magnification $\times 10'000$.

получал следующее лечение: пульс-терапия со-лумедролом 1000 мг №3 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 40 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, омега-3 20 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. После получения результатов морфологического исследования терапия глюкокортикоидами была отменена. При этом отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня протеинурии до 4,5 г/сут, нормализации артериального давления. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдением нефролога с рекомендациями проведения генетического исследования. При дистанционном мониторинге на фоне поддерживающей нефропротективной терапии лозартаном 100 мг/сут на период октября 2020 года: мочевого синдром представлен изолированной протеинурией и транзиторной микрогематурией, суточная потеря белка – 2,74 г/сут, умеренная гипоальбуминемия, выделительная функция почек сохранена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фибронектин – это адгезивный, многофункциональный, высокомолекулярный внеклеточный гликопротеин, состоящий из двух одинаковых субъединиц размером 220–250 кДа [13]. Он принимает активное участие в процессах клеточной пролиферации, заживлении ран, фагоцитозе и агрегации тромбоцитов. В организме человека фибронектин представлен двумя основными изоформами [14, 15]. Растворимая плазменная фракция в основном секретируется гепатоцитами. Связываясь с рецепторами на поверхностях клеток, происходит конформация его молекулы из сферической в линейную форму, что способствует взаимодействию с другими молекулами фибронектина и образованию волокон. Нерастворимая клеточная форма в почечных клубочках продуцируется мезангиальными клетками, а в других тканях – главным образом, фибробластами. Фибронектин присутствует в мезангиальном матриксе не только нормальных клубочков. Его повышенную экспрессию можно также обнаружить при волчаночном нефрите и диабетической нефропатии [16, 17].

Впервые ФНГП описана М. Burgin и соавт. в 1980 году [18]. При электронной микроскопии почечного биоптата авторы обнаружили схожие субэндотелиально и мезангиально расположенные фибриллярные структуры у нескольких членов одной семьи с протеинурией и гематурией. В 1995 году Е. Strom и соавт. установили, что данные депозиты имеют высокоплотную организацию с хаотично ориентированными фибриллами шириной 12–16

нм и длиной 120–170 нм. В то же время, при иммуногистохимическом исследовании определялась выраженная экспрессия фибронектина [2]. Данные находки легли в основу современной патоморфологической диагностики ФНГП [11]. К настоящему времени в общей сложности в литературе описано не более 100 клинических случаев этой редкой патологии [1, 3–5]. В нескольких работах была проведена попытка систематизации имеющихся данных, которая позволила выявить некоторые особенности этого заболевания [5, 10]. Несколько чаще ФНГП встречается у мужчин. Возраст больных может колебаться в очень широком диапазоне от 3 до 88 лет [19, 20]. В 76 наблюдениях, обобщенных М. Takii и соавт., протеинурия была наиболее частым симптомом (92%), причем в 35 случаях она достигала нефротического диапазона (>3,5 г/сут) [10]. По данным G. Cheng и соавт. 33% пациентов имеют микрогематурию. Чуть больше чем у половины регистрируется артериальная гипертензия [19]. Степень нарушения функции почек на момент биопсии может быть различной, а время достижения терминальной стадии почечной недостаточности сильно варьирует между индивидами. Тем не менее, ФНГП рассматривается большинством исследователей как медленно прогрессирующее заболевание. Стоит отметить, что степень протеинурии положительно коррелирует с темпами прогрессирования почечной недостаточности [3].

В большинстве описанных случаев ФНГП сообщается о какой-либо наследственной отягощенности. Установлено, что заболевание имеет аутосомно-доминантный паттерн наследования. Три гетерозиготные миссенс-мутации гена *FN1* в локусе 2q32, кодирующего фибронектин, были впервые выявлены Castelletti и соавт. в 2008 году [7]. Н. Ohtsubo и соавт. впоследствии идентифицировали шесть мутаций *FN1* в 12 семьях с ФНГП, из которых пять были новыми [6]. Активное внедрение в клиническую практику методов секвенирования позволило за последние несколько лет выявить еще две ранее не описанные мутации [8, 9].

Механизм клубочкового отложения фибронектина изучен недостаточно. Наиболее вероятной гипотезой является дефектный клиренс металлопротеиназ и аномальная конформация плазменного фибронектина, который депонируется в тканях и встраивается в фибриллярный матрикс [2]. Модифицируя конформацию фибрилл, мутации в гене *FN1* также могут приводить к дисбалансу его изоформ, что позволяет инкорпорировать плазменный фибронектин в клубочковый нефибриллярный матрикс [7]. Кроме того, фибронектин, продуци-

руемый в мезангии, также может частично вносить свой вклад в формирование депозитов. Аномальный фибриллогенез, в свою очередь, дезорганизует нормальную архитектуру подоцитарного барьера с потерей его зарядо- и размероселективности [9].

Стоит отметить, что среди всех пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ФНГП, которым проводилось генетическое тестирование, мутации в гене *FNI* были выявлены лишь в 40 % случаев [6–8]. Эту теорию частично подтверждают данные M. Takii и соавт., в работе которых 18 из 75 больных (24 %) не имели явного семейного анамнеза заболеваний почек [10]. Эти факты дают основания полагать, что у значительной части больных подобные генетические аномалии могут возникать *de novo*. Кроме того, даже в случаях явной наследственной отягощенности клинические симптомы заболевания могут сильно варьировать не только в пределах различных вариантов мутаций, но и также в одной родословной. Н. Ohtsubo и соавт. отмечали, что некоторые пациенты с мутацией *FNI* вообще не имели никаких симптомов, таким образом, предполагая, что генетическая аномалия не обязательно вызывает фенотипическую [6]. Учитывая такую гетерогенность, генетическое тестирование является оправданным не только с точки зрения уточнения наличия мутаций у конкретного индивида, но и с позиции выявления патологии у бессимптомных членов семьи, которые могут быть подвержены риску развития заболевания в более позднем возрасте.

Гистологически ФНГП на светооптическом уровне характеризуется увеличенными клубочками с дольчатой архитектурой и минимальной гиперклеточностью, мезангиальным расширением и облитерацией капиллярных петель вследствие накопления ацеллюлярного PAS-позитивного, Jones-негативного материала.

Окраска Конго красным отрицательная. При нарушении выделительной функции почек могут встречаться фиброзные тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения. Иммунофлюоресценция обычно отрицательная, за исключением случаев неспецифического окрашивания иммуноглобулинов, фибриногена и компонентов комплемента. Использование анти-FN антител является одним из общепринятых методов диагностики ФНГП. Электронная микроскопия демонстрирует массивные мезангиальные и субэндотелиальные электронно-плотные депозиты, преимущественно, аморфные, с формированием ажурного рисунка за счет очаговых скоплений филаментов 10–16 нм в диаметре, определяемых при очень больших увеличениях [11].

Окончательный патологический диагноз ФНГП также может быть поставлен при использовании жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией путем выявления повышенной экспрессии фибронектина в пораженных клубочках [21].

Дифференциальную диагностику следует проводить с иммунокомплекс-ассоциированными мембранопролиферативными гломерулонефритами, при которых также нередко встречается дольчатое строение клубочков со специфическим иммунофлюоресцентным окрашиванием депозитов. Далеко зашедшая диабетическая нефропатия отличается наличием характерных узелков Киммельстиля–Вильсона с утолщенными базальными мембранами клубочков без иммунокомплексных депозитов [11]. Фибриллярный паттерн в клубочковом компартменте требует исключения амилоидоза, фибриллярной гломерулопатии и иммунотактоидного гломерулонефрита. Коллагенфибротическая гломерулопатия, также известная как коллагеновая гломерулопатия III типа, является редким расстройством, которое характеризуется массивным накоплением атипичных коллагеновых фибрилл в мезангии и субэндотелиальном пространстве. Широкий дифференциальный диагноз проводится путем использования гистохимических общих и селективных окрасок, представленных в таблице, и обязательных иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и ультраструктурного методов исследования [22].

Эффективных методов лечения ФНГП к настоящему времени не разработано. Учитывая неиммунный патогенез заболевания, глюкокортикоидная и иммуносупрессивная терапия у таких больных является неоправданной [23]. При ранней диагностике улучшение клинического статуса и прогноза может быть частично достигнуто хотя бы путем оптимизации контроля артериального давления и уровня протеинурии при использовании блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [12]. Риск рецидивирования ФНГП в почечном трансплантате остается неопределенным в связи с редкой встречаемостью патологии. К настоящему времени сообщено всего о двух подобных случаях [24, 25].

В представленном нами наблюдении клиническая картина в виде протеинурии нефротического уровня, микрогематурии и артериальной гипертензии в совокупности с данными гистологического исследования, представленными ИФ-негативными, мезангиальными, субэндо- и субэпителиальными фуксинофильными депозитами с высокой электронной плотностью, гомогенно-

Таблица / Table

Особенности светооптической и ультраструктурной картины при патологиях, сопровождающихся депонированием массивных фибриллярных отложений.**Адаптировано из S.Mandal и соавт. [21]****Light microscopy and ultrastructural features in glomerulopathy accompanied by massive fibrillary deposition. Adapted from S.Mandal et al. [21]**

Патология/гистологические характеристики	Амилоидоз	Фибриллярная гломерулопатия	Иммунотактоидная гломерулопатия	Фибронектиновая гломерулопатия	Коллагенофиброзная гломерулопатия
Толщина фибрилл	8 нм	16–24 нм	30–50 нм	12–16 нм	45–60 нм
Ориентация фибрилл	Произвольная	Параллельная	Параллельная	Произвольная	Произвольная
Конго красный	Положительно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
Трихром по Массону	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Положительно	Отрицательно
ШИК-реакция	Отрицательно	Положительно+++	Положительно+++	Положительно++	Отрицательно
Импregnации солями серебра по Джонсу	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно

гранулярной ультраструктуры, с высокой вероятностью предполагает наличие у пациента ФНГП. Отсутствие наследственной отягощенности свидетельствует о спорадическом характере возникновения патологии. Триггером, вероятнее всего, послужила перенесенная накануне инфекция верхних дыхательных путей. Проведение генетического тестирования, а также иммуногистохимического окрашивания депозитов с помощью анти-FN антител, несомненно, были бы ценным диагностическим дополнением. Дистанционное наблюдение за пациентом на протяжении 21 мес показало снижение уровня протеинурии на фоне монотерапии лозартаном с 11,1 до 2,74 г/сут, отсутствие нарушений выделительной функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гломерулярные заболевания составляют почти четверть (22%) этиологически определенных случаев терминальной почечной недостаточности у детей, что сопоставимо с долей неустановленных причин (21%). С возрастом эти показатели увеличиваются, варьируя от 11% в возрасте от 0 до 4 лет до 27% в возрастной группе 18–21 год. У взрослых, как и у детей, значительная доля гломерулопатий также остается этиологически неизвестной или неправильно классифицированной. Современные методы морфологической диагностики, а также последние геномные достижения в этой области могут и должны быть использованы для верификации диагноза, выбора метода лечения, минимизации токсичности проводимой терапии, информирования о прогнозе и риске посттрансплантационного рецидива или семейного заболевания. Особенно актуальным это является для редко встречающихся патологий, таких как ФНГП. В нашем случае должная клиническая настороженность морфолога позволила не только своевременно поставить пра-

вильный диагноз, но и отказаться от длительной потенциально неэффективной терапии кортикостероидами. Нельзя не отметить, что продолжает оставаться серьезной проблемой доступность генетического тестирования наследственных заболеваний. Многие морфологические лаборатории все еще не имеют возможности проведения электронно-микроскопического исследования. На территории РФ не регистрируются многие, широко используемые за рубежом и подтвердившие свою эффективность реагенты специфических антител для иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического анализа. Представленный случай наглядно демонстрирует, что за типичными для нефролога симптомами может скрываться очень редкая наследственная патология, диагностика которой требует комплекса самых современных методов обследования.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCES**

1. Strøm E, Banfi G, Krapf R et al. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin deposits: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int* 1995;48(1):163–170. doi:10.1038/ki.1995.280
2. Петросян ЭК, Пушкарева ЕВ, Кушнир БЛ, Повилайти-те ПЕ, Шумилов ПВ. Лобулярная гломерулопатия: всегда ли мембранопротрофиеративный гломерулонефрит? *Нефрология и диализ* 2018; 20(3):262–329. doi: 10.28996/2618-9801-2018-3-324-328
3. Petrosyan EK, Pushkareva EV, Kushnir BL, Povilaityte PE, Shumilov PV. Lobular glomerulopathy: is it always membranoproliferative glomerulonephritis? *Nephrology and dialysis* 2018;20(3):262–329. doi: 10.28996/2618-9801-2018-3-324-328
4. Zhang T, Zhang W, Zuo K, Cheng Z. Clinicopathologic Features and Outcomes in Fibronectin Glomerulopathy: A Case Series of 19 Patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:439. doi:10.3389/fmed.2020.00439
5. Ishimoto I, Sohara E, Ito E et al. Fibronectin glomerulopathy. *Clin Kidney J* 2013;6(5):513–515. doi:10.1093/ckj/sft097
6. Wang T, Bw H. Fibronectin glomerulopathy: A case report and literature review. *Nefrologia* 2021;41(1):74–76. doi: 10.1016/j.nefro.2020.01.004
7. Ohtsubo H, Okada T, Nozu K et al. Identification of muta-

tions in FN1 leading to glomerulopathy with fibronectin deposits. *Pediatr Nephrol* 2016;31(9):1459–1467. doi: 10.1007/s00467-016-3368-7

7. Castelletti F, Donadelli R, Banterla F et al. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(7):2538–2543. doi: 10.1073/pnas.0707730105

8. Aslam N, Singh A, Cortese C, Riegert-Johnson D. A novel variant in FN1 in a family with fibronectin glomerulopathy. *Hum Genome Var* 2019;6:11. doi: 10.1038/s41439-019-0042-1

9. Dos Reis Monteiro M, Custódio F, de Menezes Neves P et al. A novel single amino acid deletion impairs fibronectin function and causes familial glomerulopathy with fibronectin deposits: case report of a family. *BMC Nephrol* 2019;20(1):322. doi:10.1186/s12882-019-1507-7

10. Takii M, Suehiro T, Shima A et al. Fibronectin glomerulopathy complicated with persistent cloaca and congenital esophageal atresia: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2017;18(1):288. doi:10.1186/s12882-017-0704-5

11. Lusco M, Chen Y, Cheng H et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Fibronectin Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2017;70(5):e21–e22. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.001

12. Nadamuni M, Piras R, Mazbar S et al. Fibronectin glomerulopathy: an unusual cause of adult-onset nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):839–842. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.029

13. Lutay N, Brazaluk N, Peleshenco A, Shevtsova A. General organization of fibronectins and their role in norm and pathology. *Biopolymers and Cell* 2004;20:402–409. doi:10.7124/bc.0006C2

14. Pankov R, Yamada K. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 2002;115(20):3861–3863. doi:10.1242/jcs.00059

15. Magnusson M, Mosher D. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1363–1370. doi: 10.1161/01.atv.18.9.1363

16. Schwarzbauer J, DeSimone D. Fibronectins, their fibrillogenesis, and in vivo functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3(7):a005041. doi: 10.1101/cshperspect.a005041

17. Mao Y, Schwarzbauer J. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol* 2005;24(6):389–399. doi:10.1016/j.matbio.2005.06.008

18. Bürgin M, Hofmann E, Reutter F et al. Familial glomerulopathy with giant fibrillar deposits. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980;388(3):313–326. doi: 10.1007/BF00430861

19. Cheng G, Wang Z, Yuan W et al. Fibronectin glomerulopathy in a 88 year-old male with acute kidney injury on chronic kidney disease: A case report and a review of the literature. *Nefrologia* 2017;37:93–96. doi: 10.1016/j.nefro.2016.09.015

20. Niimi K, Tsuru N, Uesugi N, Takebayashi S. Fibronectin glomerulopathy with nephrotic syndrome in a 3-year-old male. *Pediatr Nephrol* 2002;17(5):363–366. doi:10.1007/s00467-002-0833-2

21. Satoskar A, Shapiro J, Bott C et al. Characterization of glomerular diseases using proteomic analysis of laser capture microdissected glomeruli. *Mod Pathol* 2012;25(5):709–721. doi: 10.1038/modpathol.2011.205

22. Mandal S, Shrivastava S, Piras R, Gowrishankar S. Fibronectin glomerulopathy – A sporadic case with unusual clinical manifestation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(6):1416–1420. doi:10.4103/1319-2442.220860

23. Yong J, Killingsworth M, Spicer S, Wu X. Fibronectin non-amyloid glomerulopathy. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;3(2):210–216. PMID: 20126589

24. Otsuka Y, Takeda A, Horike K et al. A recurrent fibronectin glomerulopathy in a renal transplant patient: a case report. *Clin Transplant* 2012;24:58–63. doi:10.1111/j.1399-0012.2012.01644

25. Gemperle O, Neuweiler J, Reutter F et al. Familial glomerulopathy with giant fibrillar (fibronectin-positive) deposits: 15-year follow-up in a large kindred. *Am J Kidney Dis* 1996;28:668–675. doi:10.1016/S0272-6386(96)90247-4

Сведения об авторах:

Щербаков Евгений Вячеславович

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ.

РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

Воробьева Ольга Алексеевна, канд. мед. наук

192283, Россия, Санкт-Петербург, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2. Тел.: +7 (812) 2440250; E-mail: olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Бельских Андрей Николаевич, чл.-кор. РАН

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru

Мануилов Андрей Сергеевич

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

About the authors:

Evgeniy V. Scherbakov

Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

Olga A. Vorobyeva, PhD

National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko Dundich Str, Build 2, Saint Petersburg 192283, Russian Federation. Phone: +7 (812) 244-02-50; E-mail: olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD

Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Andrei N. Belskykh, professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences.

Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru

Andrei S. Manuilov

Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

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

Статья поступила в редакцию 15.11.2021;
одобрена после рецензирования 20.01.2022;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 15.11.2021;
approved after reviewing 20.01.2022;
accepted for publication 01.02.2022.