

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, 2018

УДК УДК 616.611-002 +616.61-008.6 (471)

Для цитирования: Добронравов ВА, Смирнов АВ. Этиология и клиничко-морфологическая презентация мембранопролиферативного гломерулонефрита в российской популяции. Нефрология 2018; 22 (4): 9–17

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-9-17

For citation: Dobronravov VA, Smirnov AV. Etiology and clinico-morphological presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 9–17 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-9-17

*В.А. Добронравов**, *А.В. Смирнов*

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov

ETIOLOGY AND CLINICO-MORPHOLOGICAL PRESENTATION OF MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN RUSSIAN POPULATION

Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Анализ этиологических факторов и клиничко-морфологических проявлений синдрома мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективный анализ случаев МПГН, выявленных в период 2000–2017 гг. в контексте этиологии, основной клинической симптоматики и гистологических изменений [по данным светооптической и электронной микроскопии, иммунофлюоресцентного исследования депозитов иммуноглобулинов (Ig) и С3-фракции комплемента (С3)]. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включено 214 случаев МПГН. Средний возраст пациентов – 44±16 лет. Нефротический синдром выявлен у 72% больных; в 58,4% случаев рСКФ была <60 мл/мин/1,73 м². Распространенность случаев МПГН среди морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 9,3%. Идиопатический (иМПГН) выявлен в 30,4% случаев, вторичный МПГН (вМПГН) – в 69,6% (аутоиммунные заболевания – 34,1%, инфекционные – 16,4%, моноклональные гаммапатии – 9,3%, комплемент-опосредованные повреждения – 9,8%). Ig+С3+МПГН чаще выявляли на фоне аутоиммунных заболеваний и инфекций, вместе с тем, 26,6% таких случаев остались «идиопатическими». В большинстве случаев Ig–С3+МПГН был установлен диагноз С3-гломерулопатии или тромботической микроангиопатии. Этиология Ig–С3-/Ig+С3–МПГН была гетерогенна. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Синдром МПГН представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой. Целенаправленная клиничко-морфологическая диагностика позволяет идентифицировать причину МПГН в большинстве случаев, что является основой для выбора адекватного лечения и улучшения исходов. Дальнейшее совершенствование диагностических и классификационных подходов при иМПГН зависит от прогресса в понимании молекулярных механизмов этиопатогенеза болезни.

Ключевые слова: мембранопролиферативный гломерулонефрит, этиология, морфология, иммуноморфология, клиника

ABSTRACT

THE AIM. Analysis of etiology, clinical and morphological manifestations, of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). **PATIENTS AND METHODS.** Retrospective analysis focused on etiology, clinical presentation, light and electron microscopy, immunoglobulins (Ig) and C3 complement component (C3) deposits was done in the cohort of MPGN cases identified in the period 2000-2017. **RESULTS.** Two hundred and fourteen cases of MPGN were included in the study (mean age of 44 ± 16 years). Most patients had nephrotic syndrome and significant hematuria. In 58.4% of cases, eGFR was <60 mL/min/1.73 m², and every fifth patient had CKD stages 4 or 5. The prevalence of MPGN among all biopsy-confirmed glomerulopathies was 9.3%. Idiopathic MPGN (iMPGN) was diagnosed in 30.4% of cases, while the proportion of iMPGN cases significantly reduced along the study period. Secondary MPGN (sMPGN) was identified in 69.6% of cases (autoimmune diseases – 34.1%, infectious diseases – 16.4%, monoclonal gammopathies – 9.3%, complement-mediated damage – 9.8%). Ig+C3+MPGN was mainly associated with autoimmune diseases and infections, however 26,6% of such cases remained “idiopathic”. C3-glomerulopathy

*Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, корпус 54. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru, тел/факс: +7(812)338-69-16, ORCID 0000-0002-7179-5520

or thrombotic microangiopathy were most often causes of Ig-C3+MPGN. Ig-C3-/Ig+C3-MPGN had heterogeneous etiology. **CONCLUSION.** MPGN is a severe variant of glomerular damage with a heterogeneous etiological structure. Targeted routine clinical and morphological diagnostics of MPGN allows identifying the cause of the disease in most cases. This approach is reliable for the adequate treatment choice and improvement of outcomes in sMPGN. Further improvement in diagnostic and classification approaches in idiopathic MPGN relies on progress in understanding of molecular etiopathogenesis of the disease.

Keywords: membranoproliferative glomerulonephritis, etiology, morphology, immunomorphology, clinical manifestations, complete remissions, partial remissions, therapy, prognosis, survival

ВВЕДЕНИЕ

Мембранопротеративный гломерулонефрит (МПГН) – синдром, объединяющий группу гломерулопатий, различающихся по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям клубочков [1, 2]. Значительное продвижение в понимании этиологических факторов и патогенеза МПГН в течение последней декады позволяет рассматривать данный морфологический паттерн как проявление разных процессов, которые приводят к воспалительной реакции, индуцированной депозицией иммунных комплексов и/или комплемента в клубочках [1]. В рамках такого подхода выделяют вторичные варианты и идиопатический вариант МПГН (с неустановленной или неизвестной этиологией) [1–4]. Мы не нашли современных оригинальных исследований, касающихся МПГН в российской популяции. Анализ распространенности, этиологии, клинических и морфологических проявлений болезни среди госпитальных случаев с впервые установленным диагнозом МПГН стали целями настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В ретроспективное исследование были включены случаи с впервые установленным диагнозом МПГН в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.09.2000 г. по 01.10.2017 г.

Демографические и клинические данные

При первичной клинико-морфологической диагностики МПГН регистрировали следующие показатели: пол, возраст, суточная потеря белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, наличие нефротического синдрома (НС), креатинин сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [5], систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). НС определяли при СПБ >3,5 г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови <30 г/л. Проводили стандартное клиническое обследование для выявления возможных этиологических факторов МПГН

(табл. 1), на основании которого выделяли вторичный МПГН (вМПГН) и идиопатический (недифференцированный) МПГН (иМПГН).

Морфологические данные

Анализировали данные светооптического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований. Для световой микроскопии применяли стандартные методики окрашивания [2], а распространенность гистоло-

Таблица 1

Структура основных причин МПГН (n=214)

Этиологическая группа	n	%
Аутоиммунные, всего	73	34,1
<i>Системная красная волчанка</i>		15,3
<i>IgA-ассоциированные гломерулопатия/вакулит</i>		12,6
<i>Другие аутоиммунные болезни/вакулиты</i>		6,2
Инфекционные, всего	35	16,4
<i>НСV</i>		13,1
<i>Другие</i>		3,3
Моноклональные гаммапатии, всего	20	9,3
<i>Плазмноклеточные дискразии</i>		8,4
<i>B-клеточные лимфомы</i>		0,9
ТМА/С3-гломерулопатии, всего	21	9,8
<i>С3-гломерулопатии</i>		7,5
<i>ТМА</i>		2,3
Недифференцированный/«идиопатический» МПГН	66	30,4
Всего	214	100

Примечание. НCV – вирус гепатита С; ТМА – тромботические микроангиопатии.

Table 1

Main causes of MPGN (n=214)

Groups by MPGN etiology	n	%
Autoimmune, all	73	34,1
<i>Systemic lupus</i>		15,3
<i>IgA-associated nephropathy/vasculitis</i>		12,6
<i>Other autoimmune diseases/vasculitides</i>		6,2
Infections, all	35	16,4
<i>HCV</i>		13,1
<i>Others</i>		3,3
Monoclonal gammopathies, all	20	9,3
<i>Plasma cell dyscrasias</i>		8,4
<i>B-cell lymphomas</i>		0,9
ТМА/С3-glomerulopathy, all	21	9,8
<i>С3- glomerulopathy</i>		7,5
<i>ТМА</i>		2,3
Nondifferentiated/«idiopathic»	66	30,4
In total	214	100

HCV – hepatitis C virus, TMA – thrombotic microangiopathy, MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis

гических изменений различных структур в пределах площади биоптата почки оценивали количественно (глобальный и сегментарный склероз клубочков) или полуколичественно, в баллах (0 баллов <5%; 1 балл – 6–25%; 2 балла 26–50%; 3 балла – >50%). При иммунофлюоресцентной микроскопии также полуколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных депозитов иммуноглобулинов (Ig) G, M, A (IgG, IgA, IgM соответственно) и C1q- и C3-компонентов комплемента (C1q и C3 соответственно). Трансмиссионную электронную микроскопию (ЭМ) использовали для определения локализации депозитов в пределах гломерулярных структур (морфологические исследования выполнены канд. мед. наук В.Г. Сиповским, И.К. Клеминой).

В зависимости от характера депозитов иммуноглобулинов и C3 выделяли иммуноморфологические варианты МПГН: Ig-позитивный/C3-позитивный (Ig+C3+МПГН), Ig-негативный/C3-позитивный (Ig–C3+МПГН) и C3-негативный (Ig±C3–МПГН). Последний вариант включал случаи с отсутствием (Ig–C3–МПГН) или наличием депозитов Ig в структурах клубочка (Ig+C3–МПГН) [1, 4].

Статистический анализ

Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), средние величины и их стандартные отклонения (\pm SD), медианы и интерквартильный размах (IQR, 25%; 75%). Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи Т-критерия Стьюдента, U-теста Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона и дисперсионного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность и этиологические факторы МПГН

В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии было выполнено 2483 первичных биопсий нативных почек по различным показаниям. Из них признаки первичных или вторичных гломерулопатий были выявлены в 2312 случаях. Диагноз МПГН установлен у 214 пациентов, а распространенность всех случаев МПГН среди всех индикационных биопсий и морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 8,6 и 9,3% соответственно.

Этиология МПГН определена в 69,2% случаев ($n=148$). Аутоиммунные заболевания были

наиболее частой причиной развития вМПГН. Среди них большинство случаев представлено СКВ и IgA-ассоциированным МПГН. Последний, как правило, сочетался с признаками моноорганными или системного васкулита. Наиболее частым этиологическим фактором инфекционно-опосредованного МПГН был вирус гепатита С, а отдельные случаи были представлены HBV-инфекцией ($n=3$), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ, $n=1$), хроническими бактериальными инфекциями ($n=3$). Моноклональные гаммапатии (МГ) в рамках плазмоклеточных дискразий или В-клеточных лимфом, а также тромботические микроангиопатии (ТМА) и C3-гломерулопатии (C3–ГП) как причины МПГН были более редкими находками (см. табл. 1).

Почти в трети случаев определенный этиологический фактор не был установлен, и МПГН классифицирован как идиопатический (см. табл.1). В течение анализируемого исторического периода доля наблюдаемых случаев иМПГН имела явную тенденцию к уменьшению в пределах 12-месячных интервалов до 2008 г. и в 2009–2017 гг. варьировала от 0 до 25% (рисунок).

Клиническая презентация на момент верификации диагноза

Соотношение лиц мужского и женского пола было одинаковым. Средний возраст пациентов составил 44 ± 16 лет. Большинство пациентов имели развернутый НС, а также существенную гематурию и дисфункцию почек. В 58,4% случаев рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м², а каждый пятый пациент имел ХБП 4–5 стадий. Артериальную гипертензию выявляли в 72% случаев (табл. 2).

Морфология

Основные светооптические изменения в гломерулах были представлены диффузным или локальным утолщением гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) с фуксинофильными депозитами субэндо-, субэпителиальной или интрамембранозной локализации, пролиферацией мезангия и(или) эндотелия капилляров клубочка, увеличением объема матрикса. В каждом четвертом случае выявляли признаки фокально-сегментарного некроза капиллярных петель клубочка с формированием клеточных, фиброзных или смешанных полулуний. Часто выявляли глобальный и сегментарный гломерулосклероз, фибропластические изменения стенок сосудов, канальцев и интерстиция. Интерстициальное воспаление различной выраженности также было характерной находкой (табл. 3).

При *ультраструктурном анализе*, который был выполнен у 71 пациента, электронно-плотные

Таблица 2

Основные клинические параметры на момент верификации диагноза (общая группа, n=214)

Показатель	Значение
Возраст, годы	44±16
Пол мужской, %	48,2
СПБ, г	5,72 (2,80; 10,80)
Альбумин сыворотки, г/л	27,5 (22,3; 32,9)
Нефротический синдром, %	71,9
Креатинин, ммоль/л	0,126 (0,094; 0,185)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	52 (33;80)
Стадии ХБП 1/2/3/4/5, %	21,0/20,6/36,4/15,3/6,7
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	10 (2;20)
Систолическое АД, мм рт. ст.	145 (130;170)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (80;100)

Примечание. СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление.

Table 2

Clinical data at the time of biopsy (n=214)

Parameters	Value
Age, years	44±16
Male gender, %	48,2
Proteinuria, g/24h	5,72 (2,80; 10,80)
Serum albumin, g/l	27,5 (22,3; 32,9)
Nephrotic syndrome, %	71,9
Serum creatinine, mmol/l	0,126 (0,094; 0,185)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	52 (33;80)
CKD stages 1/2/3/4/5, %	21,0/20,6/36,4/15,3/6,7
Hematuria, cell/hpf	10 (2;20)
Systolic arterial blood pressure, mm Hg	145 (130;170)
Diastolic arterial blood pressure, mm Hg	90 (80;100)

eGFR – estimated glomerular filtration rate, CKD – chronic kidney disease.

ными заболеваниями и инфекциями. Другие причины были существенно более редкими, а доля иМПГН составила около 1/3 случаев. Диагноз С3-ГП или комплемент-опосредованной ТМА был установлен в большинстве случаев Ig–С3+МПГН. Более чем у четверти больных данный иммуноморфологический вариант МПГН был связан с МГ или аутоиммунными процессами, а случаи иМПГН в этой группе отсутствовали. Этиология С3-негативных вариантов МПГН была более гетерогенной (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В публикации обобщены данные анализа случаев МПГН в рамках одноцентрового ретроспективного исследования. Вместе с тем, клиника НИИ не-

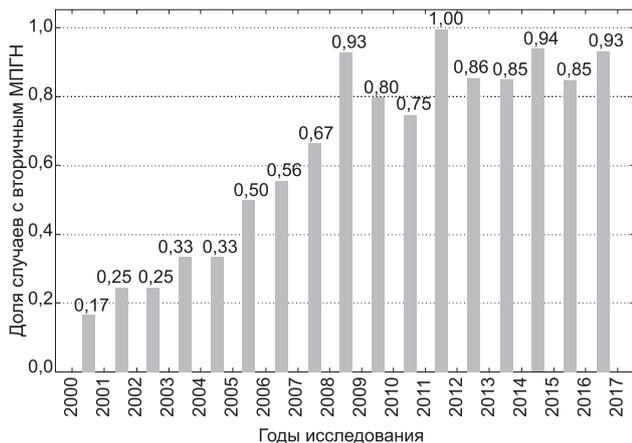


Рисунок. Доля случаев с МПГН установленной этиологии по 12-месячным временным периодам исследования.

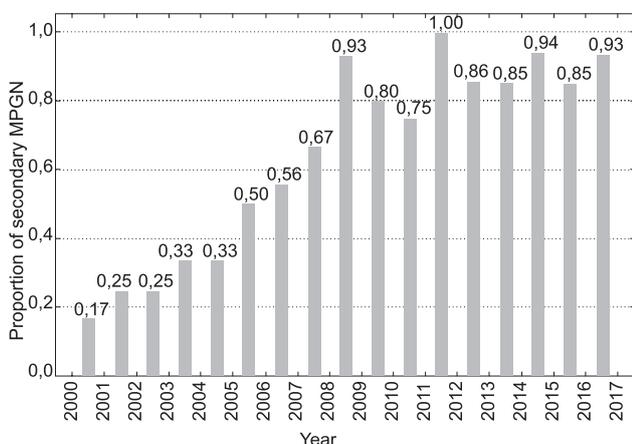


Figure 1. Annual proportion of MPGN cases with known etiology throughout the study period.

депозиты в той или иной степени выраженности в различных сочетаниях находили в пределах ГБМ, а также в мезангии (см. табл. 3).

Для анализа иммуноморфологических вариантов МПГН был пригоден 171 случай. Ig+C3+МПГН, ассоциируемый с доминирующим иммунокомплексным повреждением клубочков, был наиболее частым вариантом (75% случаев). Значительно реже находили случаи повреждения клубочков с изолированными или доминирующими депозитами С3–Ig–С3+МПГН (12,2%), а также случаи Ig±С3–МПГН (Ig–С3–МПГН или Ig+C3–МПГН, 12,8% случаев всего). В последних иммуноморфологических вариантах МПГН роль иммунных комплексов и комплемента в повреждении клубочков не очевидна. Вместе с тем, в части этих случаев при ультраструктурном анализе также выявляли электронно-плотные депозиты в стенке гломерулярных капилляров или мезангии, которые были характерной находкой при Ig+C3+МПГН и Ig–С3+МПГН (табл. 4).

Ig+C3+МПГН был чаще связан с аутоиммун-

Таблица 3

Светооптические и ультраструктурные изменения при МПГН (общая группа, n=214)

Показатель	Выраженность, медиана (IQR)	Частота выявления ^a , %
Глобальный склероз клубочков, %	13 (3;27)	75,2
Сегментарный склероз клубочков, %	0 (0;9)	37,0
Пролиферация мезангия, баллы	2 (1;2)	86,3
Пролиферация эндотелия, баллы	1 (0;1)	56,2
Мезангиальный матрикс, баллы	2 (2;3)	91,5
Полулуния (все типы), %	0 (0;3)	25,7
Увеличение клубочков, баллы	1 (0;1)	66,0
Тубулярная атрофия, баллы	1 (0;2)	66,0
Фиброз интерстиция, баллы	1 (0;2)	67,3
Отек интерстиция, баллы	0 (0;1)	35,4
Лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, баллы	1 (0;1)	54,8
Гиалиноз артериол, баллы	0 (0;1)	15,7
Тромбоз сосудов клубочка, баллы	0 (0;1)	15,0
Тромбоз перитубулярных сосудов, баллы	0 (0;1)	9,2
Эластофиброз, баллы	1 (0;2)	65,4
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0;1)	56,5
Субэндотелиальные фуксинофильные депозиты, баллы	1 (0;2)	27,1
Субэпителиальные депозиты, баллы	0 (0;2)	26,0
Интрамембранные депозиты, баллы	1 (0;2)	35,0
Мезангиальные депозиты, баллы	1 (0;2)	57,3
Субэндотелиальные депозиты, баллы ^б	1 (0;2)	70,4
Субэпителиальные депозиты, баллы ^б	0 (0;2)	48,9
Интрамембранные депозиты, баллы ^б	1 (0;2)	60,6
Мезангиальные депозиты, баллы ^б	1 (0;2)	56,3

Примечание. ^a – случаи с выраженностью признака >0; ^б – по данным электронной микроскопии (n=71); IQR – интерквартильный диапазон.

Таблица 4

Локализация и частота выявления электронно-плотных депозитов при ультраструктурном анализе в зависимости от иммуноморфологического варианта МПГН (n=71)

Депозиты	Ig±C3-МПГН		Ig+C3+ МПГН (n=48)	Ig-C3+ МПГН (n=10)
	Ig-C3- (n=4)	Ig+C3- (n=8)		
Субэндотелиальные, %	25	12,5	52	60
Субэпителиальные, %	25	25	81	70
Интрамембранные, %	50	50	56	90
Мезангиальные, %	0	50	63	50

Примечание. Ig – иммуноглобулин(ы); C3 – C3-компонент комплемента; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Table 3

Kidney histology and ultrastructural data (n=214)

	Median value (IQR)	Frequency ^a , %
Global glomerulosclerosis, %	13 (3;27)	75,2
Segmental glomerulosclerosis, %	0 (0;9)	37,0
Mesangial proliferation, score	2 (1;2)	86,3
Endocapillary proliferation, score	1 (0;1)	56,2
Mesangial matrix enlargement, score	2 (2;3)	91,5
Crescents (all types), %	0 (0;3)	25,7
Glomerular enlargement, score	1 (0;1)	66,0
Tubular atrophy, score	1 (0;2)	66,0
Interstitial fibrosis, score	1 (0;2)	67,3
Interstitial edema, score	0 (0;1)	35,4
Interstitial inflammation, score	1 (0;1)	54,8
Arteriolar hyalynosis, score	0 (0;1)	15,7
Glomerular capillary thrombosis, score	0 (0;1)	15,0
Peritubular capillary thrombosis, score	0 (0;1)	9,2
Elastofibrosis, score	1 (0;2)	65,4
Perivascular sclerosis, score	1 (0;1)	56,5
Sub-endothelial fucsinophilic deposits, score	1 (0;2)	27,1
Sub-epithelial fucsinophilic deposits, score	0 (0;2)	26,0
Intramembranous fucsinophilic deposits, score	1 (0;2)	35,0
Mesangial deposits, score	1 (0;2)	57,3
Sub-endothelial deposits, score	1 (0;2)	70,4
Sub-epithelial deposits, score ^b	0 (0;2)	48,9
Intramembranous deposits, score ^b	1 (0;2)	60,6
Mesangial deposits, score ^b	1 (0;2)	56,3

Notes. ^a – percentage of cases with score >0, ^b – electron transmission microscopy data (n=71); IQR – interquartile range.

Table 4

Distribution of glomerular electron dense deposits in various immunomorphological types of MPGN (n=71)

Deposits type	Ig±C3- MPGN		Ig+C3+ MPGN (n=48)	Ig-C3+ MPGN (n=10)
	Ig-C3- (n=4)	Ig+C3- (n=8)		
Sub-endothelial, %	25	12,5	52	60
Sub-epithelial, %	25	25	81	70
Intramembranous, %	50	50	56	90
Mesangial, %	0	50	63	50

Notes: Ig – immunoglobulins; C3 – C3 complement component; MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis

Таблица 5

Структура этиологических факторов при разных иммуноморфологических вариантах МПГН (n=171)

Этиологическая группа	Ig-C3- (n=8)	Ig+C3- (n=14)	Ig+C3+ (n=128)	Ig-C3+ (n=21)
Аутоиммунные заболевания, %	50	21,5	44,5	19,1
Инфекции, %	0	35,7	15,6	0
Моноклональные гаммапатии, %	25	28,6	7,0	9,5
ТМА/С3-ГП, %	25	7,1	6,3	71,4
иМПГН, %	0	7,1	26,6	0

Примечание. ТМА/С3-ГП – тромботические микроангиопатии/ С3-гломерулопатии; Ig – иммуноглобулин(ы); С3 – С3-компонент комплемента; иМПГН – идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Table 5

Etiology and immunomorphological types of MPGN (n=171)

Etiology group	Ig-C3- (n=8)	Ig+C3-(n=14)	Ig+C3+ (n=128)	Ig-C3+ (n=21)
Autoimmune diseases, %	50	21,5	44,5	19,1
Infections, %	0	35,7	15,6	0
Monoclonal gammopathies, %	25	28,6	7,0	9,5
TMA/C3-glomerulopathy, %	25	7,1	6,3	71,4
Idiopathic MPGN, %	0	7,1	26,6	0

TMA – thrombotic microangiopathy; Ig – immunoglobulins; C3 – C3 complement component

фрологии является одним из наиболее крупных федеральных центров с большим потоком пациентов и широкой географией госпитальных случаев. В этой связи полученные данные можно считать вполне репрезентативными для отечественной популяции.

Показано, что для МПГН характерны признаки активно текущего повреждения и фибропластических изменений в клубочках и в других компартаментах органа – сосудах, канальцах и интерстиции. Очевидно, эти альтерации органа определяют высокую частоту дисфункции почек и НС на момент постановки диагноза. Представленные сведения о распространенности МПГН, в целом, соответствуют современным данным из других географических регионов [6–8] и указывают на этот вариант поражения клубочков как на стандартную проблему в отечественной нефрологической практике.

Этиологические факторы болезни многообразны, что делает очевидным необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики в каждом случае МПГН [1, 4]. Наиболее частыми причинами вторичного МПГН были аутоиммунные болезни, главным образом, СКВ и IgA-опосредованные поражения почек. Морфология МПГН в рамках СКВ может быть следствием эволюции 4-го класса люпус-нефрита (ЛН), а также различных сочетаний 4-, 5-го классов ЛН и ТМА, что требует выполнения ЭМ для диффдиагностики [9].

Ig+C3+МПГН с доминантными/ко-доминантными отложениями IgA не является типичным прояв-

лением IgA-нефропатии (IgAN), которая в своем классическом варианте представлена изменениями мезангия при светоптическом, ультраструктурном анализе и иммуноморфологии [10]. Эти случаи не относятся и к постинфекционному ГН с депозитами IgA [11]. Отдельные описания [12, 13] и представленные в этой публикации наблюдения указывают на возможность развития определенного и наиболее тяжелого варианта IgAN, протекающего с формированием паттерна МПГН, вероятно, отражая повреждение эндотелия с участием макрофагов [14]. Для них типично выявление депозитов IgA и С3 в ГБМ, а также субэндотелиальных электронно-плотных депозитов.

Среди случаев МПГН инфекционной этиологии в анализируемой когорте доминировал НСВ-МПГН. Его развитие определено связано с криоглобулинемией (КГ) 2-го или 3-го типов, хотя механизмы повреждения вирусом клеточных популяций нефрона и иммуноцитов этим не исчерпываются [15]. Почти в каждом пятом случае МПГН был проявлением болезни отложения моноклональных Ig [16] или активации комплемента [17].

Иммуноморфологическая классификация МПГН базируется на представлении о двух основных вариантах болезни – опосредованном иммунными комплексами (ИК) или комплементом [1–3, 17]. В рамках этих представлений считается, что Ig–С3+МПГН отражает дисрегуляцию альтернативного пути комплемента, а Ig+C3+МПГН связан с активацией классического пути комплемен-

та в ответ на образование ИК. Как следствие, в первом случае следует проводить скрининг генов комплемента и аутоантител к его компонентам (С3-конвертазе, С3b, СФН, СФВ), а во втором – поиск инфекций, аутоиммунных болезней и МГ [17].

В значительной степени эти представления подтверждаются проведенным анализом. Ig+C3+МППГН закономерно чаще выявляли на фоне аутоиммунных заболеваний и инфекций, а в большинстве случаев Ig–С3+МППГН был установлен диагноз ТМА или С3–ГП. Вместе с тем, каждый из этих анализируемых иммуноморфологических вариантов МППГН не имел гомогенной этиологической структуры. Так, в анализируемой группе разными могли быть иммуноморфологические варианты МППГН на фоне МГ (см. табл. 5), механизмами развития которого могут быть не только депозиция в структурах клубочка аберрантных Ig/криоглобулинов, но и вызванные последними воспаление, активация комплемента, повреждение эндотелия и подоцитов [18]. Примечательно, что Ig–С3+МППГН могли быть представлены отдельными случаями аутоиммунных болезней, что можно отчасти объяснить аутоантительными механизмами индукции комплемент-опосредованного повреждения клубочков [19].

В обследованной когорте выявлены относительно редкие случаи Ig-С3-/Ig+C3-МППГН [4], гетерогенные по этиологии. В половине С3-негативных случаев МППГН выявлены инфекции или аутоиммунные заболевания, хотя при таких иммуноморфологических вариантах МППГН роль ИК и комплемента в повреждении клубочков не очевидна, а механизмы последнего нуждаются в уточнении. Не исключено, что такие иммунофенотипы МППГН отражают хронифицированные стадии предшествующего повреждения эндотелия клубочков, как это происходит при длительном течении ТМА. Причиной Ig+C3–МППГН может быть депозиция моноклональных Ig, протекающая без активации комплемента. При отрицательных данных иммуноморфологического исследования также следует учитывать возможность недостаточной чувствительности стандартных методик в отношении Ig и компонентов комплемента. В этих случаях депозиты в стенке гломерулярных капилляров или мезангии могут быть выявлены при демаскации или ультраструктурном анализе (см. табл. 4).

К С3–ГП, в этиопатогенезе которой предполагается доминирующая роль активации альтернативного комплемента вследствие генетической предрасположенности и/или взаимодействия нормальных/аберрантных иммуноглобулинов с ком-

понентами комплемента, мы относили к МППГН с определенной этиологией. Таким образом, в рамках используемого подхода [4] почти все случаи иМППГН имели Ig+C3+фенотип.

Целенаправленная диагностика в рамках концепции этиопатогенеза МППГН делает идиопатический вариант болезни редким диагнозом исключения (рисунок). Вместе с тем, «вынужденный» диагноз иМППГН не должен исключать проведения последующего диагностического мониторинга, направленного на поиск этиологических факторов. Как показывает практика, такие факторы могут стать очевидными при динамическом наблюдении.

По-видимому, доля клинических случаев «идиопатического» МППГН отражает существование пока неуточненных механизмов развития болезни и будет сокращаться по мере их прояснения. Так, становится все более очевидным, что в патогенезе части «идиопатических» случаев Ig+C3+иМППГН основную роль могут играть генетическая предрасположенность к нарушениям регуляции комплемента и аутоантитела к С3-конвертазе, СФН, СФВ [17]. Такие предположения основаны на наблюдениях о значительном пересечении клиникоморфологических проявлений, предрасполагающих генных мутаций и антител к факторам комплемента между Ig-позитивным МППГН и С3–ГП [20–23]. Подобные данные, не укладывающиеся в текущую иммуноморфологическую концепцию МППГН, могут изменить почти устоявшуюся парадигму, в которой Ig+C3+иМППГН и С3–ГП представляют разные болезни. Среди теоретических объяснений выявления Ig при С3–ГП может быть резкое увеличение пассажа любых макромолекул из циркуляции в ответ на первичное повреждение эндотелия, ГБМ, в результате активации комплемента. В этом случае депозиция Ig может быть эпифеноменом комплемент-опосредованного повреждения стенки капилляров клубочка. Кроме того, не исключено, что мутации/полиморфизмы протеинов системы комплемента имеют значение и в патогенезе иммунокомплексного МППГН. Представляется вероятным, что в этих случаях этиологический фактор (например, аутоиммунный процесс или инфекция) патогенетически действует в большей степени как триггер активации альтернативного комплемента, демаскируя предрасположенность к его дисрегуляции. Возможно, что этим также объясняется этиологическая гетерогенность при одном и том же иммуноморфологическом варианте МППГН.

Приведенные данные и рассуждения позволя-

ют заключить, что текущая иммуноморфологическая классификация [24] не позволяет полностью дифференцировать возможные этиопатогенетические механизмы МПГН и нуждается в совершенствовании. Имея существенное практическое значение для определения первоочередного направления диагностического поиска, иммуноморфология МПГН, однако, не отменяет проведения скрининга всего спектра возможных причин и механизмов болезни. В практике случаи с «иммунокомплексным» фенотипом МПГН, в первую очередь, следует анализировать на предмет аутоиммунной патологии, МГ или инфекций, но при их исключении диагностику следует направить на поиск нарушений регуляции комплемента. Проведенный анализ определенно подтверждает необходимость попыток более детальной стратификации клинико-морфологических фенотипов в рамках и в МПГН, и и МПГН. Такой подход, включающий данные электронной микроскопии, генетического скрининга, определения антител к факторам комплемента и их активности в плазме, может стать основой более точной диагностики механизмов болезни и выбора терапии [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МПГН представляет собой тяжелый вариант воспалительного повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой. Целенаправленная клинико-морфологическая диагностика этиопатогенетических вариантов МПГН позволяет идентифицировать причину болезни в большинстве случаев, что является основой для выбора адекватного лечения. Дальнейший прогресс в улучшении диагностики и стратификации больных МПГН для выбора оптимального лечения связан с уточнением механизмов этиопатогенеза отдельных вариантов болезни.

Авторы выражают признательность Д.А. Майеру и О.В. Бережной за техническую помощь в подготовке публикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
- Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(1):14–22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология* 2014; 18 (6): 82–93. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskii VG i dr. Clinical practice guideline for diagnostics., treatment and prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nefrologiya* 2014; 18 (6): 82–93 (In Russ.).] <http://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/63>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Nargund P, Kambham N, Mehta K, Lafayette R.A. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification. *Clin Nephrol* 2015;84 (6):323–330. <https://doi.org/10.5414/cn108619>
- Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia* 2015;19(4):314–318
- Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1513-7>
- Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. *Semin Immunopathol* 2014; 36(4): 443–459. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0413-5>
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829–842. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90456-x](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90456-x)
- Gaut JP, Liapis H. IgA dominant post-infectious glomerulonephritis: Pathology and insights into disease mechanisms. *Diagn Histopathol* 2013;19: 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2013.02.005>
- Kurosu A, Oka N, Hamaguchi T et al. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228:253–258. <https://doi.org/10.1620/tjem.228.253>
- Ferrario G, Palazzi P, Torri Tarelli L et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with IgA deposits in patients with alcoholic cirrhosis. *Pathologica* 1986; 78: 469–478
- Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017; 91(5):1014–1021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003>
- Добронравов ВА, Дунаева НВ. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. *Нефрология* 2008; 12 (4): 9–19 [Dobronravov VA, Dunaeva NV. Renal damage and chronic hepatitis C virus. *Nefrologiya* 2008; 12 (4): 9–19. (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-i-hronicheskii-virusnyy-gepatit-s>
- Sethi S, Zand L, Leung N et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 (5):770–782. <https://doi.org/10.2215/CJN.06760909>
- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.377>
- Doshi M, Lahoti A, Danesh FR et al. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12): 2288–2294. <https://doi.org/10.2215/CJN.02560316>
- Foltyn Zadura A, Zipfel PF, Bokarewa MI et al. Factor H autoantibodies and deletion of Complement Factor H-Related protein-1 in rheumatic diseases in comparison to atypical hemolytic uremic syndrome. *Arthritis Res Ther* 2012;14(4):R185. <https://doi.org/10.1186/ar4016>
- Iatropoulos P, Noris M, Mele C et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome.

Mol Immunol 2016; 71:131-142. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.01.010>

21. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5):1603-1613. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030343>

22. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(1):283-294. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030258>

23. Hou J, Markowitz GS, Bombach AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85(2):450-456. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.340>

24. Юрова ВА, Козловская НЛ. Мембранопротеративный гломерулонефрит: новое в классификации и патогенезе. *Клиническая нефрология* 2016; 3-4: 4-10 [Yurova VA, Kozlovskaya NL. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new classification and pathogenesis. *Klinicheskaya nefrologiya* 2016; 3-4: 4-10. (In Russ.).] <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/33647>

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук
Кафедра пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора НИИ нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812)338-69-16

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Vice Director, Phone (812) 338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию:03.05.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 03.05.2018

Accepted for publication: 22.05.2018