

## ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ФОРМ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

М. В. Дмитриева<sup>1</sup>, К. С. Комиссаров<sup>2</sup>, В. В. Савош<sup>1</sup>, З. Н. Брагина<sup>1</sup>,  
Е. Ю. Тихоновецкая<sup>1</sup>, Т. А. Летковская<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,  
Минск, Беларусь

*Введение.* Диагностика первичных и вторичных форм мембранозной нефропатии (МН) основана на выявлении клинических особенностей течения заболевания и морфологических изменений в ткани почки.

*Цель исследования:* дать сравнительную характеристику основных проявлений при первичных и вторичных формах МН.

*Материал и методы.* Изучены клинические данные и результаты нефробиопсий 45 случаев МН, продемонстрирован случай из практики.

*Результаты.* Пациенты с вторичными формами были более старшего возраста ( $U=91,5$ ;  $p=0,001$ ), в ткани почки чаще наблюдались лейкоциты в капиллярных петлях клубочков ( $F=0,06$ ;  $p=0,035$ ), выше был процент глобального гломерулосклероза ( $U=149,0$ ;  $p=0,037$ ) и интерстициального фиброза ( $U=144,0$ ;  $p=0,047$ ).

*Выводы.* Диагностика первичных и вторичных форм МН важна для оптимизации лечения пациентов.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, вторичные и первичные формы, морфологические и клинические признаки.

*Для цитирования:* Вопросы диагностики первичных и вторичных форм мембранозной нефропатии / М. В. Дмитриева, К. С. Комиссаров, В. В. Савош, З. Н. Брагина, Е. Ю. Тихоновецкая, Т. А. Летковская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 171-175. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-171-175>.

### Введение

Мембранозная нефропатия (МН) – одна из актуальных проблем клинической нефрологии, занимающая важное место в структуре гломерулярных заболеваний, сопровождающихся протеинурией и нефротическим синдромом. В основе прижизненной диагностики МН лежит выявление характерных морфологических изменений в ткани почки при нефробиопсии. Изучение патогенеза заболевания позволило выделить первичную (идиопатическую) и вторичные формы, связанные с разной аутоиммунной, опухолевой и инфекционной патологией, а также с приемом некоторых медикаментов [1, 2]. Диагноз идиопатической формы МН основывается на исключении вторичных причин заболевания. Клиническое течение МН характеризуется вариабельностью: от асимптоматической протеинурии до нефротического синдрома, отмечается, что примерно у трети пациентов развивается спонтанная ремиссия, еще у трети заболевание не прогрессирует, у остальных возникает хроническая почечная недостаточность [2, 3].

Важный критерий дифференциальной диагностики первичных и вторичных форм МН – выявление антител к рецепторам фосфолипидов 2А (PLA2R) как в сыворотке крови, так и в ткани почки [4, 5]. При изучении МН показано, что течение и прогноз при первичных и вторичных формах разные, зависят от многих показателей, поиск которых обуславливает интерес к изучению данной патологии [6, 7].

**Цель исследования** – дать сравнительную характеристику основных проявлений при первичных и вторичных формах МН.

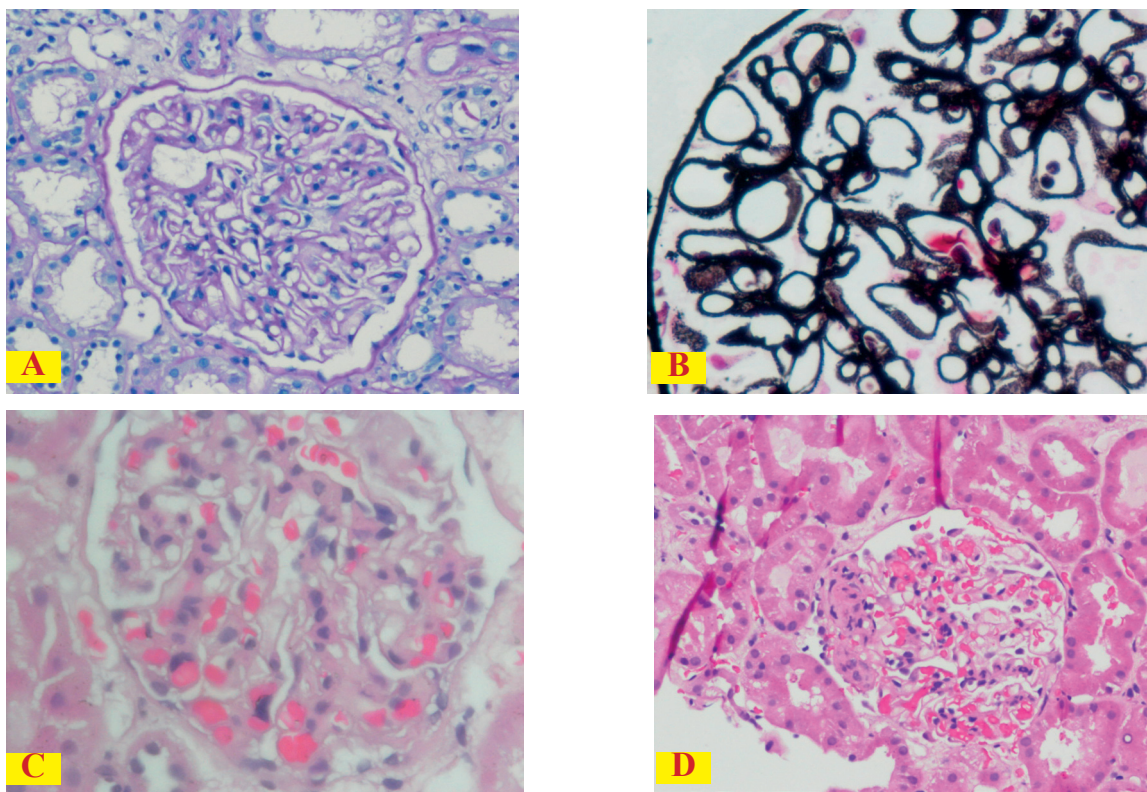
### Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 45 случаев МН, диагностированных при нефробиопсии. Данные клинического обследования получены из биопсийных карт, морфологические изменения оценены при стандартной окраске ткани почки гематоксилином-эозином и гистохимических окрасках реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Выполнено прямое иммунофлюоресцентное исследование с антителами к IgA, IgG, IgM, компонентам комплемента C3 и C1q. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Excel и Statistica 10.0. Средние значения показателей представлены в виде медианы (Me (25%-75%)).

### Результаты и обсуждение

Диагноз МН выявлен в 6,5% случаев среди 694 биоптатов нативных почек. Заболевание в 2,75 раза чаще наблюдалось у мужчин ( $n=33/73,3\%$ ), чем у женщин ( $n=12/26,7\%$ ). Медиана возраста пациентов составила 42 (32-60) года. В 15 (33,3%) случаях МН можно рассматривать как вторичный процесс.

Большую долю ( $n=7/46,7\%$ ) занимали случаи с эндокринной патологией. В 4 случаях наблюдалась патология щитовидной железы (в 2 – гипотиреоз, по 1 – аутоиммунный тиреоидит и узловой зоб), в 3 наблюдениях выявлен сахарный диабет. Опухоли разной локализации наблюдались в 6 случаях (40,0%): 3 пациента страдали злокачественными опухолями (лимфома средостения, рак почки и колоректальный рак), 3 – доброкачественными (аденома надпочечника, ангиомиолипома почки и гемангиома пе-



**Рисунок 1.** – Гистологические признаки клубочковых изменений при мембранозной нефропатии: А – Диффузное утолщение базальной мембраны клубочка (реактив Шиффа, ×100), В – «Шипики» в базальной мембране клубочка (серебрение, ×400), С – микротромбы в капиллярных петлях клубочка (гематоксилин-эозин, ×200), D – сегментарный склероз капиллярных петель клубочка (гематоксилин-эозин, ×100)

**Figure 1.** – Histological signs of glomerular changes in membranous nephropathy: А – Diffuse thickening of the basement membrane of the glomerulus (PAS, ×100), В – "Spikes" in the glomerular basement membranes (silver, ×400), С – microthrombi in the glomerular capillary loops (hemotoxilin-eosin, ×200), D – segmental sclerosis of the glomerular capillary loops (hemotoxilin-eosin, ×100)

чени). У 2 пациентов (13,3%) МН развилась на фоне подагры.

При гистологическом исследовании микропрепаратов ткани почки во всех случаях выявлены характерные признаки заболевания: диффузное глобальное утолщение гломерулярных базальных мембран за счет отложения в них субэпителиальных и внутримембранозных гранулярных депозитов иммунных комплексов (рис. 1А) [1, 2]. При окраске серебром апикальные контуры клубочковых базальных мембран имели неровные выступы в виде «шипиков», на тангенциальных срезах в них определялись мелкие вакуоли (рис. 1В). Кроме основных признаков, на которых основывается диагностика заболевания, при МН могут наблюдаться и другие, дополнительные. Так, лейкоциты и микротромбы в капиллярных петлях клубочков (рис. 1С) выявлены в 23 (51,1%) биоптатах, мезангиальная пролиферация – в 12 (26,7%), сегментарный гломерулосклероз (рис. 1D) – в 4 (8,9%).

Частота выявленных дополнительных признаков, а также степень распространенности склеротических изменений клубочков и стромы проанализирована при первичных и вторичных формах МН. Выделенные группы не различались по частоте развития мезангиальной пролиферации и сегментарного гломерулосклероза (табл. 1). При вторичных формах чаще наблюда-

лись лейкоциты в капиллярных петлях клубочков ( $F=0,06$ ;  $p=0,035$ ), выше была степень глобального гломерулосклероза ( $U=149,0$ ;  $p=0,037$ ) и интерстициального фиброза ( $U=144,0$ ;  $p=0,047$ ).

При иммунофлюоресцентном исследовании во всех случаях иммунные депозиты демонстрировали экспрессию иммуноглобулинов класса G (рис. 2А), в 32 (71,1%) случаях выявлены депозиты фракции компонента С3 (рис. 2В), в 12 (26,7%) – С1q, IgA – в 10 (22,2%) случаях, IgM – в 9 (20,0%). Статистически значимых различий экспрессии исследуемых антител при первичных и вторичных формах МН не выявлено ( $p>0,05$ ).

Течение МН в 30 (66,7%) случаях проявлялось развитием нефротического синдрома. У 24 (57,1%) пациентов выявлялась артериальная гипертензия, в 5 (11,1%) случаях наблюдалось снижение функции почек. Уровень протеинурии варьировал от 1,18 до 15,9 г/л, (медиана – 3,6 (2,3-6,6) г/л), протеинемия – от 37,0 до 77,5 г/л (медиана – 54,0 (47,6-59,0) г/л). Медиана уровней мочевины крови составила 5,3 (4,0-6,6) ммоль/л, креатинина крови – 0,09 (0,08-0,11) ммоль/л. В таблице 2 приведены результаты сравнения клинико-лабораторных показателей в зависимости от первичной или вторичной форм МН. Пациенты с вторичными формами были значимо старше ( $U=91,5$ ;  $p=0,001$ ). Одинаково часто в группах



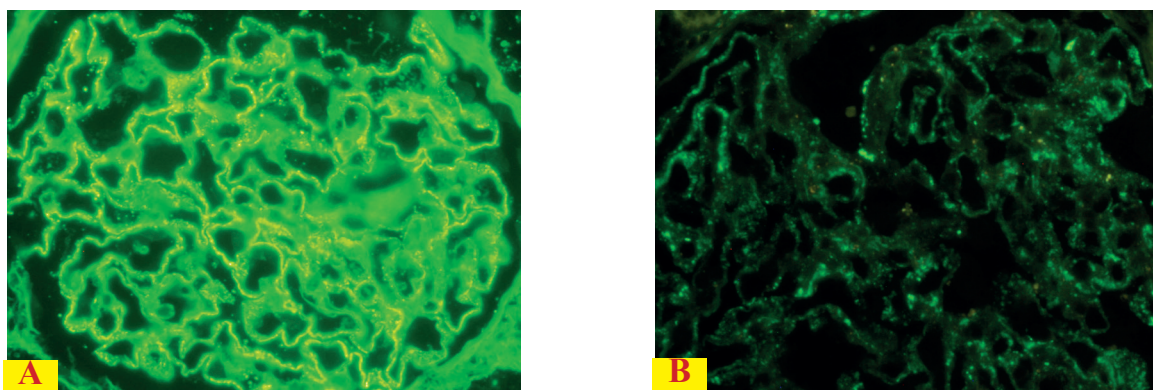


Рисунок 2. – Диффузные гранулярные депозиты в гломерулярных базальных мембранах: А – иммуноглобулинов класса G ( $\times 400$ ), В – фракции компонента C3 ( $\times 400$ )

Figure 2. – Diffuse granular deposits in glomerular basement membranes: A – immunoglobulins G ( $\times 400$ ), B – complement fraction C3 ( $\times 400$ )

**Таблица 1.** – Сравнительная характеристика морфологических признаков при первичных и вторичных формах мембранозной нефропатии

**Table 1.** – Comparative characteristics of morphological signs in primary and secondary forms of membranous nephropathy

Признак	Формы мембранозной нефропатии		Статистическая значимость различий, p
	Первичные, n=30	Вторичные, n=15	
Мезангиальная пролиферация, абс. (%)	7 (23,3)	5 (33,3)	0,475
Сегментарный гломерулосклероз, абс. (%)	2 (0,7)	2 (13,3)	0,459
Лейкоциты в капиллярах клубочков, абс. (%)	12 (40,0)	11 (73,3)	0,035
Глобальный гломерулосклероз, Ме (25%-75%)	0 (0-5)	6,3 (0,0-12,5)	0,037
Интерстициальный фиброз, Ме (25%-75%)	5 (0-10)	7 (5-20)	0,047

**Таблица 2.** – Сравнительная характеристика клинических признаков при первичных и вторичных формах мембранозной нефропатии

**Table 2.** – Comparative characteristics of clinical signs in primary and secondary forms of membranous nephropathy

Признак	Формы мембранозной нефропатии		Статистическая значимость различий, p
	Первичные, n=30	Вторичные, n=15	
Возраст, лет, Ме (25%-75%)	37 (27-53)	60 (52-64)	0,001
Нарушение функции почек, абс. (%)	2 (0,7)	3 (20,0)	0,180
Нефротический синдром, абс. (%)	20 (66,7)	10 (66,7)	1,000
Артериальная гипертензия, абс. (%)	14 (46,7)	10 (66,7)	0,205
Протеинурия, г/л, Ме (25%-75%)	3,8 (2,7-8,0)	2,6 (2,1-5,9)	0,174
Мочевина, ммоль/л, Ме (25%-75%)	4,9 (3,9-6,1)	6,2 (4,3-7,2)	0,243
Креатинин, ммоль/л, Ме (25%-75%)	0,09 (0,08-0,11)	0,09 (0,08-0,11)	0,895

наблюдался нефротический синдром, не различались также частота артериальной гипертензии и нарушения функции почек, не наблюдалось различий по уровням мочевины и креатинина в крови, а также по уровням протеинурии ( $p > 0,05$ ).

Приведем описание случая из практики, который демонстрирует сложности интерпретации

клинических и морфологических данных для решения вопроса о первичной или вторичной форме МН.

Пациент Х., 65 лет, поступил в отделение нефрологии и гемодиализа ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с жалобами на отеки нижних конечностей, увеличение в размерах передней брюшной стенки, повышение артериального давления до 160/80 мм рт. ст., усиление одышки при физической нагрузке. Первые симптомы болезни появились в пределах одного месяца, когда при обследовании и лечении в кардиологическом отделении по поводу срыва сердечного ритма были выявлены протеинурия до 10 г/л, повышение уровня сыровороточного креатинина до 140 мкмоль/л и вышеуказанные жалобы. В анамнезе жизни два года назад – острая задержка мочи на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы, которая разрешилась консервативным путем. При поступлении в отделение лабораторные данные продемонстрировали наличие развернутого нефротического синдрома (протеинурия 25,2 г/сут, гипопроteinемия 53 г/л, гипоальбуминемия 29 г/л, гиперхолестеринемия 7,54 ммоль/л), который сопровождался анасаркой. В осадке мочи – неизмененные эритроциты 25-

30 в поле зрения при увеличении микроскопа  $\times 40$ . В биохимическом анализе крови выявлены уровни мочевины до 7,2 ммоль/л и креатинина – 86,3 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ, уравнение СКД-ЕР1 2009) 80 мл/минуту. Результаты общего анализа крови не выходили за пределы возрастной нормы,

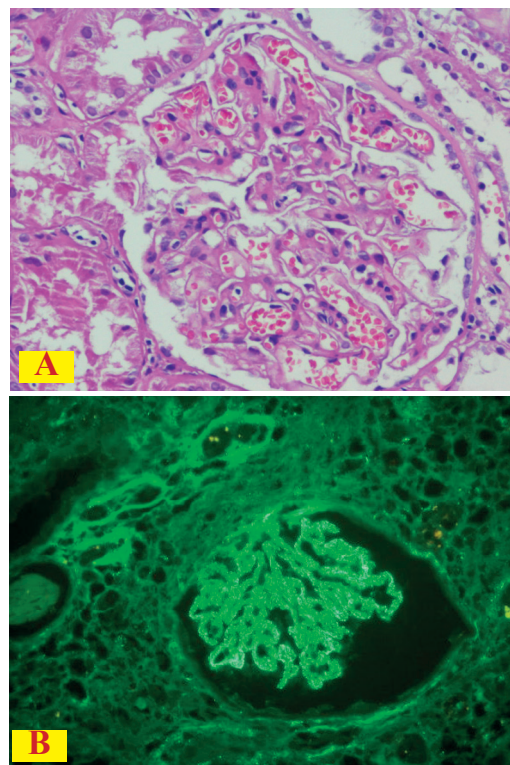
за исключением ускоренного СОЭ до 35 мм/час. По данным ультразвукового исследования, в среднем сегменте левой почки имелось тканевое образование 23×25 мм несколько повышенной эхогенности, без признаков кровотока.

После медикаментозной коррекции артериального давления до цифр 130/80 мм рт. ст., уменьшения выраженности анасарки пациенту была выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия левой почки под ультразвуковым контролем с использованием тканезаборной иглы диаметром 16G. При нефробиопсии получен один столбик ткани почки с наличием 26 клубочков, в 2 из которых выявлен глобальный склероз. В сохраненных клубочках отмечалась фокальная сегментарная мезангиальная пролиферация с активацией отдельных групп эндотелиальных клеток и подоцитов (рисунок 3А). Базальные мембраны выглядели «подчеркнутыми», с неровными субэпителиальными контурами, участками двухконтурности и расщепления. Выявлен умеренный интерстициальный фиброз с вовлечением до 35% площади с очаговой атрофией канальцев и умеренной лимфоидной инфильтрацией. При иммунофлюоресцентном исследовании в базальных мембранах клубочков выявлена диффузная гранулярная экспрессия иммуноглобулинов G интенсивностью 3+ (рисунок 3В), С3 – 2+, иммуноглобулинов А – 1+. Иммуноглобулины М и фракция компонента С1q не определялись. На основании полученных данных установлен диагноз МН с умеренным интерстициальным фиброзом. Выказано предположение о вторичной форме заболевания. Отрицательный результат на anti-PLA2R в крови подтверждал данное предположение.

Для исключения возможных причин МН выполнены серологические маркеры болезней, которые могут протекать с данным типом гломерулонефрита: маркеры вирусных гепатитов (В, С) и вируса иммунодефицита человека, антитела к двухцепочечной ДНК были отрицательными. В дальнейшем пациенту проведено комплексное инструментальное исследование (онкопоиск) для уточнения причин развития МН. При фиброзофагогастродуоденоскопии выявлена недостаточность кардии с наличием эрозий до 0,2 см в антральном отделе желудка. При колоноскопии обнаружен полип сигмовидной ободочной кишки с признаками состоявшегося кровотечения с гистологической картиной тубулярно-папиллярной аденомы. При компьютерной томографии с ангиографией сосудов органов брюшной полости по задней поверхности левой почки выявлено образование размером 21×24×28 мм с четкими контурами плотностью 30-32 ед. Н при нативном исследовании и повышающее плотность до 70-80 ед. Н.

### Литература

1. Бобкова, И. Н. Мембранозная нефропатия / И. Н. Бобкова, Л. В. Лысенко // Нефрология : национальное руководство : краткое издание / под ред. Н. А. Мухина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 259-268.
2. Stokes, M. Glomerular Diseases Associated with Nephrotic Syndrome and Proteinuria / M. Stokes, G. Markowitz,



**Рисунок 3. – Поражение клубочков: А – Диффузное утолщение базальных мембран, слабая сегментарная мезангиальная пролиферация (реактив Шиффа, ×200), В – Гранулярные депозиты иммуноглобулинов класса G в базальных мембранах клубочка (×100)**

**Figure 3. – Glomerular damage: A – Diffuse basement membrane thickening, mild segmental mesangial proliferation (PAS, ×200), B – Diffuse granular deposits of immunoglobulins G in glomerular basement membranes (×100)**

при контрастировании. Заключение специалиста по лучевой диагностике свидетельствовало о наличии кисты левой почки, стадия III по классификации Bosniak (1986 г.), признаков отдаленных метастазов не определяется. Врачом-онкологом выставлен диагноз рака левой почки и пациент был переведен в Городской онкологический диспансер г. Минска для оперативного лечения.

Таким образом, данный случай подтверждает полученные данные о развитии вторичной формы МН у лиц более старшего возраста, с более выраженными склеротическими изменениями в ткани почки. Развитие нефротического синдрома у пациента стало первым клиническим проявлением онкологического заболевания. Полученный клинический опыт говорит о важности использования современного серологического маркера анти-PLA2R для проведения дифференциального диагноза между первичными и вторичными формами МН.

V. D'Agati // Silva's Diagnostic Renal Pathology / ed.: X. Zhou [et al.]. – 2nd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2017. – Ch. 4. – P. 92-139.

3. Fervenza, F. C. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment / F. C. Fervenza, S. Sethi, U. Specks // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 905-919. – doi: 10.2215/CJN.04321007.



4. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1 / W. Schlumberger [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 108-113. – doi: 10.1016/j.autrev.2013.09.005.
5. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN) / A. Radice [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 146-154. – doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.004.
6. Moroni, G. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review / G. Moroni, C. Ponticelli // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – Art. 611317. – doi: 10.3389/fmed.2020.611317.
7. Kaur, G. Membranous or membranous-like GN: A case report of massive proteinuria, positive serum with negative PLA2R on biopsy / G. Kaur, G. Chen // *Clin Case Rep.* – 2018. – Vol. 6, № 11. – P. 2198-2201. – doi: 10.1002/ccr3.1849.
8. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2017. Ch. 4; p. 92-139.
9. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):905-19. doi: 10.2215/CJN.04321007.
10. Schlumberger W, Hornig N, Lange S, Probst C, Komorowski L, Fechner K, Dährnich C, Stöcker W. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):108-13. doi: 10.1016/j.autrev.2013.09.005.
11. Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregolato F, Stellato T, Napodano P, Rolla D, Pesce G, D'Amico M, Santoro D, Londrino F, Ravera F, Ortisi G, Sinico RA. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):146-54. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.004.
12. Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:611317. doi: 10.3389/fmed.2020.611317.
13. Kaur G, Chen G. Membranous or membranous-like GN: A case report of massive proteinuria, positive serum with negative PLA2R on biopsy. *Clin Case Rep.* 2018;6(11):2198-2201. doi: 10.1002/ccr3.1849.

### References

1. Bobkova, IN, Lysenko LV. Membranoznaja nefropatija. In: Muhin NA, chief editor. *Nefrologija: nacionalnoje rukovodstvo: kratkoje izdanije*. Moskva: GEOTAR-Media; 2014; p. 259-268. (Russian).
2. Stokes M, Markowitz G, D'Agati V. Glomerular Diseases Associated with Nephrotic Syndrome and Proteinuria. In: Zhou XJ, Laszik ZG, Nadasdy T, D'Agati VD, editors.

## DIAGNOSTIC ISSUES OF PRIMARY AND SECONDARY FORMS OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY

M. V. Dmitrieva<sup>1</sup>, K. S. Komissarov<sup>2</sup>, V. V. Savosh<sup>1</sup>, Z. N. Bragina<sup>1</sup>, E. Yu. Tikhonovetskaya<sup>1</sup>, T. A. Letkovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

*Background.* Diagnosis of primary and secondary forms of membranous nephropathy (MN) is based on identifying the clinical features of the course of the disease and morphological changes in the kidney tissue.

*Objective:* to give a comparative description of the main manifestations in primary and secondary forms of MN.

*Material and methods.* Clinical data and results of kidney biopsy of 45 cases of MN were studied, a case from clinical practice was demonstrated.

*Results.* Patients with secondary forms were older ( $U=91.5$ ;  $p=0.001$ ), leukocytes in the capillary loops of the glomeruli were more often observed in the kidney tissue ( $F=0.06$ ;  $p=0.035$ ), the percentage of global glomerulosclerosis ( $U=149.0$ ;  $p=0.037$ ) and interstitial fibrosis ( $U=144.0$ ;  $p=0.047$ ) was higher.

*Conclusion.* Diagnosis of primary and secondary forms of MN is important to optimize patient care.

**Keywords:** membranous nephropathy, secondary and primary forms, morphological and clinical signs.

**For citation:** Dmitrieva MV, Komissarov KS, Savosh VV, Bragina ZN, Tikhonovetskaya EY, Letkovskaya TA. Diagnostic issues of primary and secondary forms of membranous nephropathy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(2):171-175. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-171-175>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Дмитриева Маргарита Владимировна / Dmitrieva Margarita, e-mail: mvdmitrieva@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-2958-9424

Комиссаров Кирилл Сергеевич / Komissarov Kirill, e-mail: kirill\_ka@tut.by

Савош Виктория Викторовна / Savosh Viktoria, e-mail: vv.savosh@gmail.com

Брагина Зоя Николаевна / Bragina Zoia, e-mail: zn.bragina@gmail.com

Тихоновецкая Елизавета Юрьевна / Tikhonovetskaya Elizaveta, e-mail: lizamiss23@mail.ru

Летковская Татьяна Анатольевна / Letkovskaya Tatyana, e-mail: taletkovskaya@mail.ru

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 03.02.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022