

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕМПЫ ЕЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Е.С. Столяревич¹⁻³, Е.Т. Егорова¹, Н.П. Можейко¹, Д.А. Сайдулаев¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² БУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Дисфункция аллотрансплантата является гетерогенной по своей структуре, и особенности ее течения определяются как характером основного патологического процесса, так и дополнительными факторами, влияющими на темпы его прогрессирования, важнейшим из которых является распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. **Цель:** оценка факторов, влияющих на темпы прогрессирования нефропатии в зависимости от природы дисфункции. **Материалы и методы.** В исследование включены 189 реципиентов трансплантированной почки с морфологически верифицированной дисфункцией почечного трансплантата. В зависимости от морфологической картины были выделены 5 групп пациентов: 1-я – ОКН (n = 20), 2-я – клеточное отторжение (n = 50), 3-я – гуморальное отторжение трансплантата (n = 61), 4-я – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА) (n = 41), 5-я – возвратная либо *de novo* гломерулярная патология (n = 17). **Результаты.** Несмотря на тенденцию к улучшению функции трансплантата на фоне лечения, отдаленная выживаемость трансплантатов была наиболее низкой в группах клеточного и гуморального отторжения, составляя к 12 месяцам наблюдения 64 и 54% соответственно. В группах ИФТА и ГН этот показатель составил 79 и 86% соответственно, а наилучшая 1-летняя выживаемость оказалась у пациентов с ОКН (94%). При проведении многофакторного анализа, выполненного в регрессионной модели Кокса, самостоятельными и независимыми предикторами прогноза оказались лишь два фактора – уровень креатинина на момент биопсии и распространенность ИФТА, независимо от основного механизма повреждения. Прогностическая модель, включающая обе характеристики, демонстрирует значительно более высокую прогностическую точность. Наилучшая корреляция с прогнозом отмечалась при сочетании уровня креатинина ≥ 200 мкмоль/л и распространенности интерстициального фиброза $\geq 20\%$ площади паренхимы. Чувствительность данной модели составила 91%, а специфичность – 28% (p < 0,01 95% ДИ: 0,74–0,89). **Заключение.** При оценке риска утраты трансплантата необходимо учитывать всю совокупность потенциальных прогностических факторов, таких как характер основного заболевания, выраженность дисфункции и распространенность фонового интерстициального фиброза.

Ключевые слова: трансплантация почки, патология почечного трансплантата, выживаемость трансплантатов, факторы риска потери трансплантата.

Для корреспонденции: Столяревич Екатерина Сергеевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-17-94. E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina Stolyarevich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-17-94. E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

RENAL TRANSPLANT PATHOLOGY AND FACTORS DETERMINING THE RATE OF ITS PROGRESSION

E.S. Stolyarevich¹⁻³, E.T. Egorova¹, N.P. Mozheiko¹, D.A. Saydulaev¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

The structure of allograft dysfunction is heterogeneous, and the peculiarities of its course depend on the underlying pathological process as well as other factors that influence how quickly it progresses. The most significant of these factors are the prevalence of interstitial fibrosis and tubular atrophy. **Objective:** to evaluate the factors influencing the rate of nephropathy progression depending on the nature of dysfunction. **Materials and methods.** The study included 189 kidney transplant recipients with morphologically verified renal graft dysfunction. Patients were divided into five categories based on their morphological pictures: Group 1, acute tubular necrosis (ATN) (n = 20); Group 2, cellular rejection (CR) (n = 50); Group 3, antibody-mediated rejection (AMR) (n = 61); Group 4, interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) (n = 41); Group 5, recurrent or *de novo* glomerulonephritis (GN) (n = 17). **Results.** Even though graft function tended to improve with treatment, The CR and AMR groups had the lowest long-term graft survival rates at 12 months, amounting to 64% and 54%, respectively, while the IFTA and GN groups had the highest, 79% and 86%, respectively. ATN patients (94%) showed the best 1-year survival. In the multivariate analysis performed in the Cox regression model, only two factors – creatinine level at the time of biopsy and IFTA prevalence – were found to be independent predictors of prognosis, regardless of the underlying mechanism of injury. A prognostic model that incorporates both characteristics demonstrated significantly higher prognostic accuracy. A combination of creatinine level $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ and an interstitial fibrosis prevalence $\geq 20\%$ of the parenchyma area showed the strongest correlation with prognosis. This model had a 91% sensitivity and a 28% specificity ($p < 0.01$ 95% CI: 0.74–0.89). **Conclusion.** When assessing the risk of graft loss, it is necessary to consider the entire set of potential prognostic factors, such as the nature of the underlying disease, severity of graft dysfunction and prevalence of background interstitial fibrosis.

Keywords: kidney transplantation, renal graft pathology, graft survival, risk factors for graft loss.

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция аллотрансплантата является гетерогенной по своей структуре, и ее развитие определяется целым рядом факторов, выраженность которых может значительно варьировать в зависимости от применяемой иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и особенностей течения постоперационного периода. Так, в «доциклоспориновую» эру основной причиной дисфункции считалось острое отторжение трансплантата. Повсеместное распространение ингибиторов кальциневрина в качестве базовых иммуносупрессантов привело к уменьшению частоты и тяжести острого отторжения, и как следствие, увеличению относительной доли патологии, не связанной с активацией иммунного ответа, в структуре поздней дисфункции пересаженной почки. Однако результаты многоцентрового исследования причин поздней дисфункции трансплантата DeKAF вновь заставили говорить об определяющем значении отторжения для отдаленной судьбы трансплантата. Так, по данным этого исследования, признаки острого либо хронического отторжения выявлялись более чем у половины всех пациентов с поздней дисфункцией трансплантата, при этом 57% этих пациентов имели

признаки активации гуморального звена иммунитета (донорспецифические антитела (DSA) либо свечение C4d-фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах) [1–4].

Последующие исследования подтверждают представления об антителоопосредованном отторжении как основной причине утраты функции трансплантата. Тем не менее некоторые его варианты характеризуются длительным субклиническим течением либо медленно прогрессирующей дисфункцией [5–7]. Таким образом, выявление факторов, ассоциированных с плохим прогнозом при антителоопосредованном отторжении, остается актуальной задачей.

Менее очевидна роль в развитии необратимой дисфункции клеточно-опосредованного отторжения, которое чаще развивается в ранние сроки после АТП, в большинстве случаев чувствительно к терапии кортикостероидами и мало сказывается на отдаленной судьбе трансплантата [8, 9]. Тем не менее имеются работы, свидетельствующие о том, что даже будучи обратимым, клеточное отторжение может инициировать процессы, в последующем приводящие к утрате трансплантата [10–12]. В частности, была продемонстрирована роль клеточного отторжения как триггера, запускающего синтез ДСА, а также как

фактора, оказывающего негативное влияние на темпы прогрессирования гуморального отторжения [13].

Принято считать, что интерстициальный фиброз, развивающийся под действием неиммунных причин, отличается медленными темпами прогрессирования на протяжении длительного периода, и лишь достигнув критической выраженности, он проявляется прогрессирующей дисфункцией трансплантата с исходом в тХПН. Эти представления справедливы как для собственных почек, так и для почечного трансплантата [14]. Тем не менее в зависимости от причины развития нефросклероза и признаков сохраняющейся активности основного процесса, а также индивидуальных особенностей пациента темпы прогрессирования нефросклероза могут варьировать в широких пределах.

Одной из основных причин формирования ИФТА является отторжение [15–17]. Так, Shimizu et al. при исследовании природы фиброза в почечном трансплантате выявили признаки острого либо хронического отторжения в 34% случаев. И наоборот, по данным Lefausheur, 61% пациентов, перенесших клеточное отторжение, в последующих биопсиях демонстрируют инфильтрацию в зонах склероза и тубулиты в атрофичных канальцах (i-IFTA). В Banff-классификации 2017 г. эти изменения вошли в категорию хронического клеточного отторжения трансплантата. Однако на более поздних стадиях признаки сохраняющегося интерстициального воспаления на фоне интерстициального фиброза перестают соответствовать критериям клеточного отторжения [18], однако могут негативно сказываться на темпах прогрессирования нефросклероза.

В отношении гуморального отторжения также была продемонстрирована четкая взаимосвязь между продукцией *de novo* DSA и последующим формированием склероза [19]. И напротив, наличие ИФТА на момент диагностики гуморального отторжения является важнейшим предиктором дальнейшего прогрессирования [20].

В большинстве исследований, оценивающих морфологическую структуру дисфункции ПТ, выделяют лишь одну основную причину дисфункции ПТ, и соответственно, его отдаленных потерь. Тем не менее хорошо известно, что морфологическая картина, особенно в поздние сроки после АТП, может отражать результат действия множества повреждающих факторов, действующих на ПТ на протяжении всего срока после АТП. По данным Van Loon, в 25% биопсий имелись признаки 2 и более патологий, потенциально отвечающих за развитие дисфункции. При этом в 33% биопсий определялись признаки как острого, так и хронического процесса [21]. Таким образом, распространенность ИФТА и ГС может быть как следствием основного патологического процесса, так и фоном, на котором этот процесс

развился. В работе M. Naesens et al. было показано, что не только характер основного патологического процесса, но и выраженность фонового неспецифического повреждения трансплантата определяют его дальнейшую судьбу [22–24]. Прогностическое влияние неспецифического интерстициального фиброза также было продемонстрировано и по данным протокольных биопсий [25]. Наряду с выраженностью нефросклероза прогностическое значение также имеет степень повреждения трансплантата в дебюте патологического процесса. Традиционно этот параметр оценивается по уровню креатинина на момент биопсии, который, по данным многих авторов, во многом определяет вероятность утраты ПТ [26–30]. В других исследованиях выраженность повреждения оценивалась на основании молекулярного профиля (injury-repair response-associated transcripts – IRRATs) [31–34]. При этом в ранние сроки после АТП этот показатель коррелировал с выраженностью острого канальцевого некроза и не сказывался на отдаленной выживаемости [33], тогда как в более поздние сроки при наличии другой специфической причины, в частности гуморального отторжения, он выступал в качестве предиктора ускоренного ее прогрессирования [20, 24, 34].

Таким образом, темпы прогрессирования дисфункции почечного трансплантата определяются действием различных повреждающих факторов, способствующих развитию нефросклероза, который по мере увеличения распространенности становится основной причиной утраты функции трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 189 реципиентов трансплантированной почки, находившихся в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, с морфологически верифицированной дисфункцией почечного трансплантата. Биопсия трансплантата выполнялась в сроки от 2 дней до 25 лет с момента АТП (медиана 24,6 мес.). Средний возраст реципиентов составлял $37,3 \pm 15,2$ года. М/Ж: 54/46. Большинство реципиентов получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), включавшую такролимус (178 пациентов) либо циклоспорин (11 человек) в сочетании с кортикостероидами и микофенолатами.

У всех пациентов показанием к биопсии была дисфункция почечного трансплантата, которая характеризовалась повышением уровня креатинина сыворотки крови в среднем до $287,1 \pm 218,9$ мкмоль/л, изолированная либо в сочетании с протеинурией.

Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию на срезах толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по Массону и Шифф-реактивом, а также иммунофлюоресцентное исследование, выполнявшееся на замороженных срезах толщиной 4 мкм с монокло-

нальными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA и C3-фрагменту комплемента (ДАКО, Дания). Определение C4d выполнялось на замороженных срезах методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием FITC-меченных моноклональных антител к C4d-фрагменту комплемента (Quidel Corporation, San Diego, CA). Морфологическая диагностика проводилась в соответствии с Banff-классификацией.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При оценке различий, средних для признаков с нормальным распределением, использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального, – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Результаты считались статистически достоверными



Рис. 1. Морфологическая структура патологии трансплантата

Fig. 1. Distribution of histological diagnosis of late allograft dysfunction

при значениях $p < 0,05$. Актуальная выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Майера. Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от особенностей морфологической картины и основного механизма прогрессирования нефропатии были выделены 5 групп пациентов. В первую из них вошли 20 человек с острым повреждением канальцевого эпителия и морфологической картиной острого канальцевого некроза (группа ОКН). В группу 2 были включены 50 пациентов с клеточными формами отторжения (группа КО). Большую часть из них составили случаи острого ($n = 21$) и хронического ($n = 5$) клеточного интерстициального отторжения трансплантата, у 19 пациентов отмечались «пограничные изменения», в 5 случаях имело место острое сосудистое клеточное отторжение трансплантата. Третья группа – 61 пациент с острым ($n = 34$) либо хроническим ($n = 27$) гуморальным отторжением трансплантата (группа ГО). У 13 из них отмечались также признаки активации клеточного звена иммунитета (отторжение по смешанному типу). В группе 4 были объединены случаи интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (группа ИФТА) без признаков активации иммунного ответа ($n = 41$). В группу 5 вошли 17 пациентов с возвратной либо *de novo* гломерулярной патологией (группа ГН), в большинстве случаев представленной IgA-нефропатией ($n = 12$) и фокальным сегментарным гломерулосклерозом ($n = 3$; рис. 1).

Пациенты выделенных групп значимо не различались по полу, возрасту и тяжести дисфункции. В группе ОКН срок после АТП был минимальным, а тяжесть дисфункции – максимальной в сравнении со всеми остальными группами. За исключением пациентов с ОКН выраженность азотемии на момент биопсии значимо не различалась. Концентрация такролимуса была наиболее высокой у пациентов с ОКН ($p < 0,05$ в сравнении со всеми другими группами), различия в концентрации между другими группами не достигали статистической значимости (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1

Клинико-лабораторные и демографические данные пациентов, включенных в исследование
Clinical, laboratory and demographic data of patients included in the study

Группа	Показатель	n	Мужской пол	Возраст (годы)	Срок (мес.)	Креатинин начальный	Креатинин конечный	Концентрация Тас
1	ОКН	20	61%	35,4	0,95	488,2	236,6	8,3
2	Клеточное отторжение	50	59%	35,0	12,6	186,0	160,1	7,6
3	Гуморальное отторжение	61	49%	40,3	32,9	247,0	173,0	5,6
4	ИФТА	41	51%	44,3	39,1	184,0	177,0	7,9
5	Гломерулонефрит	17	67%	38,0	70,3	184,8	196,1	6,0

При оценке морфологической картины распространенность ИФТА и выраженность гломерулосклероза рассматривались отдельно от проявлений, характерных для каждой из выделенных нозологий. Это связано с тем, что нефросклероз в почечном трансплантате может развиваться как следствие целого ряда различных процессов, оказывающих повреждающее действие на трансплантат с момента операции и до момента биопсии.

Распространенность ИФТА и гломерулосклероза оказалась минимальной у пациентов с ОКН ($p < 0,001$ в сравнении со всеми другими группами) и максимальной при неспецифическом нефросклерозе

неиммунной природы ($p < 0,05$ в сравнении со всеми другими группами) – рис. 3.

Последующая динамика функции трансплантата также различалась в зависимости от механизма повреждения. Так, у пациентов с ОКН отмечалось значимое снижение уровня креатинина по мере разрешения ишемически-реперфузионного повреждения. У пациентов с клеточным и гуморальным вариантами отторжения также отмечалось улучшение функции трансплантата на фоне проводимого лечения. У пациентов с неспецифическим нефросклерозом и гломерулярной патологией за время наблюдения функция трансплантата оставалась стабильной (рис. 4).

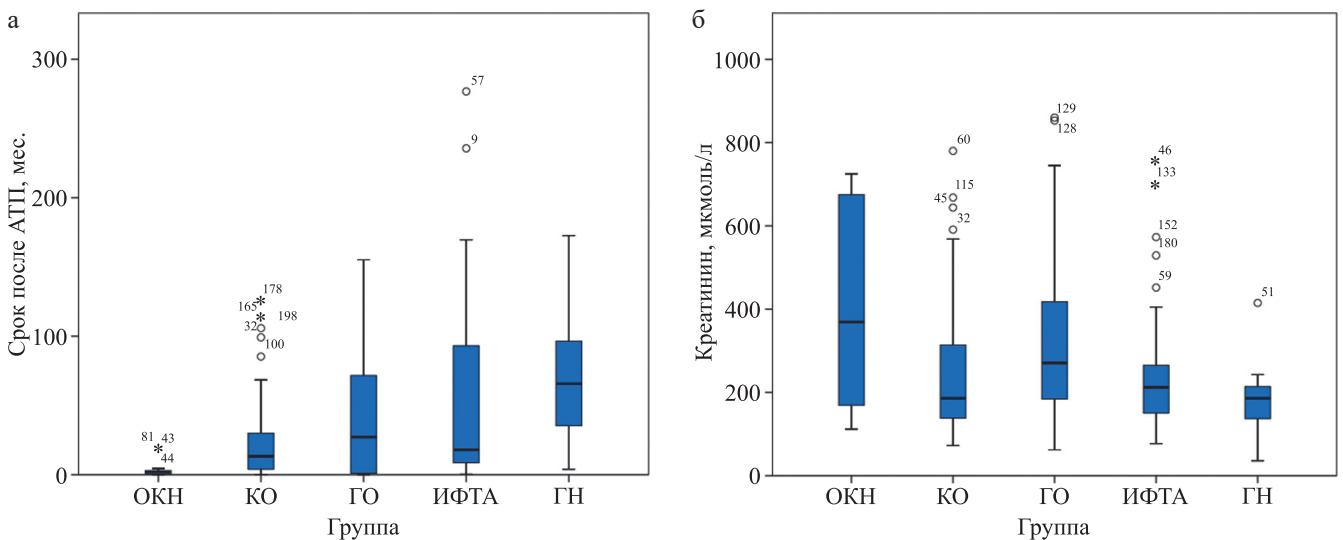


Рис. 2. Различия в сроках возникновения дисфункции (а) и уровне креатинина на момент биопсии (б) в зависимости от гистологического диагноза

Fig. 2. Differences in the timing of dysfunction (a) and baseline creatinine level at the time of biopsy (б) according to histological diagnosis

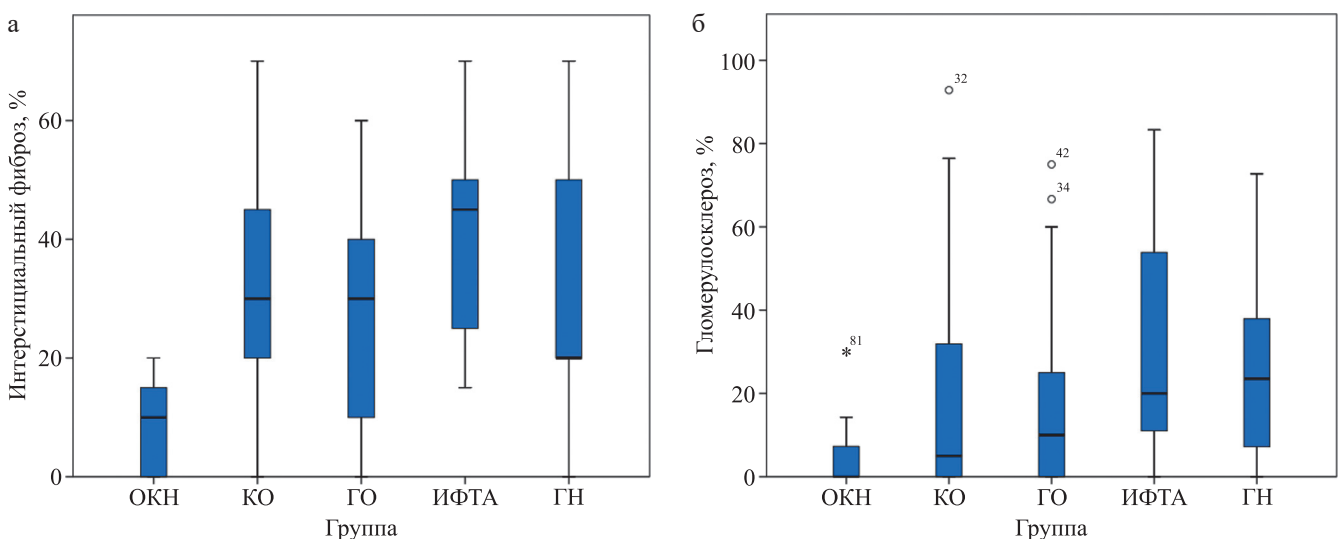


Рис. 3. Выраженность интерстициального фиброза (а) и гломерулосклероза (б) на момент биопсии

Fig. 3. Severity of interstitial fibrosis (а) and glomerulosclerosis (б) at the time of biopsy

Однако несмотря на тенденцию к улучшению функции трансплантата на фоне лечения, в отдаленном периоде выживаемость трансплантатов была наиболее низкой в группе гуморального отторжения, составляя к 3 годам наблюдения 45%. В группах клеточного отторжения, ИФТА и ГН этот показатель составил 75, 70 и 83% соответственно, а наилучшая 1-летняя выживаемость оказалась у пациентов с ОКН – 94% (рис. 5).

С целью определения факторов, ассоциированных с ускоренным прогрессированием дисфункции, проводился сравнительный анализ клинично-демографических, лабораторных и морфологических

характеристик у пациентов с рецидивом тХПН и с функционирующим трансплантатом (табл. 2).

При проведении многофакторного анализа, выполненного в регрессионной модели Кокса, самостоятельными и независимыми предикторами прогноза оказались лишь два фактора – уровень креатинина на момент биопсии и распространенность ИФТА, независимо от основного механизма повреждения (табл. 3).

При этом между выраженностью азотемии на момент биопсии и распространенностью интерстициального фиброза корреляции выявлено не было, более того, в зависимости от основного механизма

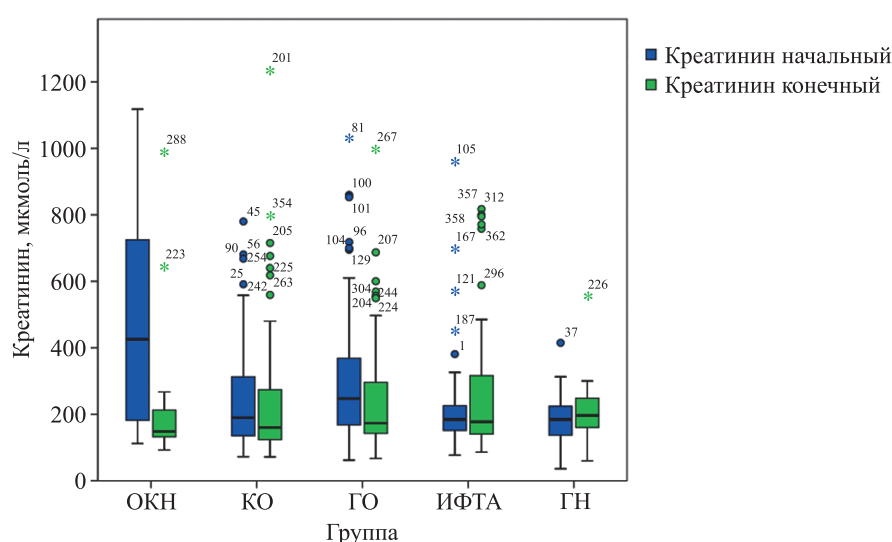


Рис. 4. Динамика функции трансплантата на фоне проводимого лечения

Fig. 4. Changes in graft function during treatment

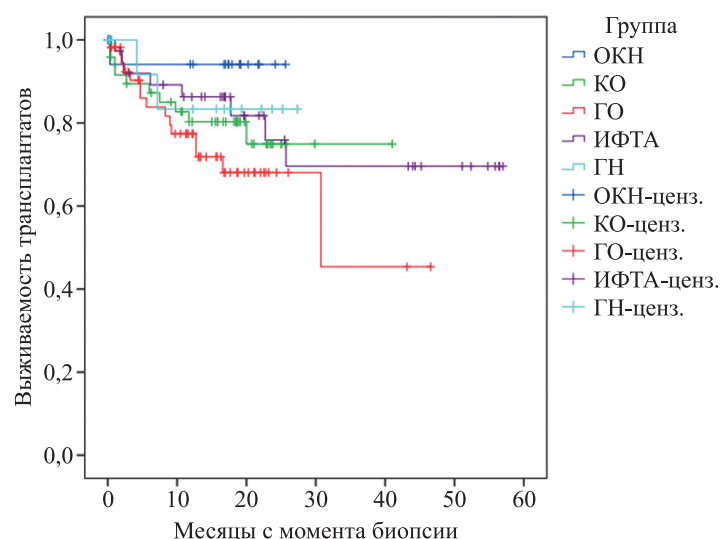


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов в зависимости от причины дисфункции

Fig. 5. Death-censored graft survival depending on the cause of dysfunction

повреждения в разных группах отмечался разнонаправленный характер взаимосвязи (рис. 6).

Так, при ОКН и гуморальном отторжении отмечалась обратная зависимость между уровнем

креатинина и выраженностью интерстициального фиброза, при остальных механизмах выраженность дисфункции коррелировала с распространенностью интерстициального фиброза, однако статистически

Таблица 2

Клинико-лабораторные и морфологические данные у пациентов со стабилизацией функции трансплантата и рецидивом тХПН

Clinical, laboratory and morphological features in patients with stabilized graft function and relapse of ESRD

Показатель	Возраст	Срок после АТП	Креатинин в дебюте	Концентрация Тас	ИФТА	Гломерулосклероз
Сохранная функция	37,1 ± 15,4	42,8 ± 51,7	262 ± 216,4	9,39 ± 17,6	27,5 ± 18,1	19,0 ± 21,8
Рецидив тХПН	88,7 ± 15,8	45,9 ± 60	427,6 ± 211,5	7,89 ± 10,5	40,6 ± 19,7	27,9 ± 25,3
p	0,54	0,76	<0,001	0,66	<0,001	0,05

Таблица 3

Факторы риска потери трансплантата (многофакторная регрессионная модель Кокса)

Risk factors for graft loss (multivariate Cox regression model)

Показатель	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Срок (мес.)	0,006	0,005	1,696	1	0,193	1,006
Возраст (годы)	0,018	0,018	0,968	1	0,325	1,018
Концентрация (нг/мл)	-0,304	0,094	10,461	1	0,001	0,738
Креатинин (мкмоль/л)	0,007	0,001	29,648	1	0,000	1,007
ИФТА (%)	0,058	0,017	11,355	1	0,001	1,060
Гломерулосклероз (%)	-0,005	0,010	0,263	1	0,608	0,995
Группа 1 (reference)			3,016	4	0,555	
Группа 2	0,323	0,964	0,112	1	0,738	10,381
Группа 3	0,005	0,875	0,000	1	0,995	10,005
Группа 4	-0,972	1,221	0,633	1	0,426	0,378
Группа 5	-0,615	1,401	0,193	1	0,661	0,541

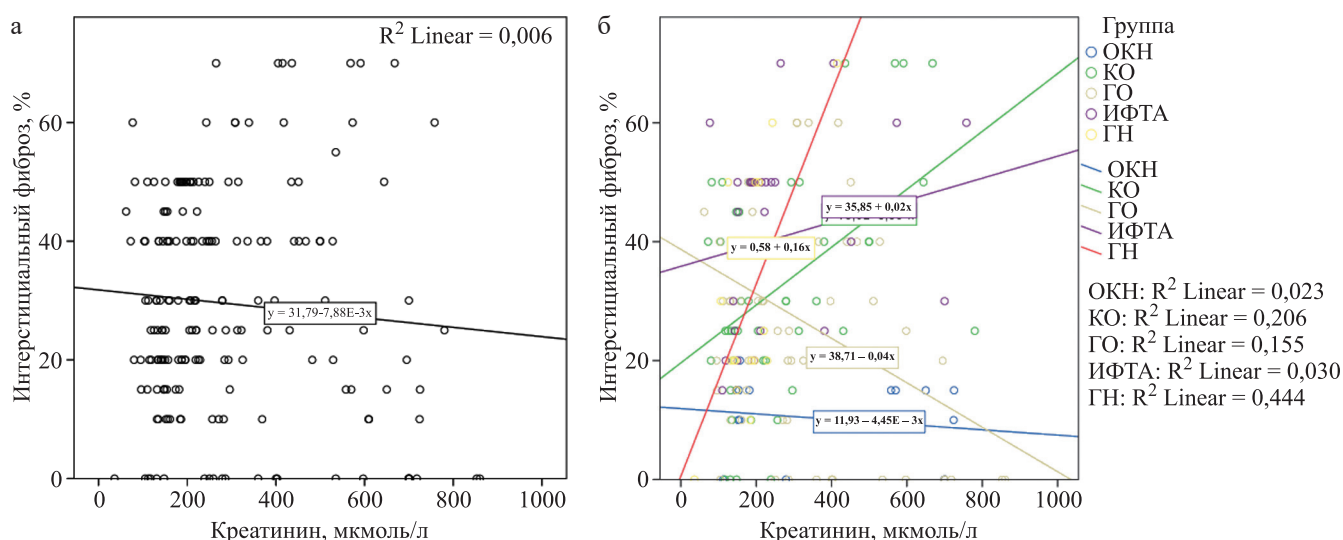


Рис. 6. Корреляция между выраженностью дисфункции на момент биопсии и распространенностью интерстициального фиброза: а – в целом; б – в зависимости от морфологического диагноза

Fig. 6. Correlation between severity of dysfunction at the time of biopsy and prevalence of tubulointerstitial fibrosis (TIF): a – overall; б – depending on morphological diagnosis

значимая зависимость между этими параметрами отмечалась лишь в группе пациентов с гломерулярной патологией ($R^2 = 0,545$; $p < 0,01$).

В целом выживаемость трансплантатов значимо различалась в зависимости от выраженности интерстициального фиброза на момент биопсии, составляя 95,3; 72,5 и 54,2% при распространенности <25, 25–50 и >50% соответственно ($p < 0,01$). Та же закономерность отмечалась и в отношении степени дисфункции на момент биопсии: выживаемость составляла 97, 69 и 34% при уровнях креатинина менее 200, 200–300 и более 300 мкмоль/л соответственно (рис. 7).

Для определения значимости показателей уровня креатинина и распространенности интерстициального фиброза в качестве прогностических маркеров вероятности потери трансплантата был проведен ROC-анализ (рис. 8). Полученная кривая позволяет сделать вывод о том, что оба показателя обладают

хорошей надежностью прогноза почечного ответа, с учетом значения площади под кривой (табл. 4).

С целью прогнозирования вероятности утраты функции трансплантата на основании этих параметров была проанализирована предиктивная ценность нескольких потенциальных моделей, включающих данные показатели.

Модель 1: $\text{Pcr} > 150$ ИФТА >20 (AUC = 0,46).

Модель 2: $\text{Pcr} > 200$ ИФТА >20 (AUC = 0,814).

Модель 3: $\text{Pcr} > 200$ ИФТА >25 (AUC = 0,8).

Модель 4: $\text{Pcr} > 300$ ИФТА >25 (AUC = 0,72).

Наибольшую предиктивную ценность продемонстрировала модель 1, чувствительность которой составляла 91%, а специфичность – 28% ($p < 0,01$ 95% ДИ: 0,74–0,89). Согласно полученным данным, сочетание азотемии в дебюте свыше 200 мкмоль/л и распространенности ИФТА более 20% является прогностически неблагоприятным в отношении почечного прогноза.

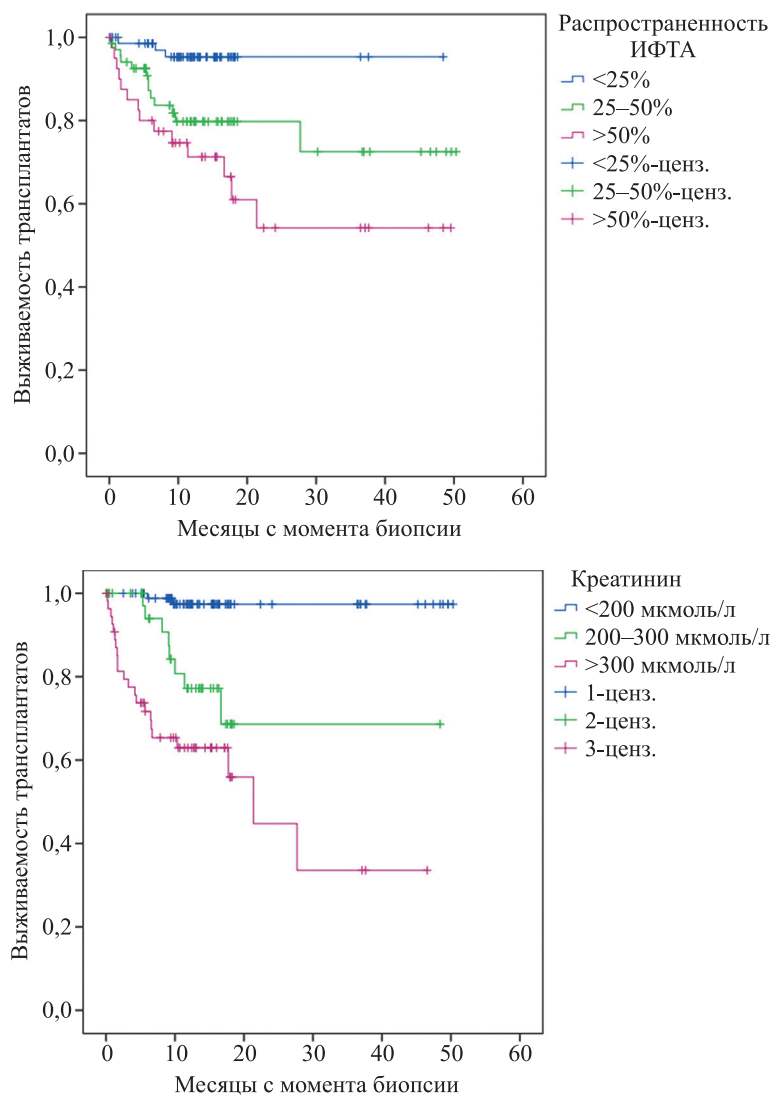


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов в зависимости от распространенности интерстициального фиброза

Fig. 7. Death-censored graft survival depending on prevalence of interstitial fibrosis

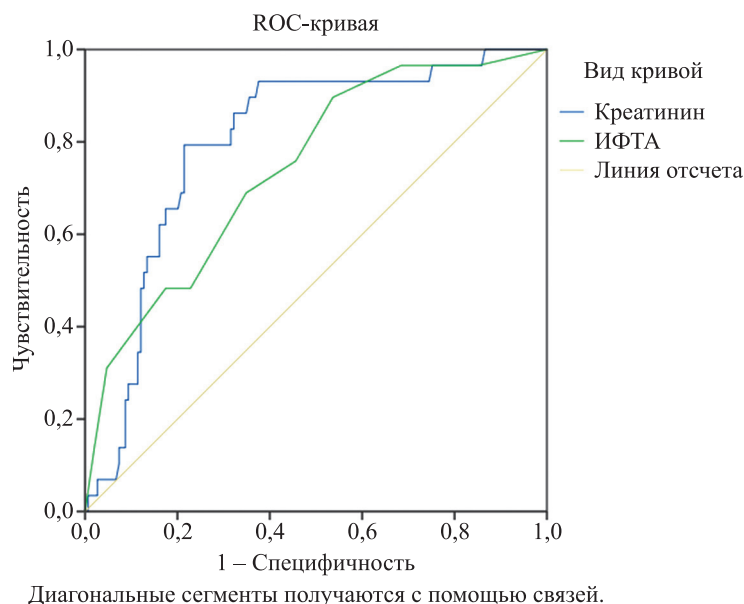


Рис. 8. ROC-кривая прогноза потери трансплантата в зависимости от уровня креатинина на момент биопсии и распространенности фиброза интерстиция

Fig. 8. ROC graft loss prediction curve depending on creatinine level at the time of biopsy and prevalence of interstitial fibrosis

Таблица 4

Площадь под ROC-кривой прогноза потери трансплантата в зависимости от уровня креатинина на момент биопсии и распространенности фиброза интерстиция
Area under ROC-curve for prognosis of graft loss by the severity of dysfunction at the time of biopsy and the degree of interstitial fibrosis

Результат теста Переменная	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотический сигнал	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Креатинин	0,799	0,042	0,000	0,717	0,881
ИФТА	0,744	0,048	0,000	0,649	0,838

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании, как и по данным DeKaf-study и многих других работ, наихудший прогноз отмечался у пациентов с антителоопосредованным отторжением трансплантата. Однако отдаленный прогноз при клеточном отторжении был лишь ненамного лучше. Несмотря на положительную динамику на фоне проведенного лечения, в последующем у 14% пациентов отмечалось прогрессирующее снижение функции трансплантата с развитием рецидива тХПН в 10% случаев. Эти данные согласуются с представлениями о роли клеточного отторжения как триггера других патологических процессов, в том числе ускоренного прогрессирования интерстициального фиброза. Схожие данные были представлены и в работе Lefausheur, который отмечает высокую частоту выраженной инфильтрации в зонах склероза, сохранявшуюся у 61% пациентов после перенесенного клеточного отторжения, что в свою очередь спо-

собствовало снижению отдаленной выживаемости до 70,8% в сравнении с 83,5% у пациентов без персистирующего интерстициального воспаления [15].

Распространенность ИФТА и ГС могут быть как следствием основного патологического процесса, так и фоном, на котором этот процесс развивался. В работе M. Naesens et al. было показано, что не только характер основного патологического процесса, но и выраженность фонового неспецифического повреждения трансплантата определяют его дальнейшую судьбу [22–24]. Прогностическое влияние неспецифического интерстициального фиброза также было продемонстрировано и по данным протокольных биопсий [25]. В связи с этим в нашем исследовании мы рассматривали значимость этих факторов как во всей выборке, независимо от характера основного процесса, так и в каждой группе по отдельности.

Во всех группах за исключением пациентов с ОКН на момент биопсии определялся интерстициальный

фиброз различной выраженности. Максимальная его распространенность отмечалась при неспецифическом нефросклерозе неиммунной природы ($p < 0,05$ в сравнении со всеми другими группами). Возможным объяснением этого феномена может быть то, что в отсутствие других повреждающих механизмов в этой группе процесс склерозирования долгое время остается субклиническим и проявляется дисфункцией трансплантата лишь на стадии распространенного нефросклероза. При этом, как и в других исследованиях, распространенность ИФТА оказалась значимым независимым предиктором прогноза наряду с выраженностью дисфункции в дебюте.

Традиционно этот параметр оценивается по уровню креатинина на момент биопсии, который, как и в настоящем исследовании, во многом определяет вероятность утраты ПТ [26–30]. В других исследованиях выраженность повреждения оценивалась на основании молекулярного профиля (injury-repair response-associated transcripts – IRRATs) [31–34]. При этом в ранние сроки после АТП этот показатель коррелировал с выраженностью острого канальцевого некроза и не сказывался на отдаленной выживаемости [33], тогда как в более поздние сроки при наличии другой специфической причины, в частности гуморального отторжения, он выступал в качестве предиктора ускоренного ее прогрессирования [34]. В нашем исследовании уровень креатинина и его последующая динамика так же, как и в работах Famulski, различались в зависимости от характера основного патологического процесса. Об этом же свидетельствует и разнонаправленный характер корреляции между уровнем креатинина и выраженностью интерстициального фиброза. Таким образом, при оценке риска утраты трансплантата необходимо учитывать всю совокупность потенциальных прогностических факторов, таких как характер основного заболевания, выраженность дисфункции и распространенность фонового интерстициального фиброза.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009 Mar; 9 (3): 527. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x.
2. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012 Feb; 12 (2): 388–399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. Epub 2011 Nov 14.
3. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 Jul 15; 90 (1): 68–74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e065de.
4. Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A et al. Pathological and clinical characterization of the ‘troubled transplant’: data from the DeKAF study. *Am J Transplant*. 2010 Feb; 10 (2): 324–330. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02954.x. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20055809; PMCID: PMC3538367.
5. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D et al. Archetype Analysis Identifies Distinct Profiles in Renal Transplant Recipients with Transplant Glomerulopathy Associated with Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Apr; 30 (4): 625–639. doi: 10.1681/ASN.2018070777. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30872323; PMCID: PMC6442337.
6. Halloran PF, Merino Lopez M, Barreto Pereira A. Identifying Subphenotypes of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplants. *Am J Transplant*. 2016 Mar; 16 (3): 908–920. doi: 10.1111/ajt.13551. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26743766.
7. Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS, Suberbielle-Boissel C, Antoine C, Charron D, Glotz D. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. *Am J Transplant*. 2007 Apr; 7 (4): 832–841. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01686.x. PMID: 17391126.
8. He X, Johnston A. Early acute rejection does not affect chronic allograft nephropathy and death censored graft failure. *Transplant Proc*. 2004 Dec; 36 (10): 2993–2996. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.070. PMID: 15686679.
9. Halloran PF, Chang J, Famulski K, Hidalgo LG, Salazar ID, Merino Lopez M et al. Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul; 26 (7): 1711–1720. doi: 10.1681/ASN.2014060588. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25377077; PMCID: PMC4483591.
10. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with *de novo* donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation*. 2011 May 27; 91 (10): 1103–1109. doi: 10.1097/TP.0b013e3182139da1. PMID: 21403588.
11. El Ters M, Grande JP, Keddis MT, Rodrigo E, Chopra B, Dean PG et al. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant*. 2013 Sep; 13 (9): 2334–2341. doi: 10.1111/ajt.12370. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865852.
12. Cherukuri A, Mehta R, Sharma A, Sood P, Zeevi A, Tevar AD et al. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence. *Kidney Int*. 2019 Jul; 96 (1): 202–213. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.033. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31029504.

13. Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV, Suthanthiran M, Hartono C. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2012 Sep 27; 94 (6): 603–611. doi: 10.1097/TP.0b013e31825def05. PMID: 22932115; PMCID: PMC3621127.
14. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*. 2017 Apr; 101 (4): 713–726. doi: 10.1097/TP.0000000000001608.
15. Lefaucheur C, Gosset C, Rabant M, Viglietti D, Verine J, Aubert O et al. T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. *Am J Transplant*. 2018 Feb; 18 (2): 377–390. doi: 10.1111/ajt.14565. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29086461.
16. Gago M, Cornell LD, Kremers WK, Stegall MD, Cosio FG. Kidney allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant*. 2012 May; 12 (5): 1199–1207. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03911.x. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22221836.
17. Shimizu T, Toma H, Hayakawa N, Shibahara R, Ishiyama R, Hayashida A et al. Clinical and pathological analyses of interstitial fibrosis and tubular atrophy cases after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jul; 21 Suppl 1: 26–30. doi: 10.1111/nep.12766. PMID: 26972969.
18. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018 Feb; 18 (2): 293–307. doi: 10.1111/ajt.14625. Epub 2018 Jan 21. PMID: 29243394; PMCID: PMC5817248.
19. Gosset C, Viglietti D, Rabant M, Verine J, Aubert O, Glotz D et al. Circulating donor-specific anti-HLA antibodies are a major factor in premature and accelerated allograft fibrosis. *Kidney Int*. 2017 Sep; 92 (3): 729–742. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.033. Epub 2017 May 26. PMID: 28554738.
20. Einecke G, Reeve J, Gupta G, Böhmig GA, Eskandary F, Bromberg JS et al. Factors associated with kidney graft survival in pure antibody-mediated rejection at the time of indication biopsy: Importance of parenchymal injury but not disease activity. *Am J Transplant*. 2021 Apr; 21 (4): 1391–1401. doi: 10.1111/ajt.16161. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32594646.
21. Van Loon E, Senev A, Lerut E, Coemans M, Callemeyn J, Van Keer JM et al. Assessing the Complex Causes of Kidney Allograft Loss. *Transplantation*. 2020 Dec; 104 (12): 2557–2566. doi: 10.1097/TP.0000000000003192. PMID: 32091487.
22. Naesens M, Kuypers DR, De Vusser K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P, Claes K et al. Chronic histological damage in early indication biopsies is an independent risk factor for late renal allograft failure. *Am J Transplant*. 2013 Jan; 13 (1): 86–99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04304.x. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23136888.
23. Naesens M, Kuypers DR, De Vusser K, Evenepoel P, Claes K, Bammens B et al. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. *Transplantation*. 2014 Aug 27; 98 (4): 427–435.
24. Toki D, Inui M, Ishida H, Okumi M, Shimizu T, Shirakawa H et al. Interstitial fibrosis is the critical determinant of impaired renal function in transplant glomerulopathy. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jul; 21 Suppl 1: 20–25. doi: 10.1111/nep.12765. PMID: 26970313.
25. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov; 24 (11): 1913–1923. doi: 10.1681/ASN.2012111081. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23949799; PMCID: PMC3810080.
26. Khalkhali HR, Ghafari A, Hajizadeh E, Kazemnejad A. Risk Factors of Long-Term Graft Loss in Renal Transplant Recipients with Chronic Allograft Dysfunction. *Exp Clin Transplant*. 2010 Dec; 8 (4): 277–282.
27. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int*. 2002; 62 (5): 1848–1854.
28. Sijpkens YWJ, Zwinderman AH, Mallat MJK, Boom H, Fijter JWde, Paul LC. Intercept and slope analysis of risk factors in chronic renal allograft nephropathy. *Graft*. 2002 Mar; 5 (2): 108–113.
29. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep; 14 (9): 2387–2394.
30. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 May; 18 Suppl 1: i3–i6. doi: 10.1093/ndt/gfg1027. PMID: 12738756.
31. Halloran PF, Reeve J, Akalin E, Aubert O, Böhmig GA, Brennan D et al. Real Time Central Assessment of Kidney Transplant Indication Biopsies by Microarrays: The INTERCOMEX Study. *Am J Transplant*. 2017 Nov; 17 (11): 2851–2862. doi: 10.1111/ajt.14329. Epub 2017 May 30. PMID: 28449409.
32. Einecke G, Reeve J, Sis B, Mengel M, Hidalgo L, Famulski KS et al. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest*. 2010; 120 (6): 1862–1872.
33. Famulski KS, de Freitas DG, Kreepala C, Chang J, Selares J, Sis B et al. Molecular phenotypes of acute kidney injury in kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*. 2012 May; 23 (5): 948–958. doi: 10.1681/ASN.2011090887. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22343120; PMCID: PMC3338297.
34. Famulski KS, Reeve J, de Freitas DG, Kreepala C, Chang J, Halloran PF. Kidney transplants with progressing chronic diseases express high levels of acute kidney injury transcripts. *Am J Transplant*. 2013; 13 (3): 634–644.

Статья поступила в редакцию 25.06.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.06.2024