

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЗДНЕГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Столяревич Е.С.^{1, 3, 4}, Артюхина Л.Ю.⁴, Ким И.Г.^{1, 4}, Куренкова Л.Г.², Томилина Н.А.^{1, 3, 4}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

² Отделение патологической анатомии того же центра

³ Кафедра нефрологии факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва, Российская Федерация

⁴ ГКБ № 52, Москва, Российская Федерация

Отторжение трансплантата остается одной из наиболее частых причин дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки после АТП. **Цель исследования:** проанализировать частоту встречаемости различных вариантов позднего отторжения трансплантата, выявить особенности их клинических проявлений и течения, а также определить морфологические и клинические факторы, определяющие прогноз нефропатии при различных типах позднего отторжения трансплантата. **Материалы и методы.** Проанализированы материалы 265 пациентов, которым в связи с поздней дисфункцией почечного трансплантата было выполнено 294 биопсии (в среднем через $48,8 \pm 46,1$ мес. после АТП), на основании чего верифицирован диагноз острого ($n = 193$) или хронического ($n = 78$) отторжения трансплантата либо (в 23 случаях) их сочетание. **Результаты.** Свечение C4d выявлялось в 36% случаев острого отторжения и в 62% случаев при ХОТ (в том числе при ХТГ – 67%, при васкулопатии – 50%). 5-летняя выживаемость трансплантатов составила 47, 13 и 25% при ООТ, ХОТ и сочетании ООТ+ХОТ соответственно ($p < 0,01$). При этом в случаях острого отторжения прогноз C4d+-форм был хуже, чем при отсутствии свечения C4d (53% vs 33%; $p = 0.002$), тогда как при хроническом отторжении подобная закономерность отсутствовала (36% vs 34%; $p = NS$). **Выводы.** Свечение C4d чаще выявляется при хроническом отторжении трансплантата, не влияя, однако, на его прогноз. При остром отторжении трансплантата свечение C4d отмечается реже, но является самостоятельным прогностическим фактором.

Ключевые слова: трансплантация почки, гуморальное отторжение трансплантата, C4d-фрагмент системы комплемента.

LATE RENAL GRAFT REJECTION: PATHOLOGY AND PROGNOSIS

Stolyarevich E.S.^{1, 3, 4}, Artyukhina L.Y.⁴, Kim I.G.^{1, 4}, Kurenkova L.G.², Tomilina N.A.^{1, 3, 4}

¹ Division of nephrology, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Clinical pathology division at the same center

³ Chair of Nephrology, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow City Hospital N 52, Russian Federation

Rejection has always been one of the most important cause of late renal graft dysfunction. **Aim** of the study was to analyze the prevalence of different clinico-pathological variants of rejection that cause late graft dysfunction, and evaluate their impact on long-term outcome. **Materials and methods.** This is a retrospective study that analyzed 294 needle core biopsy specimens from 265 renal transplant recipients with late ($48,8 \pm 46,1$ months after transplantation) allograft dysfunction caused by late acute rejection (LAR, $n = 193$) or chronic rejection (CR, $n = 78$) or both ($n = 23$). C4d staining was performed by immunofluorescence (IF) on frozen sections using a standard protocol. **Results.** Peritubular capillary C4d deposition was identified in 36% samples with acute rejection and in 62% cases of chronic rejection (including 67% cases of transplant glomerulopathy, and 50% – of isolated chronic vasculopathy). 5-year graft survival for LAR vs CR vs their combination was 47, 13 and 25%, respectively. The outcome of C4d– LAR was ($p < 0,01$) better than of C4d+ acute rejection: at 60 months, graft survival for diffuse C4d+ vs C4d– was 33% vs 53%, respectively. In cases of chronic rejection C4d+ vs C4d– it was not statistically significant (34% vs 36%). **Conclusion.** In long-term allograft biopsy C4d positivity is more characteristic for chronic rejection than for acute rejection. Only diffuse C4d staining affects the outcome. C4d– positivity is associated with worse allograft survival in cases of late acute rejection, but not in cases of chronic rejection.

Key words: kidney transplantation, humoral rejection, C4d.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории клинической нефротрансплантологии отторжение почечного трансплантата оставалось главным препятствием, не позволяющим добиться оптимальных результатов операции. Несмотря на появление новых и все более мощных иммуносупрессантов, позволяющих значительно уменьшить частоту острого отторжения преимущественно в ранние сроки после аллотрансплантации почки (АТП), полностью решить эту проблему до сих пор не удалось. Более того, исследования последних лет показали, что именно отторжение является основной причиной потерь трансплантированной почки в отдаленные сроки после АТП. Так, по данным DeKAF-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, о чем свидетельствовало выявление донорспецифических антител (DSA) либо свечения C4d-фрагмента компонента на перитубулярных капиллярах [1, 2].

В соответствии с Banff-классификацией патологии почечного трансплантата, принятой в 1997 г., в структуре острого отторжения трансплантата (ООТ) традиционно выделяют клеточное интерстициальное (Banff 1), клеточное сосудистое, проявляющееся интимальным артериитом (Banff 2), и гуморальное сосудистое отторжение с картиной некротизирующего артериита (Banff 3) [3].

С начала 2000-х годов возможности диагностики гуморального отторжения значительно расширились благодаря исследованиям Feucht H.E., описавшего свечение C4d-фрагмента компонента на перитубулярных капиллярах, выявляемого при иммунофлюоресцентном исследовании у пациентов с высоким иммунологическим риском и признаками острого отторжения трансплантата [4]. Последующие исследования выявили тесную корреляцию между свечением C4d и появлением антидонор-

ских антител в сыворотке пациента, что позволило рассматривать этот феномен как маркер активации гуморального звена иммунитета. Исследования Mauiyyedi с соавт. подтвердили высокую чувствительность и специфичность этого метода в диагностике гуморального отторжения, составляющие 90 и 98% соответственно [5, 6].

Использование иммунофлюоресценции для диагностики гуморального отторжения позволило также уточнить представления о морфологической картине ранних стадий этого процесса, когда основной мишенью антител являются не крупные сосуды, а эндотелий капилляров клубочков и/или перитубулярных капилляров. Это позволило включить в классификацию патологии почечного трансплантата также микроциркуляторный тип гуморального отторжения с явлениями капиллярита в капиллярах клубочков или перитубулярных капиллярах при их сочетании со свечением C4d-фрагмента компонента [7, 8].

Другим вариантом патологии почечного трансплантата является хроническое отторжение трансплантата (ХОТ), в патогенезе которого ведущую роль играет активация гуморального звена аллоиммунного ответа. В зависимости от преимущественной локализации процесса в рамках ХОТ выделяют хроническую трансплантационную гломерулопатию (ХТГ) и хроническую трансплантационную васкулопатию [ХТВ]. Персистирующая, вялотекущая иммунная реакция с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов ведет к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза, что определяет как характерную морфологическую картину, так и клинические особенности этого процесса [9–11]. Особое диагностическое и прогностическое значение при ХОТ, как и при остром отторжении, имеют данные иммунофлюоресценции, в зависимости от которых выделяют хроническое активное (C4d+) и неактивное (C4d-) отторжение, что, в свою очередь, во многом определяет тактику лечения этой патологии. Проявлением активности

Столяревич Екатерина Сергеевна – д. м. н., старший научный сотрудник, доцент кафедры нефрологии факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва, РФ. *Артюхина Людмила Юрьевна* – заведующая отделением ГКБ № 52, Москва. *Ким Ирина Геннадьевна* – к. м. н., старший научный сотрудник отделения нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва. *Куренкова Любовь Григорьевна* – к. м. н., старший научный сотрудник отделения патологической анатомии того же центра. *Томилина Наталья Аркадьевна* – д. м. н., заведующая отделением, профессор кафедры нефрологии факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва, РФ.

Для корреспонденции: Столяревич Екатерина Сергеевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
E-mail: stolyarevich@yandex.ru.

Stolyarevich Ekaterina Sergeevna – Senior Research Fellow, Associate Professor Chair of Nephrology, Moscow University of Medicine and Dentistry, Russian Federation. *Artyukhina Lyudmila Yuryevna* – nephrologist Moscow City Hospital N 52. *Kim Irina Gennadyevna* – Senior Research Fellow Division of nephrology, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Kurenkova Lubov Grigoryevna* – Senior Research Fellow at the same center. *Tomilina Natalya Arkadyevna* – Head of the Division, Professor of the Department Division of nephrology, at the same center.

For correspondence: Stolyarevich Ekaterina Sergeevna. Address: 1, Shchukinskaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation.
E-mail: stolyarevich@yandex.ru.

процесса считается также сочетание хронического отторжения с признаками острого клеточного отторжения независимо от свечения C4d.

Прогностическое значение типа отторжения, оцененного в соответствии с Banff-классификацией, на сегодняшний день убедительно доказано и не является предметом обсуждения. Вместе с тем морфологические проявления этой патологии столь многообразны, что в реальной клинической практике не всегда удается четко разграничить различные его варианты. В особенности это относится к эпизодам отторжения в поздние сроки после АТП, когда оно развивается на фоне предсуществующей патологии трансплантата.

Выделение клеточного и гуморального отторжения также подчас затруднено, поскольку в большинстве случаев оба этих механизма могут в том или ином соотношении сочетаться [12, 13]. При этом даже если в морфологической картине преобладают признаки клеточного отторжения, присутствие гуморального компонента в значительной степени ухудшает прогноз нефропатии. Так, по данным различных авторов, потери трансплантата при клеточном варианте отторжения не превышают 4–7%, тогда как при его сочетании с гуморальным компонентом (C4d+) они возрастают до 30–50% [6, 14–17].

Многие авторы также подвергают сомнению диагностические критерии гуморального отторжения, представленные в Banff-классификации. Согласно последней, этот диагноз может быть поставлен только при наличии всех трех параметров: характерной морфологической картины, присутствия DSA и свечения C4d на перитубулярных капиллярах (ПТК), тогда как данные многочисленных исследований не только подтверждают возможность C4d-негативного гуморального отторжения, но и демонстрируют достаточно высокую его распространенность [18, 19]. Таким образом, существующая классификация патологии трансплантата, обусловленной активацией иммунного ответа, не позволяет в полной степени оценить многообразие проявлений отторжения, и прогностическое значение отдельных морфологических и иммуногистохимических характеристик отторжения остается предметом изучения. При этом противоречивые результаты исследований зачастую связаны не только с различиями в дизайне и использованием различных методик определения C4d и DSA, но и с большой неоднородностью исследуемых групп по срокам развития отторжения и морфологической картине.

Целью настоящего исследования было проанализировать частоту встречаемости различных вариантов позднего отторжения трансплантата, выявить особенности их клинических проявлений и течения, а также определить прогностическое значение

морфологических и клинических факторов при различных типах позднего отторжения трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клиничко-лабораторные и морфологические данные 265 пациентов с острым либо хроническим отторжением почечного трансплантата, развившимся в поздние (более 3 мес.) сроки после АТП. Этим пациентам было выполнено 294 биопсии трансплантата в период с 2002-го по 2011 г. (в среднем через $48,8 \pm 46,1$ мес. после АТП). Средний возраст реципиентов составлял $38,1 \pm 11,9$ года.

У всех пациентов показанием к биопсии была дисфункция почечного трансплантата, которая характеризовалась повышением уровня креатинина сыворотки крови (в среднем до $0,29 \pm 0,18$ ммоль/л) и была изолированной либо сочеталась с протеинурией (в среднем $1,76 \pm 1,63$ г/сут). У 13 человек дисфункция проявлялась только протеинурией более 1 г/сут. Большинство реципиентов получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), включавшую циклоспорин (219 человек) либо такролимус (33 пациента) в сочетании с кортикостероидами, микофенолатами (188 чел.) и/или азатиоприном (28 чел.); 36 человек получали 2-компонентную ИСТ, которая состояла в комбинации циклоспорина (СуА) с кортикостероидами; 13 человек на момент биопсии получали ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сертикан).

Морфологическая диагностика отторжения проводилась в соответствии с Banff-классификацией [8]. При этом мы рассматривали острое отторжение, выделяя клеточное интерстициальное, клеточное сосудистое, гуморальное сосудистое и гуморальное микроциркуляторное, и хроническое отторжение с выделением трансплантационной гломерулопатии, васкулопатии и смешанной формы. Как и другие авторы, пограничные изменения (ПИ) рассматривали как вариант интерстициального клеточного отторжения. При ПИ в сочетании со свечением C4d и признаками микроциркуляторного воспаления диагностировали микроциркуляторное гуморальное отторжение.

Случаи сочетания острого и хронического отторжения ($n = 23$) были исключены из анализа. Сочетание ХОТ с небольшим тубулитом, а также с острой трансплантационной гломерулопатией (ОТГ) рассматривались как варианты морфологических проявлений хронического отторжения.

Определение C4d выполнялось на замороженных срезах методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием FITC-меченых моноклональных антител к C4d-фрагменту комплемента (Quidel Corporation, San Diego, CA).

В соответствии с Banff-классификацией свечение оценивалось как фокальное либо диффузное, которое констатировали по свечению соответственно менее или более 50% ПТК.

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–Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Актуальная выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Майера.

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре наблюдавшегося нами позднего отторжения почечного трансплантата половину случаев ($n = 136, 50\%$) составляли эпизоды интерстициального клеточного отторжения, включавшие в том числе 35 случаев ПИ. Реже встречалось клеточное сосудистое отторжение (11%; $n = 30$) и еще реже – сосудистое отторжение с картиной некротизирующего артериита (2,5%; $n = 7$). Гуморальное отторжение с поражением микроциркуляторного русла (без клеточного компонента) было диагностировано у 20 человек (7%). Почти в трети случаев ($n = 78, 29\%$) выявлялось ХОТ, в том числе ХТГ – у 49 человек (18%), васкулопатия – у 11 (4%) и их сочетание – у 18 человек (6%) (табл. 1).

Сроки развития различных вариантов отторжения и их клинические проявления к моменту биопсии имели существенные различия. Так, ХОТ

развивалось значительно позднее ООТ и характеризовалось значительно более высокой протеинурией, при том что уровень креатинина плазмы в этих группах значимо не различался (табл. 1).

В свою очередь, при ООТ степень повышения креатинина сыворотки значимо различалась в зависимости от его морфологического варианта, будучи максимальной при гуморальном сосудистом отторжении (Banff 3). В то же время ни сроки возникновения ООТ, ни выраженность протеинурии в этих случаях значимо не различались (табл. 1).

Выживаемость трансплантатов непосредственно зависела от морфологического варианта отторжения и у пациентов с острым отторжением была значимо выше, чем при ХОТ, причем независимо от того, было ли последнее изолированным или сочеталось с ООТ. 5-летняя выживаемость с момента биопсии составила 47, 13 и 25% при ООТ, ХОТ и сочетании острого и хронического отторжения соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1). В свою очередь, при остром отторжении прогноз непосредственно зависел от его морфологической картины, будучи наилучшим при клеточном интерстициальном типе и наихудшим при гуморальном сосудистом варианте (рис. 1). При ХОТ выживаемость трансплантатов в зависимости от его формы значимо не различалась ($p = 0,8$) (табл. 2).

Активация гуморального звена иммунитета отмечалась при всех морфологических вариантах острого отторжения, за исключением пограничных изменений (картина ПИ в сочетании со свечением C4d у всех пациентов сочеталась с признаками микроциркуляторного воспаления и расценивалась как соответствующий вариант гуморального отторжения). В целом при ООТ она выявлялась в 35%, а при ХОТ – в 60% случаев. При этом частота встречаемости и характер свечения (диффузное либо фокальное) различались в зависимости от особенностей морфологической картины (рис. 2).

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики различных морфологических вариантов позднего отторжения

	n (%)	Срок после АТП	Креатинин крови	Протеинурия
ХОТ		79,5 (40,2; 115)**	0,23 (0,17; 0,29)	2,25 (1,0; 3,5)**
ХТГ	49 (18)	75,6 (37,3; 106,8)	0,2 (0,17; 0,27)	2,4 (1,0; 4,2)
Васкулопатия	11 (4)	53,2 (13,9; 74,8)	0,26 (0,18; 0,39)	0,8 (0,2; 2,9)
Смешанная	18 (6)	105,8 (81,5; 155,5)	0,24 (0,18; 0,3)	1,9 (1,3; 3,5)
ООТ		16,8 (6,1; 45,9)	0,25 (0,18; 0,31)	0,4 (0,1; 1,0)
ПИ	35 (13)	5,9 (3,2; 15,9)*	0,18 (0,16; 0,25)	0,45 (0,1; 1,0)
Banff 1	101 (37)	21,9 (7,3; 57,4)	0,25 (0,2; 0,33)	0,4 (0,1; 1,0)
Banff 2	30 (11)	18,7 (6,1; 56,6)	0,3 (0,2; 0,4)	0,8 (0,15; 1,6)
Banff 3	7 (2,5)	24,7 (13,3; 64,4)	0,54 (0,32; 0,6)*	0,35 (0,07; 1,6)
Гуморальное микроциркуляторное	20 (7)	23,1 (10,3; 39,2)	0,23 (0,17; 0,37)	0,54 (0,17; 1,1)

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении со всеми остальными группами; ** – $p < 0,05$ в сравнении с ООТ.

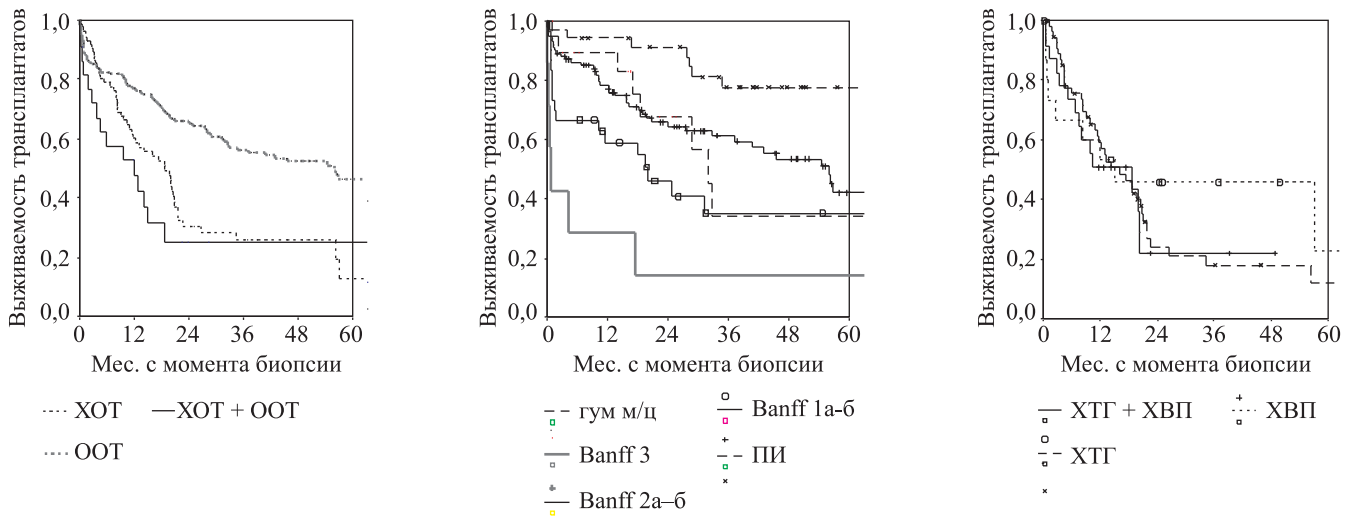


Таблица 2

Вывиаемость трансплантатов в зависимости от морфологического варианта отторжения (%)

Срок с момента биопсии	ПИ	1а–б	2а–б	3	Гум м/ц	ХТГ	ХВП	ХТГ+ХВП
1 год	94	78	59	29	89	59	53	51
2 года	91	66	46	14	68	24	46	22
5 лет	77	42	35	14	34	12	23	22

В целом позднее ООТ развивалось как преимущественно клеточное в 64% случаев. У 28% пациентов развивался смешанный (клеточный + гуморальный) вариант, и наиболее редко наблюдалось так называемое «чистое» гуморальное отторжение или микроциркуляторный вариант гуморального отторжения без клеточного компонента. Последний был выявлен лишь в 8% случаев ООТ. При ХОТ свечение С4d на ПТК выявлялось в 67% случаев, если имела место при хроническом отторжении трансплантата и в 50% – при трансплантационной васкулопатии.

В целом свечение С4d на ПТК имело самостоятельное прогностическое значение, оказывая влия-

ние на прогрессирование отторжения независимо от его морфологического варианта (рис. 3). При этом отрицательное прогностическое значение имело лишь диффузное свечение, тогда как при фокальном свечении прогноз лишь немного отличался от такового у С4d-негативных пациентов.

Однако при более подробном анализе выяснилось, что ухудшение прогноза при С4d-позитивном отторжении отмечалось лишь в случаях острого отторжения (53% vs 33%; p = 0.03), тогда как при хроническом отторжении С4d-позитивность не влияла значимо на выживаемость трансплантированной почки (p = 0,6) (рис. 4, б).

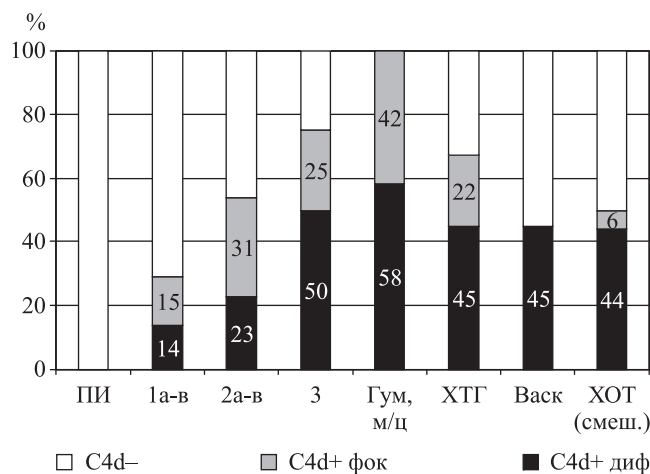
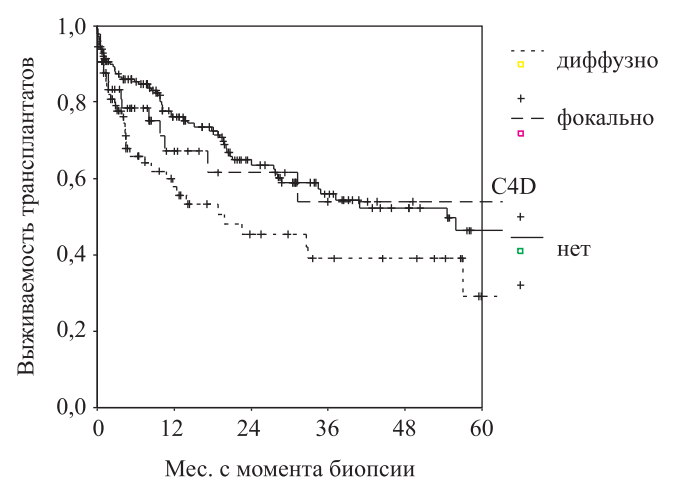


Рис. 2. Свечение С4d-фрагмента комплемента при различных вариантах отторжения



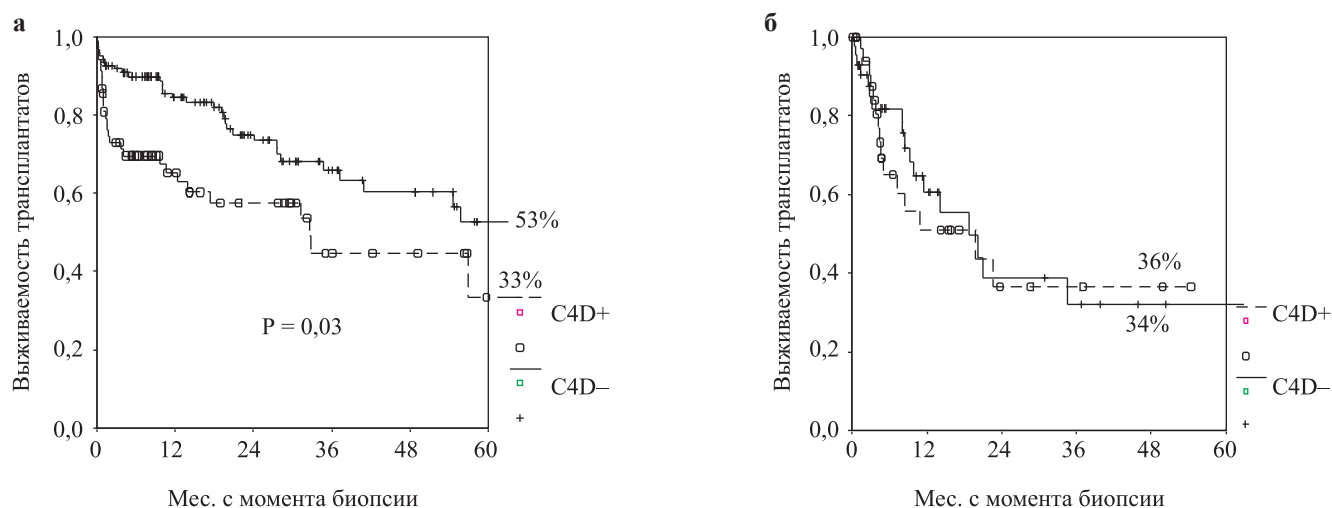


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов при остром (а) и хроническом (б) отторжении в зависимости от свечения C4d (рассматривалось только диффузное свечение) на ПТК

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Патология почечного трансплантата, ассоциированная с активацией иммунного ответа, включает в себя широкий спектр изменений, различающихся по патогенетическим механизмам, морфологической картине, течению и прогнозу, что требует, соответственно, различных подходов к лечению этих форм отторжения. При этом, особенно на поздних сроках после АТП, как правило, имеет место сочетанное воздействие целого ряда факторов, оказывающих самостоятельное влияние на течение нефропатии. Значение этих факторов для прогноза на сегодняшний день остается предметом дискуссии.

Важнейшей характеристикой отторжения, отражающей механизм его развития и связанные с этим особенности течения и отдаленный прогноз, является свечение C4d-фрагмента комплемента на ПТК. Однако если отрицательное прогностическое значение этого признака подтверждено для ранних эпизодов отторжения [6, 15, 16], то для позднего острого и хронического отторжения оно признается не всеми авторами. В частности, в ряде исследований было показано, что выживаемость трансплантатов при позднем гуморальном отторжении значительно ниже, чем в C4d-негативной группе [20–23]. В то же время, по данным других авторов, такой закономерности не выявлялось [24–26]. N. Keiran с соавт., которые анализировали результаты биопсий, выполненных на поздних сроках после АТП (более 10 лет), отмечают прогностическое значение C4d лишь при его ассоциации с трансплантационной гломерулопатией, тогда как в отсутствие последней, по их данным, свечение C4d не оказывало влияния на прогноз нефропатии [27]. Одним из возможных объяснений этих противоречий может служить предположение о существовании различных форм

и проявлений гуморального отторжения в поздние сроки после АТП, в том числе C4d-негативных его форм.

В последние годы предметом изучения является микроциркуляторный вариант гуморального отторжения, важнейшими проявлениями которого считаются явления капиллярита, локализующегося в капиллярах клубочков и перитубулярных капиллярах с фиксацией в них нейтрофилов и моноцитов. В большинстве случаев эти морфологические признаки тесно коррелируют с выявлением антидонорских антител и свечением C4d на ПТК и впоследствии приводят к развитию ХТГ и снижению функции трансплантата. Однако имеются сообщения о том, что они могут выявляться изолированно либо предшествовать появлению других признаков гуморального отторжения, что позволило предположить возможность C4d-негативного микроциркуляторного варианта гуморального отторжения [18, 28, 29]. В частности, исследования Loupy продемонстрировали повышение риска развития ХОТ в 4 раза в случаях выявления при протокольной биопсии признаков микроциркуляторного воспаления и DSA независимо от свечения C4d на ПТК [30]. Сходные данные демонстрирует и Miura с соавторами: у всех пациентов, у которых после десенсибилизации в протокольных биопсиях выявлялись признаки субклинического микроциркуляторного воспаления, впоследствии развилась ХТГ, при том что DSA выявлялись в 60% случаев, а свечение C4d – лишь в 20% [31]. В исследовании B. Sis и соавт. существование C4d-негативного гуморального отторжения подтверждается также экспрессией 12 эндотелий-ассоциированных генов (ENDATs) у пациентов с DSA и микроциркуляторным воспалением, но оно не во всех случаях сопровождалось свечением C4d на ПТК [29].

В связи с этим особый интерес приобретают данные о значении свечения C4d, выявляемого лишь фокально. Хотя Vanff-классификация рассматривает в качестве диагностического критерия гуморального отторжения лишь диффузное свечение, тем не менее, по данным некоторых исследований, фокальное свечение C4d характеризуется снижением выживаемости трансплантатов, правда, менее выраженным, чем при диффузном типе свечения. Это особенно характерно для эпизодов отторжения в поздние сроки после АТП, когда фокальный тип свечения встречается чаще (что может отражать меньшую активность гуморального отторжения), коррелируя при этом с выявлением антител, признаками микроциркуляторного воспаления и ТГ [21, 30, 32].

Наши данные свидетельствуют о самостоятельном влиянии свечения C4d на ПТК на прогноз острого позднего отторжения. Несмотря на то что в большинстве случаев C4d-позитивного отторжения имел место смешанный характер повреждения (клеточный + гуморальный), диффузное свечение C4d на ПТК оказывало влияние на прогноз независимо от морфологической картины острого отторжения. В то же время прогностическое значение фокального свечения оказалось незначительным.

Актуальной темой для дискуссии на протяжении последних лет остается и значение активации системы комплемента при хроническом отторжении. Несмотря на очевидную роль гуморального звена иммунитета в развитии ХОТ, подтвержденную как экспериментально [33], так и многочисленными клиническими исследованиями [10, 19, 34], данные о частоте выявления C4d при ХТГ также варьируют в широких пределах – от 25 [35, 36] до 66% [34], в среднем составляя 53% [13]. При этом даже в случаях C4d-негативной трансплантационной гломерулопатии (ТГ) участие в ее патогенезе анти-НЛА-антител считается несомненным. Так, в исследовании J.M. Gloor с соавт. анти-НЛА-антитела выявлялись у 82% пациентов с ТГ, тогда как свечение C4d было положительным лишь в 25% случаев [35]. Возможным объяснением этому могут служить различия в чувствительности различных методов определения C4d, а также динамичный характер процесса, при котором в зависимости от его активности у одного и того же пациента свечение C4d может появляться и исчезать с течением времени [30, 34, 37]. Помимо этого, имеются данные о значении других, не связанных с активацией системы комплемента механизмов, связанных с действием антител на эндотелий, роль которых возрастает при позднем остром и хроническом отторжении [38, 39]. Таким образом, разделение ХОТ, и в частности ТГ, на активное и неактивное, основанное только на свечении C4d, представляется не вполне корректным.

Тем не менее большинство авторов описывают значительное влияние C4d на прогноз ХОТ. Так, в исследовании N. Kieran с соавт. выживаемость трансплантата была значительно ниже при сочетании ТГ с C4d на ПТК, причем особенно тяжелым был прогноз у пациентов, имевших эту комбинацию признаков на фоне выраженной дисфункции трансплантата (креатинин крови выше 2,3 мг/дл). У 80% этих пациентов рецидив тХПН развился в течение года [27]. E. David-Neto описывает сходную закономерность у пациентов с ХОТ без признаков ТГ: различия в 4-летней выживаемости трансплантата составили 37% (87% vs 50% при C4d- и C4d+ соответственно, $p = 0,002$) [40]. По данным других авторов, прогноз не различался или даже был лучше при активном ХОТ. Так, B. Sis с соавт. описывают сходную выживаемость трансплантатов при ТГ при C4d-позитивности и C4d-негативности. К 15 годам наблюдения она составляла 35 и 40% при C4d+ и C4d- соответственно ($p = 0,85$) [19]. В то же время, по данным S. Mauiyyedi с соавт., однолетняя выживаемость РАТ при C4d+ ХОТ была выше, чем при C4d- ХОТ (65% vs 25% соответственно). Хотя эта особенность отчасти может объясняться более активной терапевтической тактикой у C4d+-пациентов, однако даже при отсутствии лечения выживаемость трансплантата в C4d+-случаях оказалась несколько выше 40% vs 25% (p -NS) [10].

Морфологические признаки трансплантационной гломерулопатии также рассматриваются как самостоятельный прогностический фактор, не зависящий от сопутствующих проявлений отторжения, что было подтверждено данными как протокольных [41], так и индикационных биопсий [35, 42]. Тем не менее некоторые исследования последних лет демонстрируют высокую выживаемость трансплантатов с трансплантационной гломерулопатией, что может объясняться использованием более мощных иммуносупрессантов в лечении этой патологии [43].

В нашем исследовании свечение C4d выявлялось в большинстве случаев ХОТ (59%). Причем оно наблюдалось как при ХТГ, в патогенезе которой ключевую роль играет активация гуморального звена иммунитета, так и при хронической васкулопатии без признаков ТГ, которую традиционно рассматривают в рамках клеточно-опосредованного хронического отторжения. Частота C4d-позитивных форм, хотя и была несколько выше при ХТГ, статистически не различалась при обоих вариантах ХОТ (67 и 50% соответственно), что согласуется с имеющимися представлениями о C4d-негативном гуморальном отторжении. Помимо этого, наши данные свидетельствуют о возможной роли гуморального иммунитета в развитии трансплантационной васкулопатии. При этом мы не получили подтверждения

отрицательного прогностического значения C4d при ХОТ – выживаемость трансплантатов практически не различалась в зависимости от его присутствия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gaston R.S., Cecka J.M., Kasiske B.L. et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 Jul 15; 90 (1): 68–74.
2. Gourishankar S., Leduc R., Connett J. et al. Pathological and clinical characterization of the «troubled transplant»: data from the DeKAF study. *Am J Transplant*. 2010 Feb; 10 (2): 324–330.
3. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999; 55: 713–723.
4. Feucht H.E., Schneeberger H., Hillebrand G. et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int*. 1993; 43: 1333–1338.
5. Collins A.B., Schneeberger E.E., Pascual M.A. et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 2208–2214, 81.
6. Mauiyyedi S., Crespo M., Collins A.B., Schneeberger E.E., Pascual M.A., Saidman S.L. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 779–787, 216.
7. Racusen L.C., Colvin R.B., Solez K. et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003; 6: 708–714 309.
8. Sis B., Mengel M., Haas M. et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010 Mar; 10 (3): 464–471.
9. Colvin R.B. Renal transplant pathology. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney, 5th Ed. / ed. by Jennette J.C., Olson J.C., Schwartz M.L., Silva F.G. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 1409–1540.
10. Mauiyyedi S., Pelle P.D., Saidman S. et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposition in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 574.
11. Nankivell B.J., Alexander S.I. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1451–1462.
12. Nickleit V., Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: Where do we stand? *Kidney Int*. 2007; 71: 7–11.
13. Rotmans S., Collins A.B., Colvin R.B. et al. C4d deposition in allograft: current concepts and interpretation. *Transplantation reviews*. 2005; 19: 65–72.
14. Crespo M., Pascual M., Tolkoff-Rubin N. et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology, and clinical characteristics. *Transplantation*. 2001; 5: 652–658.
15. Herzenberg A.M., Gill J.S., Djurdjev O., Magil A.B. C4d deposition in acute rejection: An independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 234–241.
16. Regele H., Exner M., Watschinger B. et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2058–2066.
17. Wang R., Wang H., Chen J. et al. C4d deposition in allograft renal biopsies is an independent risk factor for graft failure. *Nephrology*. 2009; 5: 527–532.
18. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. *Clinical Nephrology*. 2011; 75 (4): 271–278.
19. Sis B., Campbell P.M., Mueller T. et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant*. 2007 Jul; 7 (7): 1743–1752.
20. Cizek M., Ptasińska A.P., Durlík M. et al. C4d-positive renal transplants: single-center clinical outcomes. *Clin Transpl*. 2006; 1: 405–412.
21. Kedainis R.L., Koch M.J., Brennan D.C., Liapis H. Focal C4d+ in renal allografts is associated with the presence of donor specific antibodies and decreased allograft survival. *Am J Transplant*. 2009 April; 9 (4): 812–819.
22. Pefaur J., Diaz P., Panace R. et al. Early and late humoral rejection: a clinicopathologic entity in two times. *Transplant Proc*. 2008; 9: 3229–3236.
23. Poduval R.D., Kadambi P.V., Josephson M.A. et al. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2005; 79: 225.
24. Mengel M., Bogers J., Bosmans J.L., Seron D., Moreso F., Carrera M. et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant*. 2005; 5: 1050–1056.
25. Nickleit V., Zeiler M., Gudat F. et al. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 242–251.
26. Sato A.A., Lehman A.M., Nadasdy G.M. et al. Peritubular capillary C4d staining in late acute renal allograft rejection-is it relevant? *Clin Transplant*. 2008; 1: 61–67.
27. Kieran N., Wang X., Perkins J. et al. Combination of peritubular C4d and transplant glomerulopathy predicts late renal allograft failure. *J Am Soc Nephrol*. 2009 October; 20 (10): 2260–2268.
28. Haas M. Pathologic features of antibody-mediated rejection in renal allografts: an expanding spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 May; 21 (3): 264–271.
29. Sis B., Jhangri G.S., Bunnag S. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates Antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant*. 2009; 9 (10): 2312–2323.
30. Loupy A., Hill G.S., Suberbielle C. et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA). *Am J Transplant*. 2011 Jan; 11 (1): 56–65.
31. Miura M., Harada H., Fukasawa Y. Long-term histopathology of allografts in sensitized kidney recipients. *Clin Transplant*. 2012 Jul; 26 Suppl 24: 32–36.

32. Magil A.B., Tinckam K.J. Focal peritubular capillary C4d deposition in acute rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1382–1388.
33. Smith R.N., Kawai T., Boskovic S. et al. Chronic antibody mediated rejection of renal allografts: Pathological, serological, and immunologic features in nonhuman primates. *Am J Transplant*. 2006; 6: 1790–1798.
34. Regele H., Bohmig G.A., Habicht A. et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: A contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2371–2380.
35. Gloor J.M., Sethi S., Stegall M.D. Transplant Glomerulopathy: Subclinical Incidence and Association with Alloantibody. *Am J Transplant*. 2007 September; 7 (9): 2124–2132.
36. Vongwiwatana A., Gourishankar S., Campbell P.M. et al. Peritubular capillary changes and C4d deposits are associated with transplant glomerulopathy but not IgA nephropathy. *Am J Transplant*. 2004; 4: 124–129.
37. Racusen L. Chronic transplant glomerulopathy: need for further assessment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov; 2 (6): 1108–1109. Epub 2007 Oct 17.
38. Hidalgo L.G., Sis B., Sellares J., Campbell P.M. et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2010 Aug; 10 (8): 1812–1822.
39. Plissonier D., Henaff M., Poncet P. et al. Involvement of antibody-dependent apoptosis in graft rejection. *Transplantation*. 2000; 69: 2601–2608.
40. David-Neto E., Prado E., Beutel A. et al. C4d-positive chronic rejection: A frequent entity with a poor outcome. *Transplantation*. 2007; 84: 1391–1398.
41. Cosio F.G., Grande J.P., Wadei H. et al. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2464–2472.
42. Suri D.L., Tomlanovich S.J., Olson J.L., Meyer T.W. Transplant glomerulopathy as a cause of late graft loss. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr; 35 (4): 674–680.
43. Shimizu T., Tanabe T., Shirakawa H. et al. Clinical and pathological analysis of transplant glomerulopathy cases. *Clin Transplant*. 2012; 26 (Suppl. 24): 37–42.

Статья поступила в редакцию 07.04.2014 г.