

## ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ В НУЛЕВЫХ БИОПТАТАХ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК И ОДНОЧАСОВЫХ БИОПТАТАХ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК

*Арефьев М.Л.<sup>1</sup>, Минина М.Г.<sup>2, 3</sup>, Ильинский И.М.<sup>1, 3</sup>*

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>3</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

В статье анализируются имеющиеся в современной литературе по трансплантологии данные о нулевых биопсиях донорских почек и одночасовых биопсиях аллотрансплантированных почек. Подробно рассматриваются вопросы преexistentной патологии и ее роль в дальнейшей судьбе трансплантатов, приведены гистологические аспекты пригодности донорских почек к трансплантации.

*Ключевые слова:* нулевые биоптаты, одночасовые биоптаты, донорские почки, аллотрансплантированные почки, преexistentная патология

## PREEXISTING PATHOLOGY IN ZERO BIOPSIES DONOR KIDNEYS AND IN ONE-HOUR BIOPSIES OF KIDNEY ALLOGRAFTS

*Arefjev M.L.<sup>1</sup>, Minina M.G.<sup>2, 3</sup>, Iljinsky I.M.<sup>1, 3</sup>*

<sup>1</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>2</sup> Moscow coordinating centre of organ donation, Moscow

<sup>3</sup> Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

In the following paper we present the detailed analysis of data available in the literature concerning the «zero» biopsies of donor kidneys and «hour» biopsies of kidney allografts. With attention we take a look on a previously existed pathology of cadaver kidneys discovered through biopsies. We try to define the role of preexistent pathology in the following results of transplantation. Moreover we describe the histologic criteria of suitability of cadaver kidneys for transplantation.

*Key words:* «zero» biopsies, «hour» biopsies, donor kidney allografts, preexistent pathology

Нулевые биопсии (НБ) – это получение материала **донорской почки (ДП)** до ее трансплантации. Одночасовые биопсии (ЧБ) – интраоперационные биопсии уже не ДП, а **аллотрансплантированной почки (АТП)**, и они выполняются после окончания основных этапов операции, перед наложением швов на операционную рану. Название «одночасовая» биопсия условно и зависит от временного интервала, не превышающего одного часа между пуском почки в кровоток до окончания наложения мочеточничко-пузырного анастомоза с последующим выполнением биопсии.

Ранее НБ и ЧБ выполняли для изучения развития патологии в ДП в зависимости от методов их консервации. Позднее по результатам исследования НБ и ЧБ пытались найти морфологические показатели, определяющие отдаленную функцию АТП. Однако такие критерии не удавалось выявить. Так, С.В. Andersen et al. [2] в ЧБ не обнаружил гистологических и иммуногистохимических признаков, по которым можно было бы прогнозировать у пациентов развитие острого отторжения (ОсОт) и исход трансплантации. М.С. Vazquez с соавт. [45] на основании

*Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.*

**Контакты:** Ильинский Игорь Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отделения клинической патологии ФГУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова». **Тел.** 8-926-811-84-55, **e-mail:** iiljinsky@mail.ru

изучения 67 ЧБ также приходит к выводу о том, что эти исследования не эффективны с точки зрения прогноза функции АТП через один год после операции, так как отсутствует корреляция между морфологическими данными и параметрами почечной функции. E. Rokona с соавт. [30–32] также считает, что исследование НБ ДП дает ограниченную информацию для решения вопроса об их пригодности для трансплантации.

Тем не менее продолжалось изучение влияния факторов, связанных с донором, на основании гистологических изменений в материале НБ ДП и ЧБ АТП. Целью большинства этих исследований, которые во многих центрах относятся к рутинным методам, также является прогнозирование функции АТП в отдаленные сроки после операции. В хронической дисфункции АТП играет роль патология трех основных гистологических структур почки: гломерулосклероз, артериосклероз и тубулоинтерстициальное повреждение, которые подразделяются на интерстициальный фиброз и атрофию канальцев.

Актуальность исследования НБ и ЧБ донорских почек возросла в связи с увеличением использования органов доноров с расширенными критериями (ДРК). Во многих трансплантационных центрах НБ и ЧБ выполняют по протоколу, и их количество возрастает [43]. Биопсии ДП стали ключом для отбора подходящих органов ДРК. Основными микроскопическими показателями при оценке таких биоптатов являются следующие: процент гломерулосклероза, степень артериосклероза и интерстициального фиброза. Однако еще не разработаны количественные показатели склероза гистологических структур, определяющие возможность или, напротив, нецелесообразность использования почки для пересадки. Основная причина противоречивого взгляда на результаты исследования биопсий почек до их трансплантации заключается в ограниченности наших знаний о влиянии возрастных изменений в почках на их функцию.

По данным D. Verran с соавт. [46], который проанализировал Lifelink Organ Donation Network и ANZDATA регистр, оказалось, что количество НБ в последние годы увеличилось с 0,8 до 15,6% ( $P = 0,01$ ). Отказ от трансплантации почки на основании результатов исследования НБ увеличился незначительно и составил 1,9%, а по другим причинам – 3,8%. Исследование НБ, выполненных по протоколу, показало, что у 70% ДРК гломерулосклероз был менее 20%. У доноров, у которых была выполнена НБ по протоколу, чаще была отсроченная функция трансплантата (ОФТ) и первично нефункционирующие трансплантаты (ПНФТ). Однако однолетняя выживаемость АТП существенно не различалась [46].

Противоположно мнению других авторов. Так, R. Ugarte с соавт. [44] связывает не только начальную функцию, но также и функцию трансплантатов через полгода, год и шесть лет со степенью тяжести гистологических изменений в НБ ДП. R.S. Sung с соавт. [39] также большое значение придает данным НБ, однако считает, что степень гломерулосклероза определяет отказ от трансплантации, но не имеет последовательной связи с функциональной недостаточностью АТП. По мнению же D. Anglicheau с соавт. [3] (2008), при оценке функциональной полноценности почек ДРК большее значение имеют данные гистологического исследования претрансплантационной биопсии, чем клинические данные о доноре.

D.R. Kuypers с соавт. [18] исследовал возможность прогнозирования патологии АТП через три месяца после операции на основании исследования НБ ДП. В биоптатах АТП ( $n = 112$ ), полученных по протоколу через три месяца после трансплантации, оценивали хронические повреждения по схеме Банффа и проводили многофакторный анализ с донорскими факторами, гистологией НБ, предшествующей сенсбилизацией реципиента, ишемией, послеоперационными факторами и последующими осложнениями (ОФТ и ОсОт). Отсроченная функция трансплантата была у 49% пациентов, причем тесно связана с хроническими тубулоинтерстициальными повреждениями в биоптатах, выполненных через три месяца после операции. Отсроченная функция трансплантата коррелировала с ОКН в НБ и с количеством эпизодов ОсОт, а также со степенью хронического гломерулита, хронического интерстициального фиброза и атрофией канальцев в биоптатах через три месяца после трансплантации. Многофакторный анализ показал, что атрофия канальцев в НБ ДП была предиктором сосудистой болезни, ОФТ и сосудистого типа ОсОт в течение первых трех месяцев ( $P < 0,05–0,001$ ). Интерстициальный фиброз не был связан с фиброзом в НБ, но коррелировал с ОФТ, донорским возрастом и сосудистым отторжением ( $P < 0,05–0,001$ ). Сосудистая болезнь в НБ коррелировала со склерозом интимы артерий ( $r = 0,36$ ,  $P < 0,01$ ) и гиалинозом артериол ( $r = 0,54$ ,  $P < 0,001$ ) в биоптатах через три месяца после операции. Это исследование показало, что качество ДП прогнозирует гистологические изменения в трансплантате через три месяца после операции [18].

Даже у пациентов молодого возраста, у которых отсутствовали эпизоды ОсОт и была стабильная функция трансплантата, в биоптатах, выполненных по протоколу через год после операции, имеет место интерстициальный фиброз. Наличие хронической трансплантационной нефропатии с васкулопатией в таких биоптатах является плохим прогностическим признаком длительности выживания АТП [37].

В некоторых центрах трансплантации органов по протоколу выполняют ЧБ и биопсии АТП через год после операции. Практически во всех биоптатах через год после операции по сравнению с исходными биоптатами было выявлено повышение CADI. Повышение индекса было более значительным при развитии хронического отторжения [19, 20].

В двух мультицентровых исследованиях микрофенолата мофетила у больных с АТП выполняли по протоколу не только базовые биопсии, но также через год и три года после операции. Биоптаты были закодированы и вслепую оценены двумя патологами, которые подсчитывали Индекс хронического повреждения аллотрансплантата (Chronic Allograft Damage Index – CADI). Через год только у 20% пациентов увеличился серологический уровень креатинина (более 1,5 мг/100 мл), тогда как в биоптатах у 60% пациентов было повышение CADI (более 2.0). Если в базовых биоптатах в среднем CADI был  $1,3 \pm 1,1$ , то через год произошло увеличение до  $3,3 \pm 1,8$ , а через три года – до  $4,1 \pm 2,2$ . Через один год пациенты были разделены на три группы: 1) CADI менее 2; 2) CADI от 2 до 3,9; 3) CADI более 3,9. Первые две группы имели нормальный уровень креатинина ( $1,4 \pm 0,3$  и  $1,5 \pm 0,6$  мг/дл), а третья группа – патологический уровень креатинина ( $1,9 \pm 0,8$  мг/дл). Через три года в первой группе пациентов не было потери АТП, во второй группе – шесть (4,6%) АТП прекратили функционировать, а в третьей группе – 17 (16,7%) АТП [51].

J. Szanya с соавт. [40] исследовал ЧБ АТП 65 пациентов. На основании исследования ЧБ ДП были разделены на пять групп. В 38% не было выявлено никаких патоморфологических изменений (группа 1). Значительный артериосклероз был в 31% ДП (группа 2). Острый канальцевый некроз (21,5%), тубулоинтерстициальный нефрит (6,2%) или гломерулонефрит (3,1%) был обнаружен в остальных биоптатах (группы 3–5). В последующем (в среднем через 336 посттрансплантационных дней) было выполнено 50 повторных биопсий. Данные перекрестной пробы, отношение возраста донора к возрасту реципиента, время холодовой и тепловой ишемии были статистически сопоставимы во всех группах. Результаты исследования показали:

- более высокие показатели креатинина были у пациентов, получивших почки, в которых был артериосклероз ( $p < 0,05$ );
- более нежизнеспособными были почки и более длинный период ОФТ при ОКН;
- более высокий креатинин и ОсОт, что потребовало возобновление проведения гемодиализа, наблюдали у четырех пациентов с тубулоинтерстициальным нефритом;
- при гломерулонефрите ДП была ОФТ.

S. Sund с соавт. [38] сравнивал изменения в ЧБ и биоптатах, полученных по протоколу через одну неделю и один год после операции, у пациентов с АТП от живых доноров и оценивал возможность прогнозирования поздних изменений. Полуколичественные данные, полученные при исследовании ЧБ и биоптатов, полученных через один год после операции, были соотнесены с функцией АТП через один и три года после операции. Авторы нашли значительное увеличение степени склероза клубочков ( $P < 0,001$ ), интерстициального фиброза и атрофии канальцев ( $P = 0,002$ ) и инфильтрации интерстиция мононуклеарными клетками ( $P = 0,003$ ) через один год после трансплантации по сравнению с начальными изменениями, выявленными при исследовании ЧБ. Было отмечено увеличение артериосклероза ( $P = 0,028$ ) и гиалиноза артериол ( $P = 0,006$ ) по сравнению с биоптатами, выполненными через одну неделю после трансплантации почки. Электронная микроскопия показала в двух наблюдениях возвратный гломерулонефрит. Сравнение сосудистых изменений в ЧБ и однонедельных биоптатах дало низкий уровень воспроизводимости, вероятно, из-за ошибки выборочного исследования. Результаты исследования ЧБ не давали возможности прогнозирования функции трансплантата в отдаленные сроки. Исследование биоптатов, полученных через год после операции, показало, что интерстициальный фиброз и атрофия канальцев значительно коррелируют с креатинином сыворотки ( $P = 0,007$ ) и скоростью гломерулярной фильтрации через год после операции ( $P < 0,001$ ) и креатинином сыворотки крови через три года ( $P = 0,011$ ) и совокупной дозой метилпреднизолона, принятой в течение первого года после трансплантации ( $P = 0,004$ ). Однако креатинин сыворотки крови через год был наиболее точным показателем функции трансплантата через три года после операции ( $P < 0,001$ ). Возраст доноров коррелировал с функцией трансплантата через три года ( $P = 0,013$ ), но не через год после трансплантации [38]. Авторы приходят к заключению, что морфологические изменения в ЧБ АТП от живых доноров становятся более явными в биоптатах, полученных через год после операции при хорошо функционирующих трансплантатах.

В связи с тем, что в поздние сроки после операции на функцию АТП влияют многие факторы, не связанные со структурно-функциональным состоянием ДП, имеется большая вариабельность результатов трансплантации в пределах групп пациентов со сходными типами хронических гистологических изменений.

Таким образом, по результатам исследования НБ и/или ЧБ прогнозировать отдаленные результаты АТП представляется весьма сомнительной задачей.

Однако трудно переоценить роль базовых биопсий, когда они выполняются с другими протокольными биопсиями в более поздние сроки. Если отсутствуют морфологические данные НБ или ЧБ, то при интерпретации результатов исследования биоптатов АТП в отдаленном периоде возрастные изменения почек пожилых доноров могут быть ошибочно расценены как проявление хронического отторжения [42].

Предсуществующая патология почек ДРК связана или с возрастными изменениями, или с заболеваниями донора, перенесенными в течение жизни и приведшими к патологии почек. Как уже отмечалось, за прошедшие два десятилетия происходило постоянное увеличение возраста доноров трупных почек. Поскольку цереброваскулярные повреждения – основная причина смерти в этой донорской популяции, можно ожидать увеличения распространенности атеросклеротических поражений в ДП. Поэтому атеросклеротические изменения артерий, а также возрастные структурные изменения почек у этих доноров определяют различия в функции АТП. Для оценки почек пожилых доноров выполняют НБ, но до настоящего времени нет никаких определенных критериев, которые позволяли бы предсказать последующую функцию АТП.

Старение почек изменяет структуру паренхимы и снижает их функцию, что бывает особенно выражено у лиц с артериальной гипертензией. У пожилых доноров в связи с атрофией и уменьшением количества действующих нефронов ниже критической массы почка становится недостаточной для функциональных потребностей реципиента. Реципиент более чувствителен к дополнительным неблагоприятным факторам: длительная ишемия, иммунологическая и лекарственная агрессия. Результаты трансплантации почки от пожилых доноров количественно и качественно ниже по сравнению с результатами пересадки почки от «идеальных» доноров. Возраст донора – существенный фактор, влияющий негативно на выживание АТП [13, 14]. У пациентов, которым была трансплантирована почка от АСД 60 лет и старше, отмечается более низкая функция трансплантатов и требуется более частое проведение пункционной биопсии трансплантата [29, 33].

Сниженное количество функционирующих нефронов у пожилых доноров определяет их гиперфункцию после трансплантации почки, что ведет в последующем к их атрофии и развитию хронической нефропатии [7, 16]. Поэтому придерживаются принципа «old for old», т. е. используют почки пожилых доноров для трансплантации реципиентам пожилого возраста [36].

Однако у части реципиентов бывает хорошая функция почек, полученных и от доноров пожилого возраста. Так, R. Emiroglu с соавт. [8] не нашел

различий в результатах трансплантации почек от трупных доноров, разделенных на две группы в зависимости от возраста (до 50 лет и старше 50 лет). Возможно, это противоречие связано с тем, что старение органов у пожилых индивидуумов отличается по времени, другими словами – у старых доноров может быть молодой биологический возраст почек. Доказательством тому служат исследования, проведенные L.M. McGlynn с соавт. [26]. Анализ линейной регрессией показал тесную взаимосвязь между экспрессией таких известных маркерных генов клеточного повреждения и биологического старения, как CDKN2A и POT1. У пациентов, которым были трансплантированы почки от старых доноров с пониженной экспрессией CDKN2A и POT1 в почках, через полгода и год были более низкие уровни сывороточного креатинина [26].

Если, с одной стороны, почки ДРК могут быть в структурно-функциональном отношении хорошего качества, то, с другой стороны, почки «оптимальных» доноров могут быть с патогистологическими изменениями. Так, по данным S.R. Lehtonen с соавт. [19], при исследовании материала 128 НБ ДП «оптимальных» доноров, выполненных по протоколу, частыми патогистологическими изменениями были: интерстициальный фиброз (40%), гиалиноз сосудов (37%), гломерулосклероз (28%) и утолщение базальных мембран канальцев (22%). Однако интенсивность этих изменений была слабая в 95% биоптатов. Индекс хронического повреждения аллотрансплантата (CADI) в среднем был 0,74 [19].

A.C. Wells с соавт. [48] исследовал влияние заболеваний почек донора на результаты трансплантации. Была проведена оценка гломерулярной, канальцевой, паренхиматозной и сосудистой гистопатологии при исследовании ЧБ почек доноров со смертью мозга (ДСМ) и асистолических доноров (АСД). Исследование показало, что результаты трансплантации почек ДСМ и АСД сопоставимы. Предсуществующая патология ДП, независимо от причин смерти доноров, влияет на ОФТ и выживание трансплантата. Однако хотя результаты трансплантации почки от ДСМ и АСД сходны, все же преобладает мнение, что оптимальным является использование доноров молодого возраста со смертью ствола головного мозга.

M. Gurney с соавт. [12] для прогнозирования функции АТП использовал полуколичественный метод оценки предсуществующей патологии ДП по следующим параметрам: гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериосклероз, артериолосклероз и гиалиноз артериол. Степень патологии оценивали от 0 до 3 баллов (0 – отсутствует, 1 – слабая степень, 2 – умеренная степень, 3 – тяжелая степень). Максимальный общий счет составлял 18 баллов. При общем счете,

равном 6 и выше, через год после трансплантации сывороточный креатинин был 2,5 мг/дл или выше и СКФ 30 мл/мин или ниже ( $p < 0,03$ ). Риск дисфункции АТП через год после операции повышался при общем счете от 7,6. Степень предсуществующей патологии не коррелировала с ОФТ.

Итак, при оценке предсуществующей патологии ДП основными структурами, на которые обращают внимание, являются клубочки, артерии, артериолы, интерстиций и каналы. Остановимся более подробно на разборе патологии этих структур.

**Гломерулосклероз донорских почек.** Степень гломерулосклероза оценивают по процентному содержанию склерозированных и гиалинизированных клубочков от их общего количества в гистологических срезах биоптатов. Некоторые исследователи подразделяют гломерулосклероз на степени. P.S. Randhawa с соавт. [34] полуколичественно оценивал степень гломерулосклероза: степень 0 – отсутствует гломерулосклероз, степень I – от 1 до 10%, степень II – от 11 до 20% и степень III – от 21% и выше склерозированных клубочков.

L. Gaber с соавт. [10] ретроспективно проанализировал результаты исследования 65 НБ. Сопоставлено количество склерозированных клубочков, при котором были плохие результаты АТП. Возраст и смерть от нетравматических цереброваскулярных повреждений напрямую коррелировали с гломерулосклерозом ДП ( $P < 0,001$ ). Аллотрансплантаты почки со сниженной функцией (креатинин плазмы крови выше 2,5 мг/дл) через шесть месяцев после операции соответствовали 20% гломерулосклероза во время трансплантации по сравнению только с 2%-ным гломерулосклерозом в АТП с хорошей функцией ( $P < 0,05$ ). Отсроченную функцию АТП наблюдали соответственно у 22 и 33% реципиентов без гломерулосклероза или с менее чем 20%-ным гломерулосклерозом. Напротив, у пациентов, получивших почки с более чем 20%-ным гломерулосклерозом, ОФТ была у 87% пациентов ( $P < 0,05$ ). Кроме того, потеря АТП произошла у 7% реципиентов почек с меньше чем 20%-ным склерозом и у 38% реципиентов с большим чем 20%-ный гломерулосклерозом ( $P < 0,04$ ). Эти данные указывают на то, что гломерулосклероз больше 20% увеличивает риск ОФТ и ПНФТ. Поэтому авторы считают необходимым использование НБ почек доноров старше 50 лет и доноров с нетравматическими цереброваскулярными нарушениями.

E.V. Martul и A.V. Barreiro [25] исследовали почки 50 аутопсий лиц старше 65 лет и 75 биоптатов почек при нефропатологии. Авторы полагают, что претрансплантационная биопсия почек адекватна и может быть использована для прогнозирования результатов трансплантации, если длина столбика биоптата не менее 1,5 см не ограничивается субкап-

сулярной зоной и если в срезах имеется не менее 25 клубочков [25].

Наличие гипертрофированных клубочков является плохим прогностическим признаком для функции АТП в позднем посттрансплантационном периоде. При старении происходит увеличение размеров клубочков, параллельно с этим наблюдается увеличение общего количества склерозированных клубочков [21, 22]. Почки не следует использовать для трансплантации при наличии более 20% склерозированных клубочков с патологией артериол [25].

X. Escofet с соавт. [9] изучал влияние гломерулосклероза в ДП на результаты аллотрансплантации. Процент склерозированных клубочков вычисляли по результатам исследования ЧБ. Клинические данные были получены из базы данных Welsh Transplantation Research Group (WTRG). Из 210 АТП в 129 гломерулосклероз отсутствовал, но в 81 трансплантате склероз был от 1 до 60%. У пациентов, у которых отсутствовал гломерулосклероз, через один год после операции была самая высокая скорость клубочковой фильтрации (62,0 мл/мин) и самое медленное ухудшение функции (-3,8 мл/мин в год). У пациентов с 20%-ным и выше гломерулосклерозом через год была самая низкая скорость клубочковой фильтрации (36,0 мл/мин) и самое быстрое ухудшение функции (-9,0 мл/мин в год). Актуальное пятилетнее выживание АТП при отсутствии гломерулосклероза составило 80%, а при тяжелом гломерулосклерозе – только 35% ( $P = 0,04$ ). Эти результаты показывают, что ЧБ обеспечивает получение информации для более адекватного распределения ДП.

Напротив, A.D. Lu с соавт. [23, 24] считает, что использование почек от ДРК, у которых процент склерозированных клубочков равен 20 или ниже, обеспечивает превосходный результат трансплантации – потеря трансплантатов в течение двух лет после операции не отличается от количества прекративших функцию почек без гломерулосклероза. Тем не менее авторы отмечают более высокий уровень креатинина в сыворотке крови у больных, которым пересадили почку с умеренным гломерулосклерозом.

По данным И.В. Нестеренко [1], при гломерулосклерозе, не превышающем 11% от общего количества нефронов в НБ и ЧБ почек пожилых доноров (60 лет и старше), результаты АТП существенно не отличаются от результатов трансплантации почек от оптимальных доноров.

Высокую степень гломерулосклероза связывают с более ранней дисфункцией АТП при однофакторном ( $P = 0,03$ ), но не многофакторном анализе ( $P = 0,36$ ). Гломерулосклероз более 20% клубочков и интерстициальный фиброз более 25% встреча-

лись редко в материале L.K. Kayler с соавт. [17], и эти факторы не имели очевидного влияния на результаты трансплантации. Клиническими параметрами, независимо связанными с худшей функцией АТП, были использование почек от ДРК, ретрансплантация, возраст реципиента и ОФТ [17]. Из донорских факторов, которые могут воздействовать на отдаленные результаты трансплантации почки, наиболее значительным является скорость клубочковой фильтрации в агональном периоде трупного донора [7].

Таким образом, большинство авторов признает критическим до 20% склерозированных клубочков в ДП. При гломерулосклерозе, превышающем 20%, результаты пересадки почки существенно хуже.

**Артериосклероз донорских почек.** Степень артериосклероза оценивают по критериям Банффа, принятым при диагностике хронической нефропатии АТП. Легкая степень соответствует склерозу интимы с уменьшением просвета артерии не более чем на 25%; вторая степень – более 25% и до 50%, а третья степень – при уменьшении просвета артерии более 50%. А. Oda с соавт. [28] оценивал артериосклероз полуколичественно и подразделял его на четыре степени в зависимости от утолщения стенок междольковых артерий: 0 – отсутствует, 1 – легкая степень, 2 – средняя степень и 3 – тяжелая степень. У доноров  $30,6 \pm 14,6$  года артериосклероз отсутствовал, при возрасте  $49,7 \pm 13,5$  года была I степень артериосклероза, а  $56,9 \pm 6,3$  года – II степень артериосклероза ДП. Тяжелая степень артериосклероза отсутствовала в ДП. Уровень креатинина в сыворотке крови после трансплантации почки был существенно ниже при отсутствии артериосклероза ДП, чем при артериосклерозе I и II степени: соответственно  $1,31 \pm 0,45$ ,  $1,60 \pm 0,70$  и  $1,84 \pm$  мг/дл. По мнению авторов, артериосклероз ДП является одним из самых важных факторов риска для краткосрочного и отдаленного результатов трансплантации.

Другой подход к оценке степени артериосклероза использовал А.Т. Woestenburg с соавт. [49, 50]. Эти авторы определяли соотношение толщины интимы к толщине среднего слоя артерий. В группе пациентов, у которых было соотношение «интима – медиа» до 0,47 в артериях ДП, функция АТП была существенно выше, чем у пациентов с артериосклерозом (соотношение «интима – медиа» выше 0,47).

Степень артериосклероза донорских почек во многом, хотя и не всегда, определяется возрастом доноров. Чем старше доноры почек, тем больше вероятность наличия артериосклероза и степень его выраженности [35, 41]. Еще в большей степени наличие артериосклероза в ДП зависит от предсуществующей патологии донора, где главным фактором является артериальная гипертензия. При длитель-

ной артериальной гипертензии страдают артерии почек. Поэтому у ДРК, смерть которых наступила из-за цереброваскулярных нарушений, могут быть сосудистые повреждения в почках [49]. По мнению многих авторов, результаты трансплантации таких ДП существенно хуже, не зависимо от возраста ДРК [6, 11].

J. Szanya с соавт. [40] при исследовании ЧБ АТП 65 пациентов в 38% не выявил никаких патоморфологических изменений, а значительный артериосклероз был в 31% ДП. Более высокие показатели креатинина были у пациентов, получивших почки, в которых был артериосклероз (группа 2),  $p < 0,05$ .

При наличии васкулопатии в ДП явно наблюдается снижение функции в раннем послеоперационном периоде и увеличивается количество ОФТ [28, 35, 49]. J.L. Vosmans с соавт. [4, 5] при многофакторном анализе показал, что фиброзное утолщение интимы в ДП было основным фактором, определяющим функциональное и морфологическое состояние АТП через полтора года после операции.

H.C. Taub с соавт. [41] нашел существенные различия в двухлетней выживаемости АТП в зависимости от того, был или отсутствовал предсуществующий артериосклероз ДП (71,8% против 65,9%,  $p < 0,05$ ). Однако D. Minakawa с соавт. [27] не наблюдал никакой значительной корреляции между одно- или двухлетним выживанием АТП и степенью васкулопатии ДП.

R. Minakawa с соавт. [27] предложил для оценки поражения сосудов АТП полуколичественный индекс васкулопатии, который представляет собой сумму баллов четырех показателей: гломерулосклероз, стенозы артерий, пролиферация соединительной ткани в интима артерий и гиалиноз артериол. Результаты этого исследования показали, что высокий индекс васкулопатии коррелирует с ранней дисфункцией и худшим выживанием АТП в ранние сроки (три месяца после операции), но не коррелирует с выживанием АТП в более поздние сроки после операции.

**Гиалиноз артериол донорских почек.** L.K. Kayler с соавт. [17] провел многофакторный анализ 597 реципиентов почечных трансплантатов. Наличие умеренного артериосклероза и/или умеренного артериолосклероза было существенным предиктором худшего результата трансплантации при использовании органов доноров со стандартными критериями (многофакторное,  $P = 0,01$ ) и ДРК (однофакторный,  $P = 0,02$ ). Одно-, трех- и пятилетнее выживание АТП с умеренным артериосклерозом и/или умеренным артериолосклерозом было у 71, 58, и 40% соответственно. Поэтому авторы считают, что должна быть проявлена большая осторожность при решении вопроса об использовании ДП с умеренным артериальным и/или артериоларным

склерозом [17]. Гиалиноз артериол является предиктором пониженной функции АТП из-за снижения скорости клубочковой фильтрации [47].

**Атрофия канальцев и интерстициальный фиброз донорских почек.** Нарушение кровоснабжения паренхимы почки в связи с артерио- и артериолосклерозом ведет к атрофии канальцев и замещению их соединительной тканью. По нашему мнению, степень атрофии канальцев и фиброза интерстиция находится в прямой зависимости от степени артериопатии. Это подтверждается результатами исследования J.L. Vosmans с соавт. [4, 5], установившего, что фиброзное утолщение интимы артерий соответствует относительному риску 4,55 внутритканевого фиброза.

Обычно степень атрофии канальцев и фиброза интерстиция оценивают по общепринятым критериям Банффа. Степень тубулоинтерстициального повреждения является предиктором ОФТ [28]. Известны наблюдения, в которых была превосходная функция трансплантированной почки, хотя гистологические изменения в трупной донорской почке были значительными [23, 24].

В биоптатах через год после операции интерстициальный фиброз и атрофия канальцев являются наиболее надежными признаками определения степени хронических изменений. Однако уровень креатинина в сыворотке крови через год после операции является более точным предиктором отдаленной функции АТП, чем данные исследования биоптатов. На основании проведенного исследования протокол, по которому через год после трансплантации осуществляют биопсию почки, не обеспечивает гарантированного выявления почек с устойчивой функцией в более поздние сроки после операции [38].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Нестеренко И.В.* Аллотрансплантация трупных почек, полученных от маргинальных доноров // Авто-реф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2008. 46 с.
2. *Andersen C.B., Ladefoged S.D., Larsen S.* Acute kidney graft rejection. A morphological and immunohistological study on «zero-hour» and follow-up biopsies with special emphasis on cellular infiltrates and adhesion molecules // *APMIS*. 1994. Vol. 102. № 1. P. 23–37.
3. *Anglicheau D., Loupy A., Lefaucheur C. et al.* A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 11. P. 2181–2182.
4. *Bosmans J.L., Woestenburg A.T., Helbert M.J. et al.* Impact of donor-related vascular alterations in implantation biopsies on morphologic and functional outcome of cadaveric renal allografts // *Transplant. Proc.* 2000. Vol. 32. № 2. P. 379–380.
5. *Bosmans J.L., Woestenburg A., Ysebaert D.K.* Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. № 11. P. 2388–2394.
6. *Carter J.T., Lee C.M., Weinstein R.J. et al.* Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival // *Transplantation.* 2000. Vol. 70. № 5. P. 765–771.
7. *Chapman J.* Chronic allograft nephropathy. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. S108–S112.
8. *Emiroglu R., Yagmurdu M.C., Karakayali F. et al.* Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations // *Transplant Proc.* 2005. Vol. 37. № 7. P. 2954–2956.
9. *Escofet X., Osman H., Griffiths D.F. et al.* The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 3. P. 344–346.
10. *Gaber L., Moore L., Alloway R. et al.* Glomerulosclerosis as a determinant of post transplant function of older donor renal allografts // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 334–339.
11. *Gonzalez-Martinez F., Curi L., Orihuela S. et al.* Cardiovascular disease and/or elderly donors in renal transplantation: the outcome of grafts and patients // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. № 6. P. 1687–1688.
12. *Gurney M., Neidlinger N., Djamali A. et al.* Donor small vessel disease and interstitial fibrosis correlate with short term kidney allograft dysfunction // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver. August 15–19, 2010. P43.18
13. *Hiesse C., Pessione F., Cohen S.* Kidney grafts from elderly donors // *Presse Med.* 2003. Vol. 32. № 20. P. 942–951.
14. *Kaneku H.K., Terasaki P.I.* Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS Renal Transplant Registry // *Clin. Transpl.* 2006. № 1. P. 27.
15. *Kasiske B.L., Andany M.A., Danielson B.* A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late allograft failure // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 762–768.
16. *Kasiske B.L., Snyder J.* Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 1067–1072.
17. *Kayler L.K., Mohanka R., Basu A. et al.* Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21. № 9. P. 892–898.
18. *Kuypers D.R., Chapman J.R., O'Connell P.J. et al.* Predictors of renal transplant histology at three months // *Transplantation.* 1999. Vol. 67. P. 1222–1230.
19. *Lehtonen S.R., Taskinen E.I., Isoniemi H.M.* Histopathological findings in renal allografts at time of transplantation and correlation with onset of graft function // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. (Scand).* 1999. Vol. 107. P. 945–950.
20. *Lehtonen S.R., Taskinen E.I., Isoniemi H.M.* Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. № 6. P. 1138–1144.

21. Li M., Nicholls K.M., Becker G.J. Glomerular size and global glomerulosclerosis in normal Caucasian donor kidneys: effects of aging and gender // *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 614–619.
22. Li M., Nicholls K.M., Becker G.J. Risk factors for late renal allograft dysfunction: effects of baseline glomerular size // *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 620–625.
23. Lu A.D., Desai D., Myers B.D. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation // *Am. J. Surg.* 2000. Vol. 180. № 6. P. 470–474.
24. Lu A.D., Desai D., Myers B.D. et al. Excellent outcome despite adverse histology after cadaveric renal transplantation // *Transplant Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1148.
25. Martul E.V., Barreiro A.V. Importance of kidney biopsy in graft selection // *Transplantation Proceedings.* 2003. Vol. 35. № 5. P. 1658–1660.
26. McGlynn L.M., Stevenson K., Lamb K. et al. Cellular senescence in pretransplant renal biopsies predicts post-operative organ function // *Aging. Cell.* 2009. Vol. 8. № 1. P. 45–51.
27. Minakawa R., Tyden G., Lindholm B., Reinholt F.P. Donor kidney vasculopathy: impact on outcome in kidney transplantation // *Transpl. Immunol.* 1996. Vol. 4. P. 309–312.
28. Oda A., Morozumi K., Uchida K. Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts // *Clin. Transplant.* 1999. Vol. 13. Suppl. 1. P. 6–12.
29. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche H. et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 589–597.
30. Pokorna E., Vitko S., Chadimova M. et al. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 36–43.
31. Pokorna E., Vitko S., Chadimova M., Schuck O. Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 705–710.
32. Pokorna E., Vitko S., Chadimova M., Schuck O. Morphologic changes in renal procurement biopsy and onset of graft function // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1999–2000.
33. Rana T.A.K., Fitzgerald E., Akoh J.A. Impact of Donor Age on Outcome of Kidney Transplantation from Controlled Donation after Cardiac Death // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver. August 15–19, 2010. MO16.06
34. Randhawa P.S. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 71. P. 1361–1365.
35. Randhawa P.S., Minervini M.I., Lombardero M. et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 1352–1357.
36. Schlieper G., Ivens K., Voiculescu A., et al. Eurotransplant senior program «old for old»: Results from 10 patients // *Clin. Transplant.* 2001. Vol. 15. P. 100–105.
37. Seron D., Moreso F., Ramyn J.M. et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. № 9. P. 1849–1855.
38. Sund S., Reisaeter A.V., Fauchald P. et al. Living donor kidney transplants: a biopsy study 1 year after transplantation, compared with baseline changes and correlation to kidney function at 1 and 3 years // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 10. P. 2445–2454.
39. Sung R.S., Christensen L.L., Leichtman A.B. et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 4. P. 783–792.
40. Szanya J., Szakaly P., Magyarlaki T. et al. Predictive morphological findings in «zero-hour» biopsies of renal allografts // *Acta Chir. Hung.* 1997. Vol. 36. № 1–4. P. 346–348.
41. Taub H.C., Greenstein S.M., Lerner S.E. et al. Reassessment of the value of post-vascularization biopsy performed at renal transplantation: the effects of arteriosclerosis // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 3. P. 575–577.
42. Terasaki P.I., Gjertson D.W., Cecka J.M. et al. Significance of the donor age effect on kidney transplants // *Clin. Transplant.* 1997. Vol. 11. № 5. Pt. 1. P. 366–372.
43. Tichy T., Tichy M., Zadrazil J. et al. Histologic findings in protocol biopsies of transplanted kidneys // *Cesk. Patol.* 2003. Vol. 39. № 1. P. 11–16.
44. Ugarte R., Kraus E., Montgomery R. et al. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 794–800.
45. Vazquez M.C., Schiavelli R.O., Sabbatiello R. et al. Intraoperative renal biopsy and its relation to renal function at the end of the first year posttransplantation // *Transplant. Proc.* 1996. Vol. 28. P. 372–373.
46. Verran D., Sheridan A., Barnwell A. Biopsy of potential cadaveric renal allografts at the time of retrieval // *Nephrology (Carlton).* 2005. Vol. 10. № 4. P. 414–417.
47. Wazna E., Pazik J., Perkowska-Ptasinska A. et al. Arteriolar hyalinization in implantation kidney biopsies as a predictor of graft function // *Transplant. Proc.* 2009. Vol. 41. № 8. P. 2975–2977.
48. Wells A.C., Rushworth L., Thiru S. et al. Donor kidney disease and transplant outcome for kidneys donated after cardiac death // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. № 3. P. 299–304.
49. Woestenburg A., Sennesael J., Bosmans J.L., Verbeelen D. Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation: impact on later function of the graft // *Transplantation.* 2008. Vol. 85. № 7. P. S10–18.
50. Woestenburg A.T., Verpooten G.A., Ysebaert D.K. et al. Fibrous intimal thickening at implantation adversely affects long-term kidney allograft function // *Transplantation.* 2009. Vol. 87. № 1. P. 72–78.
51. Yilmaz S., Tomlanovich S., Mathew T. et al. Protocol core needle biopsy and histologic chronic allograft damage index (CADI) as surrogate end point for long-term graft survival in multicenter studies // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 773–779.