

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПАТОЛОГИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ

Е.С. Столяревич¹⁻³, Т.Р. Жилинская², Л.Ю. Артюхина², И.Г. Ким¹,
В.А. Зайденов¹, Н.А. Томилина¹⁻³

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, Москва, Российская Федерация

³ Кафедра нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель настоящего исследования – проанализировать частоту встречаемости и отдаленный прогноз различных морфологических вариантов дисфункции трансплантата, а также определение особенностей, влияющих на течение нефропатии. **Материалы и методы.** Проанализированы клиничко-лабораторные и морфологические данные 1470 пациентов с дисфункцией трансплантата, развившейся в среднем через $48,6 \pm 46,1$ мес. после АТП и проявлявшейся повышением уровня креатинина крови до $0,23 \pm 0,14$ ммоль/л. Морфологическая диагностика причины дисфункции проводилась в соответствии с Banff-классификацией. **Результаты.** В морфологической структуре дисфункции преобладали случаи острого (26,8%) и хронического (12,4%) отторжения, в 35,1% случаев выявлялся нефросклероз с признаками нефротоксичности CNI (19,3%) или без таковых (15,8%). В 10,6% причиной дисфункции был возвратный либо *de novo* гломерулонефрит трансплантата. Структура дисфункции менялась в зависимости от срока выполнения биопсии: в первый год после АТП преобладали случаи функциональных нарушений (21%) и острое отторжение трансплантата (40,5%). По мере увеличения срока частота острого отторжения снижалась, при этом доля гуморального отторжения возрастала от 28 до 52% всех случаев острого отторжения. Частота хронического отторжения, нефросклероза, не связанного с иммунным ответом, и возвратной патологии, напротив, возрастала с 13, 26 и 5,5% в первый год до 26,4, 35,3 и 22,8% в поздние сроки после АТП. Выживаемость трансплантатов к 8 годам составляла у пациентов с функциональными изменениями 76%, при нефросклерозе, с признаками или без признаков нефротоксичности CNI – 62%, при возвратной / *de novo* патологии – 42%, при остром отторжении – 38%, а при ХОТ – лишь 5%. Ухудшение прогноза при C4d-позитивном отторжении отмечалось лишь в случаях острого, но не хронического отторжения. Наличие признаков CNI-нефротоксичности значимого влияния на прогноз не оказывало. **Заключение.** Патология почечного трансплантата гетерогенна по своей морфологической структуре и меняется в зависимости от срока после АТП. Наиболее частыми причинами дисфункции являются острое и хроническое отторжение трансплантата, неспецифический нефросклероз, в том числе с признаками CNI-нефротоксичности, а также возвратная патология. Наихудший прогноз отмечался при ХОТ, несколько более высокая выживаемость трансплантатов отмечалась при остром отторжении и возвратной патологии. Нефросклероз, не связанный с активацией иммунного ответа, как с признаками CNI-нефротоксичности, так и без таковых, в наименьшей степени сказывался на отдаленном прогнозе АТП.

Ключевые слова: трансплантация почки, патология почечного трансплантата, гуморальное отторжение, отдаленная выживаемость трансплантатов.

Для корреспонденции: Столяревич Екатерина Сергеевна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. Тел. (499) 196-17-94. E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

For correspondence: Stolyarevich Ekaterina Sergeevna. Address: 123182, Pekhotnaya str., 3, Moscow, Russian Federation. Tel. (499) 196-17-94. E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF LATE RENAL GRAFT DYSFUNCTION AND ITS EFFECT FOR LONG-TERM RESULTS

*E.S. Stolyarevich¹⁻³, T.R. Zhilinskaya², L.Yu. Artyukhina², I.G. Kim¹,
V.A. Zaydenov¹, N.A. Tomilina¹⁻³*

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Nephrology Chair, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the frequency of different histological diagnoses and its impact on graft survival in a cohort of patients with renal allograft dysfunction, and to determine pathology features, influencing prognosis. **Materials and methods.** The data obtained from 1470 biopsies, performed by indication at different time after kidney transplantation (48.8 ± 46.1 months) were analyzed retrospectively according to the Banff 2013 classification. **Results.** The majority of graft dysfunction episodes were attributed to five causes: acute (26,8%) and chronic (12,4%) rejection; chronic nephrotoxicity of CNI (19,3%), interstitial fibrosis/tubular atrophy (15,8%) and recurrent or de novo glomerulonephritis (10,6%). T-cell-mediated acute rejection and functional disorders were the most often cause of dysfunction during the first year after transplantation (40,5% and 21% respectively) but decreased over time. On the other hand, the frequency of chronic rejection, interstitial fibrosis/tubular atrophy with or without CNI nephrotoxicity and recurrent or de novo glomerulonephritis increased from 13%, 26% and 5,5% at the first year to 26,4%, 35,3% and 22,8% respectively at 8 year after transplantation. Chronic rejection represented a major risk for graft loss – 8-year graft survival did not exceed 5%. The prognosis of acute rejection as well as *de novo* or recurrent glomerular pathologies was more favorable (38% and 42% respectively). In cases of interstitial fibrosis/tubular atrophy with or without CNI nephrotoxicity 8-year graft survival was slightly lower than in the functional disorders (62% and 76%). In acute rejection prognosis for C4d-positive forms was worse compared to C4d-negative, while in chronic rejection there was no difference between C4d-positive and C4d-negative forms. The features of CNI nephrotoxicity did not influence the prognosis of non-specific interstitial fibrosis and tubular atrophy. **Conclusion.** Transplant pathology in patients with allograft dysfunction is heterogeneous and changes over time. Acute and chronic rejection; interstitial fibrosis/tubular atrophy with or without CNI nephrotoxicity and recurrent/*de novo* glomerular pathology are the most often causes of graft dysfunction, but only rejection (mostly chronic) and glomerular pathology are associated with unfavorable prognosis.

Key words: kidney transplantation, kidney allograft pathology, antibody-mediated rejection, graft survival.

Представления о природе поздней дисфункции трансплантированной почки и ее основных причинах в последние десятилетия претерпели ряд существенных изменений. Эти изменения отражались в подходах к ведению пациентов, что, однако, не позволило уменьшить частоту потерь почечного трансплантата в поздние сроки после аллотрансплантации почки (АТП). На сегодняшний день достоверно известно, что поздняя дисфункция почечного трансплантата является гетерогенной по своей структуре и ее развитие определяется целым рядом факторов, как связанных с активацией иммунного ответа, так и антигеннезависимых, спектр которых может значительно варьировать в зависимости от применяемой иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и особенностей течения постоперационного периода. Изучение причин дисфункции осложняется еще и тем, что на почечный трансплантат может одновременно действовать множество повреждающих

факторов, вызывая развитие не одной, а нескольких патологий, каждая из которых вносит свой вклад в возникновение дисфункции, и в конечном счете – к потере трансплантата. При этом различные патологические процессы могут иметь сходные морфологические признаки, и напротив, морфологическая картина одного и того же заболевания может в значительной степени различаться, что также затрудняет возможности анализа и интерпретации выявленных изменений.

Одним из важнейших факторов, определяющих патологию трансплантата, является характер ИСТ, ее эффективность в подавлении иммунного ответа и наличие собственного нефротоксического воздействия, что находит свое отражение и в используемых классификациях, и в результатах исследований. Таким образом, изменение подходов к ИСТ определяет представления о патологии почечного трансплантата.

Так, в «доциклоспориновую» эру основной причиной дисфункции считалось острое и хроническое отторжение трансплантата. Вклад других механизмов в развитие дисфункции был несопоставимо меньшим и в классификации патологии трансплантата того времени фактически не рассматривался [1]. По мере распространения Циклоспорина А в качестве базового иммуносупрессанта значение острого отторжения в структуре потерь почечного трансплантата уменьшилось, что привело к существенному улучшению отдаленной выживаемости трансплантата. Это, в свою очередь, способствовало увеличению относительной доли патологии, не связанной с активацией иммунного ответа, в структуре поздней дисфункции пересаженной почки, что потребовало соответствующих изменений в классификации. Так, в 1993 г. в классификации патологии почечного трансплантата был принят термин «хроническая трансплантационная нефропатия» (ХТН) для обозначения хронического необратимого поражения пересаженной почки, проявляющегося клинически прогрессирующей дисфункцией трансплантата, а морфологически – распространенным нефросклерозом [2]. В последующем стало очевидным, что нефросклероз в трансплантате может возникать вследствие действия целого ряда факторов, как антиген-зависимых, так и неспецифических, что потребовало выделения из структуры ХТН хронического отторжения трансплантата (ХОТ) [3].

По мере дальнейшего изучения этого процесса оказалось, что и неспецифический нефросклероз также является понятием гетерогенным, в связи с чем в Banff-классификации 2005 г. было предложено уточнять природу нефросклероза, выделяя такие возможные его причины, как хроническая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (CNI), гипертонический нефроангиосклероз, вирусное поражение трансплантата, хронический пиелонефрит, обструктивная нефропатия. Лишь в случаях, когда, несмотря на использование всех возможностей морфологического и иммуногистохимического исследования, невозможно определить причину развития склеротических изменений, для обозначения нефросклероза, не связанного с действием антиген-зависимых факторов, было предложено использовать термин «интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия» (ИФТА) [4].

Одной из важнейших причин развития нефросклероза после АТП принято считать нефротоксическое действие ингибиторов кальциневрина. Уже в 80-е годы появились работы, демонстрирующие развитие необратимой почечной недостаточности при использовании циклоспорина [5]. Основой нефротоксического действия ингибиторов кальциневрина принято считать персистирующую вазоконстрикцию, ведущую к ишемии клубочков, сни-

жению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитию гломерулосклероза и тубуло-интерстициального склероза. Эти эффекты возникают вследствие основных механизмов действия ингибиторов кальциневрина, и как следствие, неотделимы от основного иммуносупрессивного действия этих препаратов [6–8]. Действительно, по данным Nankivell, полученным при анализе результатов протокольных биопсий трансплантированной почки, признаки хронической нефротоксичности CNI в той или иной степени имеются практически у всех пациентов, получающих эти препараты, уже через 7–10 лет после трансплантации почки. При этом отмечалась тесная корреляция между появлением морфологических признаков нефротоксичности CNI и последующим развитием гломерулосклероза, интерстициального фиброза и атрофии канальцев [9].

Несмотря на то что в большинстве исследований отмечалась обратимость дисфункции, связанной с действием CNI и обусловленной прежде всего гемодинамическими эффектами [7, 8], к началу 2000-х годов утвердилось мнение, что именно хроническая нефротоксичность CNI является основной причиной отдаленных потерь почечного трансплантата [9–11]. Отторжение же, напротив, считалось редкой причиной развития поздней дисфункции, возникавшей менее чем в 10% случаев вследствие несоблюдения пациентом режима приема иммуносупрессантов (non compliance) либо неоправданного, чрезмерного снижения дозы иммуносупрессантов в рамках минимизирующих протоколов ИСТ.

Представления о ведущей роли нефротоксичности CNI в развитии поздней дисфункции казались бесспорными до 2010 г., когда в Banff-классификации были сформулированы критерии острого и хронического антителоопосредованного отторжения трансплантата [12], а результаты многоцентрового исследования причин поздней дисфункции трансплантата DeKAF, проанализированные с учетом этих критериев, 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) [13]. И именно эти изменения наряду с признаками микроциркуляторного воспаления определяли отдаленный прогноз трансплантации [13–17]. Признаки хронической CNI-нефротоксичности либо неспецифического нефросклероза выявлялись более чем в половине случаев поздней дисфункции трансплантата, часто

в сочетании с другими патологическими процессами, но влияния на отдаленный прогноз практически не оказывали.

Ретроспективный анализ биопсий, выполненных в более ранние годы, показал, что частота гуморального отторжения была высока и тогда, но отсутствие надежных диагностических критериев не позволяло верифицировать этот диагноз. Так, в исследовании Verghese с соавторами было показано, что признаки микроциркуляторного воспаления выявлялись в 30,5%, а свечение C4d – в 47,7% биопсий, выполненных в 90-е годы, когда диагноз гуморального отторжения мог быть поставлен лишь в случаях выявления некротизирующего артериита [18].

Появление новых критериев отторжения в Banff-классификации 2013 г. позволило усовершенствовать диагностику гуморального отторжения и верифицировать C4d-негативные его варианты [19]. Тем не менее это не привело к еще большему увеличению доли отторжения в структуре патологии почечного трансплантата. Так, по данным Halloran с соавторами, использование новых диагностических методик позволило диагностировать отторжение лишь на 4% чаще, чем при использовании традиционных критериев (32% против 28% соответственно). Это происходило прежде всего за счет увеличения доли гуморального и смешанного вариантов, которая составила 20% от всех биопсий [20]. В других исследованиях последних лет частота гуморального отторжения также не превышала 20% [21], что может отчасти объясняться тенденцией к усилению ИСТ, отмечающейся после публикации данных исследования DeKAF.

Таким образом, создается впечатление, что структура патологии почечного трансплантата может варьировать в широких пределах в зависимости от особенностей ИСТ, подходов к диагностике причин дисфункции в соответствии с существующей классификацией, а также сроками с момента АТП.

Цель настоящего исследования – проанализировать частоту встречаемости и отдаленный прогноз различных вариантов поздней дисфункции трансплантата, а также определить морфологические особенности, влияющие на течение нефропатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинико-лабораторные и морфологические данные 1470 пациентов с дисфункцией трансплантата, развившейся в различные сроки после АТП и проявлявшейся повышением уровня креатинина крови (в среднем до $0,23 \pm 0,14$ ммоль/л), изолированно либо в сочетании с протеинурией (в среднем $(1,1 \pm 1,7)$ г/сут). У 268 человек выявлялась изолированная протеинурия более 1 г/сут. Причины дисфункции были верифицированы по данным пункционных биопсий трансплан-

тата, выполненных в период с 2006-го по 2017 г. (в среднем через $48,6 \pm 46,1$ мес. после АТП). Длительность наблюдения составляла от 1 до 186 мес. (в среднем $39,4 \pm 32,4$ мес.) Средний возраст пациентов был равен $38,1 \pm 11,9$ года. Мужчины составляли 64%.

Морфологические изменения в почках оценивались по данным световой микроскопии и иммунофлюоресценции со стандартной панелью антител. Патоморфологическому изучению подвергались кусочки ткани, полученные при пункционной биопсии трансплантата. 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 моноклональными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA и C3 и C4d-фрагментам компонента (Quidel Corporation, San Diego, CA)

Морфологическая диагностика проводилась в соответствии с Banff-классификацией [12, 19]. При анализе отдаленного прогноза выделялись следующие категории:

1. Без выраженных структурных изменений (норма, острый канальцевый некроз, острая нефротоксичность CNI).
2. Острое отторжение (клеточное и гуморальное).
3. Возвратная / *de novo* гломерулярная патология.
4. Хроническое отторжение.
5. Нефросклероз, не связанный с активацией иммунного ответа (включая хроническую нефротоксичность CNI).

В 32 случаях при биопсии не было получено адекватного материала. Таким образом, были проанализированы данные 1438 биопсий. В случаях когда имели место несколько не связанных друг с другом причин дисфункции, диагноз выставлялся с учетом выраженности изменений и их потенциальной значимости для прогноза.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера и χ^2 -критерий. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для сравнения этих переменных использовались критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Актuariальная выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Майера. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся при помощи пакета программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре поздней дисфункции патологии, связанные с активацией иммунного ответа, встречались примерно с той же частотой, что и нефросклероз, вызванный антигеннезависимыми причинами. Так, доля острого и хронического отторжения составила 37,8%, а нефросклероз с признаками или без признаков нефротоксичности CNI отмечался в 35,1% случаев. В 10,6% причиной дисфункции оказывался возвратный либо *de novo* гломерулонефрит трансплантата. Другие причины дисфункции отмечались значительно реже (рис. 1).

В структуре острого отторжения преобладали случаи клеточного его варианта (интерстициально-го либо сосудистого), частота которых была в 2 раза

выше, чем частота гуморального отторжения (18,2 и 7,2% соответственно). Нефросклероз, не связанный с активацией иммунного ответа, примерно в половине случаев сопровождался признаками хронической нефротоксичности CNI (19,3 из 35,1%).

Сроки развития различных вариантов поздней дисфункции и их отдаленный прогноз имели существенные различия.

Для оценки различий в сроках возникновения отдельных форм дисфункции и их прогностического значения были выделены отдельные категории патологии трансплантата (см. «Материалы и методы»). Частота их выявления в зависимости от сроков развития дисфункции представлена в табл. 1 и на рис. 2.

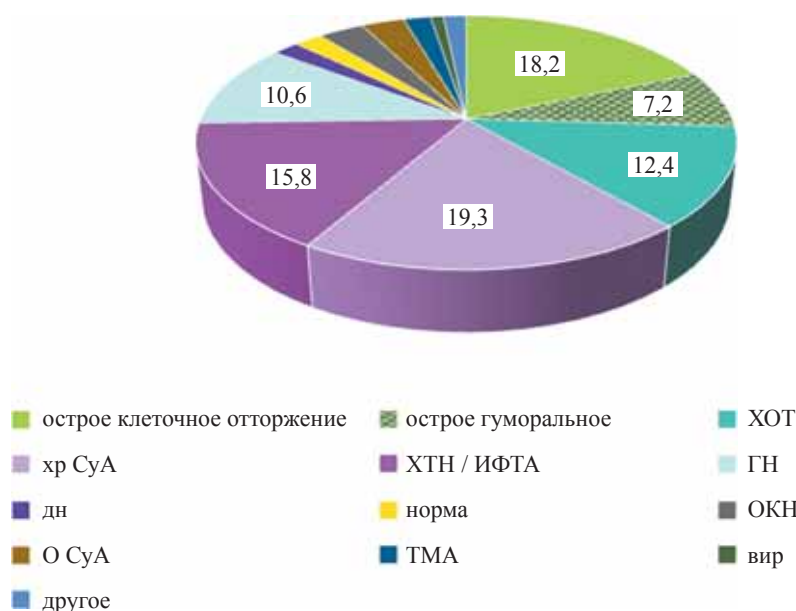


Рис. 1. Морфологическая структура дисфункции почечного трансплантата

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

Таблица 1

Морфологическая структура дисфункции трансплантатов в зависимости от срока ее возникновения

Distribution of histological diagnoses according to time after transplantation

	<3 мес. n = 146	3–12 мес. n = 279	12–36 мес. n = 353	36–60 мес. n = 212	60–96 мес. n = 221	>96 мес. n = 237
Норма / ОКН	48 32,8%	43 15,4%	27 7,6%	5 2,3%	2 0,9%	2 0,9%
Острое отторжение	56 38,4%	92 33%	107 30,5%	50 23,6%	38 17,2%	27 11,5%
ХОТ	2 1,3%	14 5%	28 7,6%	26 12,2%	49 22,2%	62 26,4%
ХТН / Хр CNI	26 17,8%	93 32,2%	142 40%	98 46,2%	70 31,7%	83 35,3%
Возвратная патология	5 3,4%	20 7,2%	33 9,3%	26 12,2%	47 21,3%	49 22,8%
Другое	9 6,1%	17 6,1%	16 4,5%	7 3,3%	15 6,8%	14 5,9%

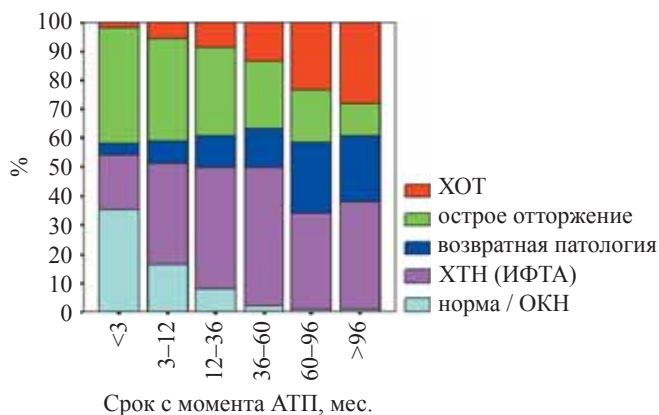


Рис. 2. Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения

Fig. 2. Distribution of histological diagnoses according to time after transplantation

Из таблицы видно, что в ранние сроки (первый год после АТП) преобладали случаи функциональных нарушений (ОКН, функциональная либо острая нефротоксичность СНИ), послужившие причиной дисфункции у 91 (21%) пациентов (а также острое отторжение трансплантата ($n = 172$; 40,5%), среди которых резко преобладали случаи клеточного его варианта ($n = 145$; 34%) и лишь у 27 пациентов отмечалось острое гуморальное отторжение с поражением сосудов микроциркуляторного русла ($n = 25$; 6%) либо некротизирующего артериита (2 чел.). Частота выявления острого отторжения оставалась высокой на протяжении первых 3 лет с момента АТП, а затем постепенно снижалась, составляя 12% в сроки более 8 лет после АТП. При этом менялось также соотношение клеточного и гуморального вариантов в структуре острого отторжения: если в ранние сроки преобладало острое клеточное отторжение, на долю которого приходилось 72% всех случаев острого отторжения, верифицированного в первые 12 мес. с момента АТП, то в период от 3 до 8 лет с момента АТП доля гуморального отторжения составила 30%, а в более поздние сроки частота клеточного и гуморального отторжения практически не различалась (48 и 52% соответственно). Частота выявления хронических причин дисфункции трансплантата, как связанных с иммунными причинами, так и антигеннезависимых ее вариантов, закономерно увеличивалась по мере увеличения срока с момента АТП. Тем не менее уже в первые 3 месяца у 18% пациентов выявлялся неспецифический нефросклероз, вероятно, связанный с донорской патологией, еще у 2 пациентов, перенесших острое гуморальное отторжение, в первые дни после АТП имели место ранние признаки ХОТ. В последующем частота выявления ХОТ, как и неспецифического нефросклероза, возрастала до 22,4 и 37,2% соответственно. При этом в структуре антигеннезависимого не-

фросклероза отмечалось увеличение удельного веса хронической нефротоксичности СНИ, доля которой среди всех причин нефросклероза возрастала с 45% в первый год после АТП до 67% в сроки более 8 лет с момента трансплантации.

Частота выявления возвратной / *de novo* гломерулярной патологии также возрастала на протяжении первых 5 лет – с 5,5% в первый год до 22,8% к 8 годам с момента операции. В ее структуре преобладали различные формы гломерулонефрита трансплантата (10,6%), включая IgA-нефропатию (86 пациентов – 4,8%), ФСГС – 31 случай, мембранозную нефропатию – 17 человек, возвратный или *de novo* МПГН – 14 случаев. Реже встречались возвратные формы ЭКГН – 7 пациентов, СКВ – 4. У 33 пациентов (1,8%) была диагностирована диабетическая нефропатия, в 7 случаях имел место доказанный рецидив ТМА в трансплантате, в 3 случаях отмечался возврат амилоидоза и у одного пациента – первичной гипероксалурии. Таким образом, суммарно на долю возвратной / *de novo* гломерулярной патологии пришлось 203 случая (14,7%).

Выживаемость трансплантатов непосредственно зависела от морфологической причины дисфункции, и у пациентов с функциональными изменениями была значительно более высокой, чем при всех остальных вариантах патологии, составляя к 8 годам 76%. Несколько более низкой оказалась выживаемость трансплантатов при нефросклерозе, не связанном с иммунным ответом (70 и 62% к 5 и 8 годам с момента АТП соответственно). При возвратной / *de novo* гломерулярной патологии и остром отторжении выживаемость была примерно одинаковой и составляла к 8 годам 42 и 38% соответственно. Наиболее тяжелым оказался прогноз ХОТ, при котором 5-летняя выживаемость составляла 25%, а к 8 годам с момента биопсии функционировало лишь 5% трансплантатов (рис. 3).

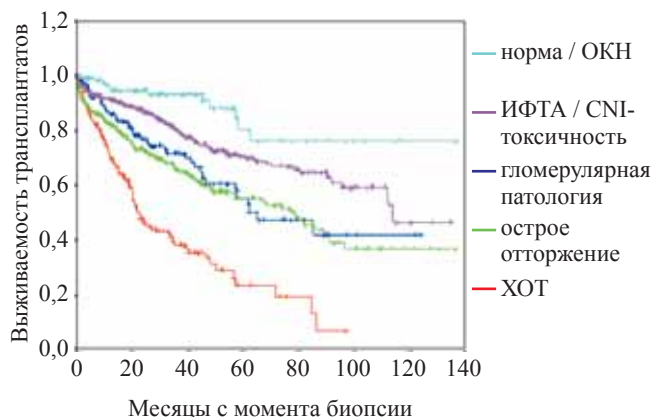


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов в зависимости от причины дисфункции

Fig. 3. Kidney allograft survival according to the primary histological diagnosis

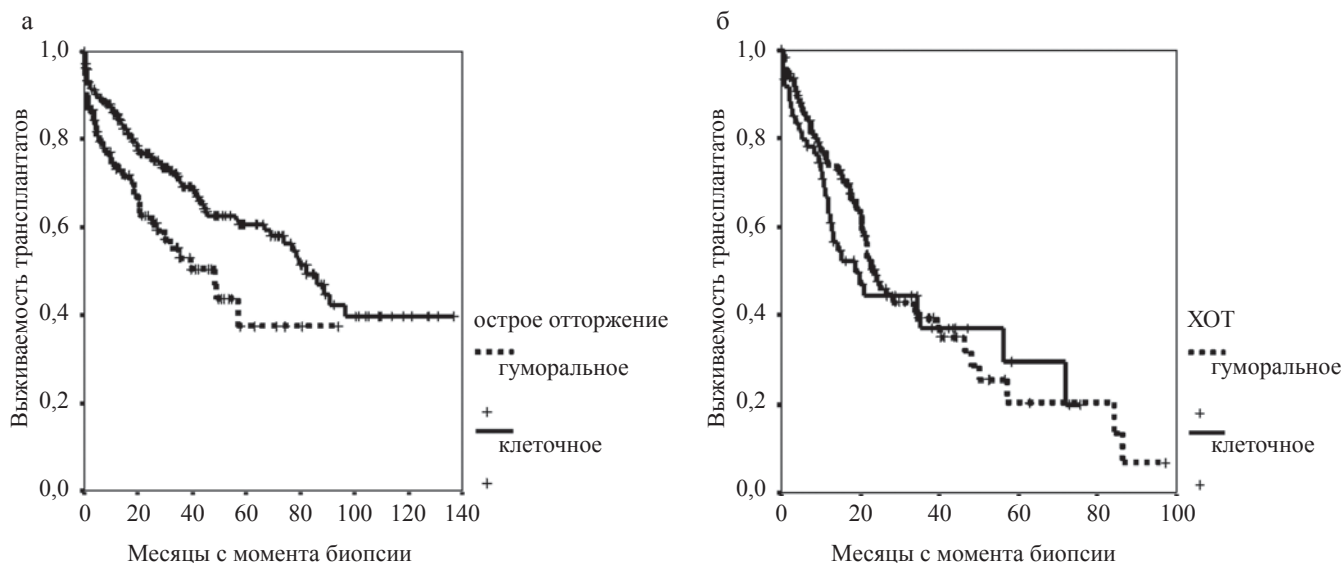


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов при остром (а) и хроническом (б) отторжении в зависимости от свечения C4d на ПТК

Fig. 4. Kidney allograft survival in acute (a) and chronic (б) rejection depending on C4d expression on peritubular capillaries

При более подробном анализе отдаленного прогноза отторжения в зависимости от активации гуморального звена иммунитета выяснилось, что ухудшение прогноза при C4d-позитивном отторжении отмечалось лишь в случаях острого отторжения (5-летняя выживаемость составляла 55% vs 33%; $p = 0,03$), тогда как при хроническом отторжении подобная закономерность отсутствовала (25% vs 40%; $p = 0,6$) (рис. 4).

Особенности морфологической картины при нефросклерозе, не связанном с активацией иммунного ответа, значимого влияния на прогноз также не оказывали. Так, выживаемость трансплантатов при

CNI-нефротоксичности через 5 и 8 лет после АТП составляла 67 и 45%; при нефросклерозе без признаков токсичности эти показатели были равны 73 и 55% соответственно (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью настоящего ретроспективного исследования было проанализировать частоту встречаемости различных причин поздней дисфункции ТП и оценить их влияние на прогноз. В работах, посвященных изучению этого вопроса, частота выявления отдельных форм патологии почечного трансплантата различается в широких пределах. Это может объясняться не только особенностями ведения пациентов, принятыми в разных центрах, но также различиями в подходах к диагностике причин дисфункции и используемой терминологией, распространенными в определенные периоды времени, а также разной длительностью наблюдения при оценке отдаленных результатов АТП.

Крупнейшим исследованием, изучавшим причины дисфункции трансплантата, является DeKAF, результаты которого свидетельствуют о преобладании в ее структуре гуморального отторжения (18%), еще в 9 и 6% случаев выявлялось клеточное и смешанное отторжение. У 10% пациентов причиной дисфункции оказалась гломерулярная патология, в 29% случаев биопсия не выявляла значимой патологии [16].

В исследовании Sis с соавторами в структуре дисфункции трансплантата преобладали случаи клеточного отторжения, составившие 19%, тогда как гуморальное отторжение было диагностировано лишь у 7% пациентов, еще в 5% случаев выявлял-

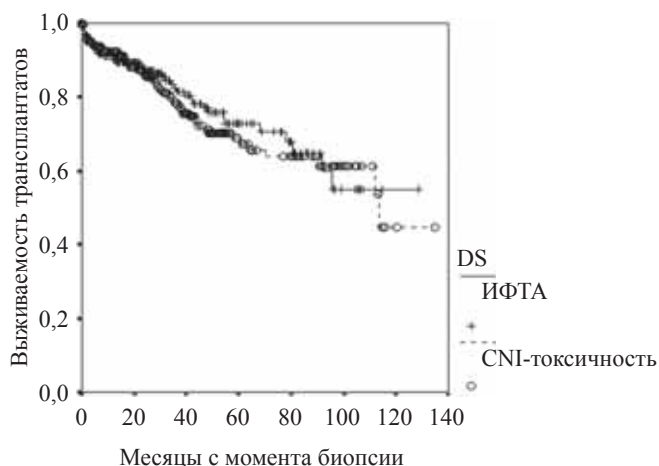


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов при неспецифическом нефросклерозе с признаками или без признаков CNI-нефротоксичности

Fig. 5. Kidney allograft survival in non-specific interstitial fibrosis or tubular atrophy (IFTA) depending on calcineurin inhibitor nephrotoxicity features

ся неспецифический нефросклероз (ИФТА) [22]. Возможно, эти различия отчасти определялись сроками выполнения биопсий, которые в первом исследовании составляли в среднем 31,4 мес., тогда как во втором этот показатель в среднем составил 16 мес.

Действительно, в работе Halloran с соавторами было продемонстрировано снижение частоты клеточного отторжения по мере увеличения сроков после АТП, с полным его исчезновением в отдаленном (более 10 лет) посттрансплантационном периоде [20].

В нашем исследовании морфологическая структура патологии трансплантата также значительно различается в зависимости от срока после АТП. Так, в первый год после АТП преобладали случаи функциональных нарушений и острого отторжения трансплантата, оказавшиеся причиной дисфункции в 16 и 26% соответственно, при этом в структуре острого отторжения преобладал клеточный его вариант (81,5%). Хронические причины дисфункции трансплантата отмечались лишь в 23,6% случаев и были вызваны в основном антигеннезависимыми факторами, тогда как ХОТ имело место лишь у 2,8% пациентов. Напротив, в поздние (более 5 лет) сроки после АТП резко преобладали хронические причины дисфункции, на долю которых приходилось уже 57%, при этом примерно половину из них (24,2%) составляли случаи ХОТ. Частота острого отторжения составляла 14,2%, из них более трети (42%) приходилось на гуморальный его вариант. Эти данные согласуются с результатами других исследований, демонстрирующих схожие закономерности в изменении частоты выявления различных причин дисфункции в зависимости от сроков после АТП [21, 23].

Гуморальное отторжение является не только самой частой формой дисфункции трансплантата, но и основной причиной его потерь, при анализе которых выяснилось, что на долю гуморального и смешанного отторжения приходилось от 32 до 64% случаев [13–17]. В исследовании Arias-Cabrales с соавторами было показано, что при выявлении признаков гуморального отторжения (острого либо хронического) вероятность потери трансплантата возрастает в 4 раза. Неспецифический нефросклероз также является важной причиной отдаленных потерь трансплантата, увеличивая ее вероятность в 2,4 раза [21].

По нашим данным, прогноз был наиболее тяжелым при ХОТ (5-летняя выживаемость составляла 25%), независимо от того, выявлялось ли на момент биопсии свечение C4d или нет. Объяснением этому может служить волнообразный характер процесса, при котором в зависимости от стадии у одного и того же пациента свечение C4d может появляться

и исчезать с течением времени [24]. При остром же отторжении свечение C4d является ключевым отличием гуморального варианта отторжения от клеточного. Различия в выживаемости этих двух вариантов острого отторжения оказались статистически значимыми: 5-летняя выживаемость при гуморальном остром отторжении была сопоставима с таковой при ХОТ и составляла 33%, тогда как при клеточном варианте отторжения этот показатель был равен 55%.

В исследовании Sellarés признаки гуморального отторжения отмечались у 64% пациентов с развившимся в последующем рецидивом тХПН. Реже причиной потери трансплантата становился возвратный либо *de novo* гломерулонефрит (18%) и полиомавирусная инфекция (11%). Хроническая CNI-нефротоксичность, как и изолированное Т-клеточное отторжение, за весь период наблюдения ни в одном случае не привели к рецидиву тХПН [16]. В сходном по дизайну исследовании Naesens на долю отторжения приходилось 52,8% отдаленных потерь трансплантата. Однако наряду с острым и хроническим гуморальным отторжением в данном исследовании клеточное отторжение также оказалось значимым прогностическим фактором. При этом авторы отмечают значительно более тяжелый прогноз клеточного отторжения, если оно сопровождается распространенным интерстициальным фиброзом [23]. С другой стороны, Gago с соавторами продемонстрировали ключевую роль Т-клеточного отторжения в формировании интерстициального фиброза, сочетание которого с признаками интерстициального воспаления ассоциировано с плохим прогнозом по данным целого ряда исследований [25–27]. Таким образом, создается впечатление, что острое клеточное отторжение способствует ускоренному формированию и прогрессированию интерстициального фиброза, который в конечном счете приводит к утрате функции почечного трансплантата.

Другим фактором, ведущим к формированию нефросклероза, является нефротоксическое действие ингибиторов кальциневрина. Этот эффект был доказан еще в 80–90-е годы у реципиентов почечного трансплантата, получающих циклоспорин, а также при трансплантации других органов. Следует, однако, отметить, что циклоспорин в этих исследованиях назначался в очень высокой дозе (15–25 мг/кг/сут) [5], а у пациентов с непечечной трансплантацией не учитывалось исходное состояние почек и наличие сопутствующей почечной патологии [6], частота которой при заболеваниях печени и сердца может быть значительной.

В классической работе Nankivell с соавторами, продемонстрировавшей высокую распространенность CNI-ассоциированной артериолопатии у ре-

Таблица 2

Выживаемость трансплантатов в зависимости от причины дисфункции, %
Kidney allograft survival according to the primary histological diagnosis

	1 год*	2 года	3 года	5 лет	8 лет	10 лет
Норма / ОКН	96	95	93	80	76	76
CNI-токсичность / ИФТА	92	86	80	70	59	47
Возвратная / <i>de novo</i> гломерулярная патология	86	76	72	56	42	42
Острое отторжение	82	73	66	55	39	37
ХОТ	70	47	38	23	7	

Примечание. * – Время с момента биопсии.

ципиентов почечного трансплантата по данным протокольных биопсий, авторы отмечали лишь весьма незначительное снижение функции трансплантата у этих пациентов [9]. В более поздних исследованиях отрицательное прогностическое значение этого фактора не подтверждалось. Более того, выживаемость трансплантатов с признаками хронической CNI-нефротоксичности была даже лучше, чем в их отсутствие [16, 23]. В нашем исследовании выживаемость РАТ при неспецифическом нефросклерозе была ниже, чем в отсутствие структурных изменений, однако значимо более высокой, чем при отторжении трансплантата (табл. 2). При этом причина развития нефросклероза, и в частности наличие признаков CNI-нефротоксичности, влияния на прогноз не оказывали. Так, 5-летняя выживаемость при CNI-нефротоксичности и ИФТА составляла 67 и 73% соответственно (рис. 4).

Значение возвратной патологии для прогноза АТП зачастую оказывается недооцененным, отчасти это можно объяснить тем, что в Banff-классификации данная патология не выделяется как отдельная категория, а рассматривается в разделе «Другое». Тем не менее имеется множество данных, подтверждающих высокую распространенность этих заболеваний как среди причин дисфункции РТ, так и в структуре его потерь. Так, в наиболее крупном из опубликованных исследований Briganti с соавторами показали, что возвратная патология является третьей по частоте причиной потерь трансплантата после ХОТ и смерти пациента с функционирующим трансплантатом [28]. Большое значение возвратной / *de novo* гломерулярной патологии для прогноза подтверждается и данными DeKAF-исследования, где на ее долю приходилось 10% всех случаев дисфункции и 18% потерь почечных трансплантатов [16]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов о существенной роли возвратной / *de novo* гломерулярной патологии, частота которой составила 14,7% от всех случаев дисфункции и возрастала по мере увеличения срока после АТП. При этом по своему влиянию на прогноз эта патология уступала лишь ХОТ.

ВЫВОДЫ

Патология почечного трансплантата гетерогенна по своей морфологической структуре и меняется в зависимости от срока после АТП. Наиболее частыми причинами дисфункции являются острое и хроническое отторжение трансплантата, нефросклероз, связанный с действием антигеннезависимых факторов, включая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, а также возвратная / *de novo* гломерулярная патология. Наихудший прогноз отмечался при ХОТ, несколько более высокая выживаемость трансплантатов отмечалась при остром отторжении и возвратной / *de novo* гломерулярной патологии. Неспецифический нефросклероз, как с признаками CNI-нефротоксичности, так и без таковых, в наименьшей степени сказывался на отдаленном прогнозе АТП.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ильинский ИМ, Розенталь РЛ. Патология почечных аллотрансплантатов. Рига: Зинтоне, 1990: 64–65. *Il'inskij IM, Rozental' RL. Patologiya pochechnyh allotransplantatov. Riga: Zintane, 1990: 64–65.*
2. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney int.* 1993; 2: 411–422.
3. Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 708–714.
4. Solez K. Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic injury and elimination of chronic allograft nephropathy (“CAN”) in the Banff schema / K. Solez, R.B. Colvin, L.C. Racusen, B. Sis, P.F. et al. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 518–526.
5. Calne RY, Thiru S, McMaster P et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978; 2: 1323–1327.
6. Myers BD, Ross J, Newton L et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 699–705.

7. English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat: Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation*. 1987; 44: 135–141.
8. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E. Cyclosporin in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet*. 1986; 2: 477–479.
9. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2326–2334.
10. Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2009 August; 24 (8): 1465–1471.
11. Campbell S, McDonald S, Chang S et al. Chapter 8. TRANSPLANTATION. ANZDATA Registry Report 2007. <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/30thReport/Ch08Transplantation.pdf>
12. 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.
13. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 Jul 15; 90 (1): 68–74.
14. 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.
15. Einecke G. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure / G. Einecke, B. Sis, J. Reeve et al. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2520.
16. Sellarés J. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence / J. Sellarés, D.G. de Freitas, M. Mengel et al. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 388–399.
17. El-Zoghby ZM. Identifying specific causes of kidney allograft loss / Z.M. El-Zoghby, M.D. Stegall, D.J. Lager et al. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 527.
18. Verghese P, Dunn T, Najafian B, Kim Y, Matas A. The impact of C4d and microvascular inflammation before we knew them. *Clin. Transplant.* 2013 May-Jun; 27 (3): 388–396. doi: 10.1111/ctr.12111. Epub 2013 Mar 26.
19. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 272–283.
20. Halloran PF, Chang J, Famulski K 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.
21. Arias-Cabrales C, Redondo-Pachóna D, José Pérez-Sáez M et al. Renal graft survival according to Banff 2013 classification in indication biopsies. *Nefrologia*. 2016; 36 (6): 660–666.
22. Sis B, Einecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B et al. Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 421–430.
23. Naesens M, Kuypers D, Vusser K, Evenepoel P, Claes K. The Histology of Kidney Transplant Failure: A Long-Term Follow-Up Study Transplantation. 2014; 98: 427–435.
24. Regele H, Bohmig GA, 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.
25. Gago M, Cornell LD, Kremers WK, Stegall MD and Cosio FG. Kidney Allograft Inflammation and Fibrosis, Causes and Consequences. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12: 1199–1207.
26. Mannon RB, Matas AJ, Grande J et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: A potent predictor of allograft failure. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2066–2073.
27. El Ters M, Grande JP, Keddiss MT et al. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2334.
28. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 103.

Статья поступила в редакцию 29.01.2018 г.
The article was submitted to the journal on 29.01.2018