

Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их влияние на течение и прогноз нефропатии

Е.С. Столяревич^{1,2}, Л.Ю. Артюхина³, И.Г. Ким^{1,3}, Л.Г. Куренкова¹, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России

² Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

³ ГКБ № 52, г. Москва

Late kidney allograft rejection: the impact of pathology on the long-term outcome

E.S. Stolyarevich^{1,2}, L.Y. Artyuhina³, I.G. Kim^{1,3}, L.G. Kurenkova¹, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ V.I. Shumakov Federal Scientific Center of Transplantology and artificial organs of Russian Health Ministry, Moscow

² Department of Nephrology, Moscow Medical-dental University

³ Moscow City hospital No 52

Ключевые слова: трансплантация почки, острое позднее отторжение, хроническое отторжение.

Отторжение трансплантата остается одной из наиболее частых причин дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки после АТП. Целью настоящего исследования было 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. Проанализированы материалы 265 пациентов, которым в связи с поздней дисфункцией почечного трансплантата было выполнено 294 биопсии (в среднем через 48,8 ± 46,1 мес. после АТП), на основании чего верифицирован диагноз острого (n = 194) или хронического (n = 78) отторжения трансплантата либо (в 22 случаях) их сочетание. Свечение C4d выявлялось в 34% случаев острого отторжения и в 59% случаев при ХОТ (в том числе при ХТГ – 65%, при васкулопатии – 50%). 5-летняя выживаемость трансплантатов составила 48, 34 и 17% при ООТ, ХОТ и сочетании ООТ+ХОТ соответственно (p < 0,01). При этом в случаях острого отторжения прогноз C4d+ форм был хуже, чем в отсутствие свечения C4d (53% vs 33%; p = 0,002), тогда как при хроническом отторжении подобная закономерность отсутствовала (36% vs 34%; p = NS). В многофакторной модели Кокса прогностическое значение имели ХТГ, признаки васкулита, распространенность интерстициального фиброза и плазматочный характер инфильтрата. Из клинических факторов наибольшее прогностическое значение имела выраженность дисфункции трансплантата: повышение креатинина крови на каждые 0,1 ммоль/л увеличивает вероятность неблагоприятного исхода отторжения на 60%. В зависимости от исходного Pcr (<0,2; 0,2–0,3; 0,3–0,4; >0,4 ммоль/л) 2-летняя выживаемость трансплантата при остром отторжении составляла 97,5; 78,5; 67,8 и 20,7%, тогда как при ХОТ эти показатели составили 75; 33,9; 20,8 и 0% соответственно, то есть при уровне креатинина более 0,2 ммоль/л у большинства пациентов с ХОТ рецидив терминальной ХПН развивался уже в первые 2 года с момента диагностики отторжения, что определяет необходимость максимально ранней диагностики и лечения этой патологии.

Rejection has always been one of the most important cause of late renal graft dysfunction. The aim of the study was to analyze the prevalence of different clinical and pathological variants of rejection that cause late graft dysfunction and to evaluate their impact on long-term outcome. A retrospective study included 294 needle core biopsy specimens from 265 renal transplant recipients with late (48,8 ± 46,1 months after transplantation) allograft dysfunction caused by late acute rejection (LAR n = 194) or chronic rejection (CR, n = 78) or both (n = 22). C4d staining was performed by immunofluorescence (IF) on frozen sections using a standard protocol. Peritubular capillary C4d deposition was identified in 34% samples with acute rejection and in 59% cases of chronic rejection (65% cases of transplant glomerulopathy, and 50% of isolated chronic vasculopathy). 5-year graft survival for LAR vs CR vs combination were 48%, 34% and 17%, respectively. The outcome of C4d+ LAR was better (p < 0,01) than of C4d+ acute rejection: at 60 months, graft survival for diffuse C4d+ vs focal C4d+ vs C4d- were 29% vs 51% vs 43%, respectively. In cases of chronic rejection C4d+ vs C4d- was not statistically significant (34% vs 36%). By multivariate Cox analysis the risk of graft loss was associated

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корп. 3, каб. 524. ГКБ № 52 г. Москвы
Телефон: 8 (499) 196-19-53. Столяревич Екатерина Сергеевна
E-mail: stolyarevich@yandex.ru

with transplant glomerulopathy, intimal arteriitis, widespread interstitial fibrosis and plasma cell-rich infiltrates. Among clinical factors serum creatinine had a strongest impact on graft outcome: using Cox regression, the hazard ratio of graft loss was 1,6 (1,42–1,79) for each 0,1 mmol/l ($p = 0,017$). 5-year graft survival according to the initial serum creatinine were 97,5; 78,5; 67,8 and 20,7% for <0,2; 0,2–0,3; 0,3–0,4; >0,4 mmol/l respectively for LAR and 75; 33,9; 20,8 and 0% for CR. Proteinuria >3 g/d was a poor prognostic factor for LAR. No statistically significant difference was found for proteinuria vs mild to moderate urine protein level. In contrast for CR recipients only the absence of proteinuria had a significant positive impact on graft outcome compared with mild moderate or heavy proteinuria.

Key words: kidney transplantation, late acute rejection, chronic rejection

На протяжении всей истории клинической нефро-трансплантологии отторжение почечного трансплантата оставалось главным препятствием, не позволяющим добиться оптимальных результатов операции. В 60-е годы, когда иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала в себя кортикостероиды и азатиоприн, острое отторжение трансплантата развивалось у большинства реципиентов почечного трансплантата, приводя, как правило, к необратимому нарушению функции трансплантированной почки. В 80-е годы, когда в качестве базового иммуносупрессанта стал использоваться Циклоспорин А (CyA), эпизоды тяжелого острого отторжения, сопровождающегося лихорадкой, снижением диуреза, уплотнением и отеком трансплантата вплоть до его разрыва, стали наблюдаться реже, частота острого отторжения значительно снизилась, и достигает 15–20% в течение первого года после аллотрансплантации почки (АТП). Это, соответственно, привело к улучшению отдаленной выживаемости трансплантата. Тем не менее, несмотря на появление новых все более мощных иммуносупрессантов, преодолеть проблему отторжения почечного трансплантата до сих пор не удалось. И хотя клинические проявления отторжения стали менее выраженными, как правило, проявляясь лишь повышением уровня креатинина крови или даже будучи субклиническими, влияние их на отдаленную судьбу трансплантата остается определяющим. При этом наиболее серьезное значение для прогноза имеют поздние эпизоды отторжения, которые, несмотря на проводимое лечение, в большинстве случаев оказываются лишь частично обратимыми с последующим прогрессированием дисфункции трансплантата вплоть до терминальной ХПН [16, 40]. 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 (донор-специфические антитела (DSA) либо свечение C4d фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах) [9, 11].

В основе реакции отторжения лежит взаимодействие между антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС) 1-го или 2-го класса с Т-клеточным рецептором на поверхности Т-лимфоцита, что приводит к активации и клональной пролиферации иммунокомпетентных клеток. В зависимости от механизма развития выделяют клеточное, когда в качестве основного повреждающего фактора выступают цитотоксические лимфоциты, либо гуморальное (антитело-опосредованное) отторжение, когда в результате продукции антидонорских антител и их взаимодействия с антигенами донора происходит активация системы комп-

лемента по классическому пути с развитием тяжелого некротизирующего повреждения сосудов донорской почки, иногда сопровождающегося явлениями тромботической микроангиопатии (ТМА) [27]. В соответствии с механизмом повреждения и локализацией патологического процесса в классификации патологии почечного трансплантата, принятой в 1997 г., было предложено выделять следующие варианты острого отторжения трансплантата (ООТ): клеточное интерстициальное, основным морфологическим проявлением которого считается тубулит (Banff 1), клеточное сосудистое, проявляющееся интимальным артериитом (Banff 2), и гуморальное сосудистое отторжение с картиной некротизирующего артериита (Banff 3) [33, 45].

В начале 2000-х годов возможности диагностики гуморального отторжения значительно расширились благодаря исследованиям Н.Е. Feucht, описавшего свечение C4d фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах, выявляемого при иммунофлюоресцентном исследовании у пациентов с высоким иммунологическим риском и признаками острого отторжения трансплантата [7, 8]. Последующие исследования выявили тесную корреляцию между свечением C4d и появлением антидонорских антител в сыворотке пациента, что позволило рассматривать этот феномен в качестве маркера активации гуморального звена иммунитета. C4d фрагмент комплемента образуется вследствие активации системы комплемента по классическому пути и не имеет собственной функциональной активности, но благодаря ковалентному связыванию с тканями почки в месте взаимодействия антигена с антителом может выявляться иммуногистохимическими методами и использоваться для диагностики гуморального отторжения. В одном из наиболее крупных исследований Mauiyyedi с соавторами выявляли антидонорские антитела в 90% при C4d+-отторжении и лишь 2% при C4d--отторжении. При этом чувствительность и специфичность этого метода в диагностике гуморального отторжения составляли 90 и 98% соответственно [2, 21].

Использование иммунофлюоресценции для диагностики гуморального отторжения позволило также уточнить представления о морфологической картине ранних стадий этого процесса, при которых основной мишенью для антител являются не крупные сосуды, а эндотелий капилляров клубочков и/или перитубулярных капилляров. Это позволило включить в классификацию типов отторжения почечного трансплантата также микроциркуляторный тип гуморального отторжения, протекающего с картиной острого канальцевого некроза и/или явлениями капиллярита (с повреждением капилляров клубочков или перитубулярных капилляров, фиксацией в них нейтрофилов и моноцитов, а также тромбозами микроциркуляторного русла) в сочетании со свечением C4d фрагмента комплемента [34, 43, 47]. Несмотря на то что свечение C4d на перитубулярных

капиллярах выявляется в 17–37% случаев острого отторжения, так называемое «чистое» гуморальное отторжение является достаточно редкой патологией [37]. Как правило, речь идет о смешанном варианте отторжения, имеющем черты как клеточного, так и гуморального процесса, выраженных в различной степени [27]. 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 наличии гуморального компонента (C4d+) этот показатель возрастает до 30–50% [5, 8, 14, 21, 36, 49].

Вторым вариантом патологии почечного трансплантата, связанной с активацией иммунного ответа, является хроническое отторжение трансплантата (ХОТ). В его патогенезе ведущую роль играет активация гуморального звена иммунитета. Персистирующая, вялотекущая иммунная реакция с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов ведет к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза, что определяется как характерную морфологическую картину, так и клинические особенности этого процесса [3, 26, 22]. Одним из характерных морфологических признаков хронического отторжения трансплантата является хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТП), под которой подразумевают диффузное удвоение контура капиллярных петель клубочка. В ряде случаев оно может сопровождаться расширением мезангия и пролиферацией мезангиоцитов, имитируя картину мембранопролиферативного гломерулонефрита. Часто наряду с этим отмечают также признаки острой трансплантационной гломерулопатии (ОТГ), отражающие более ранние проявления процесса и характеризующиеся задержкой воспалительных клеток в просвете капиллярных петель, набуханием и пролиферацией эндотелиальных клеток [3].

Другим характерным морфологическим проявлением хронического отторжения являются изменения артерий, описанные как хроническая трансплантационная артериопатия, под которой понимают концентрическое утолщение интимы артерий, ведущее к значительному сужению просвета сосудов. Особое значение у пациентов с хроническим отторжением, так же как и в случаях острого отторжения, 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 процесса считается также сочетание признаков острого и хронического отторжения независимо от свечения C4d. При этом острое и хроническое отторжение трансплантата различаются, прежде всего, по механизмам развития и особенностям морфологической картины, а не по срокам развития: известно, что эпизоды острого отторжения могут развиваться в отдаленные сроки после АТП, а хроническое отторжение зачастую наблюдается уже в первый год после операции.

Таким образом, патология почечного трансплантата, ассоциированная с активацией иммунного ответа, включает в себя широкий спектр изменений, различа-

ющихся по патогенетическим механизмам, морфологической картине, течению и прогнозу, что требует, соответственно, различных подходов к лечению этих форм отторжения.

Целью настоящего исследования было 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 клиничко-лабораторные и морфологические данные 265 пациентов, наблюдавшихся в связи с дисфункцией почечного трансплантата, развившейся в поздние (более 3 мес.) сроки после АТП, в связи с которой в период с 2002-го по 2011 г. было выполнено 294 биопсии трансплантата (средний срок после АТП – 48,8 ± 46,1 мес.). Средний возраст реципиентов составлял 38,1 ± 11,9 года (М/Ж – 64%/36%). У всех пациентов показанием к биопсии почек была дисфункция почечного трансплантата (средний уровень креатинина крови – 0,29 ± 0,18 ммоль/л), изолированно либо в сочетании с протеинурией (в среднем – 1,76 ± 1,63 г/сут). У 13 человек дисфункция проявлялась изолированной протеинурией более 1 г/сут. Большинство реципиентов получали 3-компонентную ИСТ, включавшую циклоsporин (219 человек) либо такролимус (33 пациента) в сочетании с кортикостероидами, микофенолатами (188) или азатиоприном (28), 36 человек получали 2-компонентную терапию СуА и кортикостероидами, 13 человек на момент биопсии получали ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимус).

Диагностика отторжения проводилась в соответствии с Banff-классификацией [44]. Определение C4d выполнялось на замороженных срезах методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием FITC-меченых моноклональных антител к C4d фрагменту комплемента (Quidel Corporation, San Diego, CA).

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± среднее квадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для оценки достоверности различий качественных признаков использовался точный критерий Фишера и χ^2 -критерий. Для признаков, распределение которых отлично от нормального – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

«Почечную смерть» констатировали при повышении креатинина до 0,8 ммоль/л либо с момента начала заместительной почечной терапии. Вероятность потери трансплантата, так же как и относительный риск развития дисфункции трансплантата в зависимости от действия различных факторов, оценивалась по актуальной выживаемости трансплантата, рассчитанной по Kaplan–Meier, и в многофакторной регрессионной модели Кокса. Пациенты, умершие с функционирующим трансплантатом, считались потерянными из наблюдения.

Достоверность различий кривых актуариальной выживаемости устанавливалась с помощью статистических тестов Log rank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

Результаты

Морфологические признаки активации иммунного ответа выявлялись в 294 из 884 биопсий, выполненных в связи с развитием поздней дисфункции трансплантата, что составило 33,2%. Острое отторжение трансплантата было причиной дисфункции в 216 случаях, у 100 пациентов был поставлен диагноз ХОТ, при этом в 22 случаях имело место сочетание острого и хронического отторжения. В целом частота встречаемости различных морфологических признаков приводится в табл. 1.

При этом отмечалась тесная корреляция между отдельными морфологическими проявлениями отторжения, что соответствует основным представлениям существующей классификации и позволяет для дальнейшего анализа рассматривать следующие формы отторжения трансплантата: острое отторжение (клеточное интерстициальное, клеточное сосудистое, гуморальное сосудистое и гуморальное микроциркуля-

торное), хроническое отторжение (трансплантационная гломерулопатия, васкулопатия и смешанная форма ХОТ), а также сочетание острого и хронического отторжения. Этот диагноз выставлялся в случаях сочетания ХОТ с интимальным артериитом (у 12 пациентов) либо тубулитом более 10 лимфоцитов на срез канальца (у 10 пациентов). Сочетания ХОТ с небольшим тубулитом, а также с острой трансплантационной гломерулопатией (ОТГ) рассматривались как варианты морфологических проявлений хронического отторжения.

В структуре острого отторжения трансплантата почти половину (47%) составляли эпизоды интерстициального клеточного отторжения ($n = 137$), в том числе пограничные изменения (ПИ) у 35 пациентов, реже встречалось клеточное сосудистое отторжение (10%; $n = 30$), а также сосудистое отторжение с картиной некротизирующего артериита (2%; $n = 7$). Гуморальное отторжение с поражением микроциркуляторного русла (без клеточного компонента) было диагностировано у 20 человек (7%). В 27% случаев имело место ХОТ и в 7% – сочетание острого и хронического отторжения (рис. 1).

Сроки развития различных вариантов отторжения и их клинические проявления имели существенные различия: так, ХОТ развивалось значительно позже ООТ и характеризовалось значительно более высокой протеинурией, при этом уровень креатинина плазмы не различался и был значительно более низким, чем в случаях сочетания острого и хронического отторжения. В свою очередь, выраженность дисфункции значимо различалась при различных морфологических вариантах острого отторжения, будучи максимальной при гуморальном сосудистом отторжении, тогда как ни сроки возникновения, ни выраженность протеинурии в этих случаях значимо не различались. Срок развития/выявления отторжения был наибольшим при ХОТ, в среднем составляя 79,5 мес. с момента АТП, что было значимо выше этого показателя у пациентов с острым отторжением. При сочетании острого и хронического отторжения этот показатель занимал промежуточное положение, составляя 52,1 мес. (табл. 2, рис. 2).

Выживаемость трансплантатов непосредственно зависела от морфологического варианта отторжения и была наиболее высокой у пациентов с острым отторжением. В случаях ХОТ выживаемость трансплантатов оказалась значимо более низкой, а наименее благоприятный прогноз отмечался в случаях сочетания острого и хронического отторжения (рис. 3).

Таблица 1
Частота встречаемости различных морфологических признаков у пациентов с поздним отторжением

Морфологические проявления	n	%
C4d+	163	42,7
T 1	82	27,9
2	110	37,4
3	53	18,1
V 1	29	9,9
2	8	2,7
3	7	2,4
G 1	75	22,5
2	48	16,3
3	8	2,7
ХТГ	84	32
ОТГ	56	19
ТМА	22	7,5
РТС	102	34,8
РС	61	12,6
АН 1	48	16,3
2	35	11,9
3	27	9,2
CV 1	36	12,2
2	44	15,0
3	51	17,3

T – тубулит, V – васкулит, G – гломерулит, РТС – воспалительные клетки в перитубулярных капиллярах, РС – плазмноклеточный характер инфильтрата, АН – артериологиперплазия, CV – трансплантационная васкулопатия, ХТГ – хроническая трансплантационная гломерулопатия, ОТГ – острая трансплантационная гломерулопатия, ТМА – тромботическая микроангиопатия.

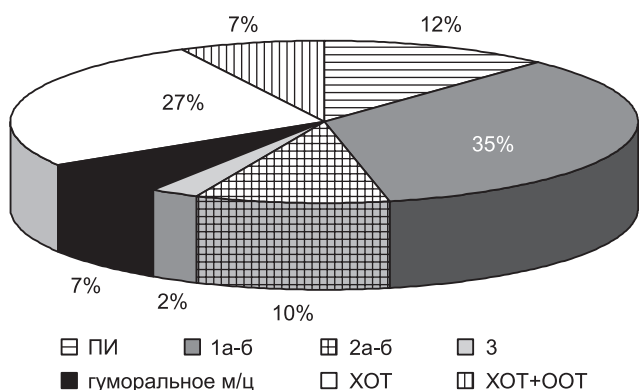


Рис. 1. Морфологическая структура позднего отторжения (с учетом первого диагноза)

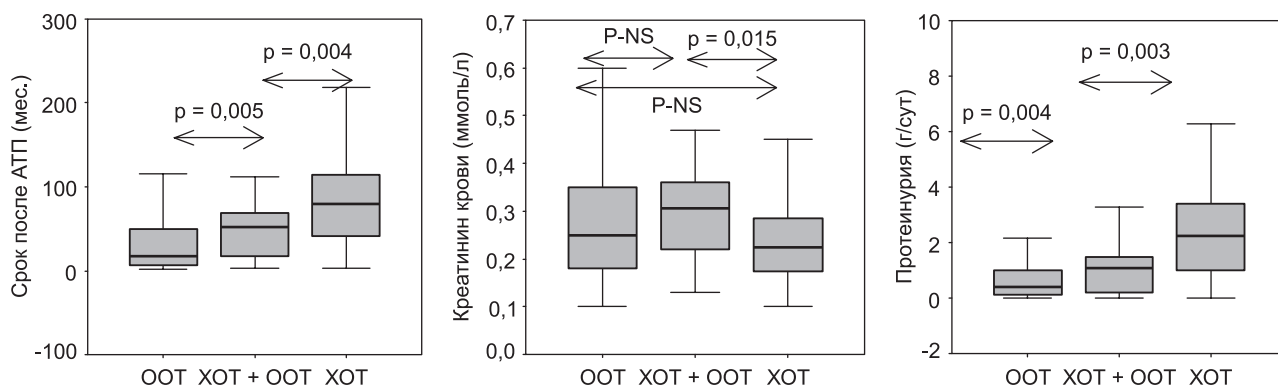


Рис. 2. Клинико-лабораторные характеристики различных вариантов позднего отторжения

При остром отторжении прогноз непосредственно зависел от его морфологической картины, будучи наилучшим при клеточном интерстициальном типе и наихудшим при гуморальном сосудистом варианте (рис. 4).

Активация гуморального звена иммунитета отмечалась при всех морфологических вариантах острого отторжения, в целом при остром отторжении составляя 35%, а при хроническом – 59%. При этом частота встречаемости и характер свечения (диффузное либо фокальное) различались в зависимости от особенностей морфологической картины (рис. 5).

Таким образом, острое отторжение развивалось преимущественно клеточное в 64% случаев, у 28% пациентов имел место смешанный (клеточный+гуморальный) вариант, наиболее редко встречалось так называемое «чистое гуморальное отторжение» или микроциркуляторный вариант гуморального отторжения без клеточного компонента, отмечавшийся лишь в 8% случаев острого отторжения. При ХОТ свечение С4d на ПТК выявлялось в 67% случаев ХТГ и в 50% – при трансплантационной васкулопатии.

В целом свечение С4d на ПТК имело самостоятельное прогностическое значение, оказывая влияние на прогрессирование отторжения независимо от его морфологического варианта (рис. 6). При этом отрицательное значение имело лишь диффузное свечение, тогда как при фокальном свечении прогноз лишь немного отличался от такового у С4d-негативных пациентов.

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики различных вариантов позднего отторжения

	Срок после АТП	Креатинин крови	Протеинурия
ХОТ	79,5 (40,2; 115)*	0,23 (0,17; 0,29)	2,25 (1,0; 3,5)*
ХОТ + ООТ	52,1 (15,4; 70,6)*	0,31 (0,22; 0,36)	1,1 (0,2; 2,25)
ООТ	16,8 (6,1; 45,9)	0,25 (0,18; 0,31)	0,4 (0,1; 1,0)
ПИ	5,9 (3,2; 15,9)*	0,18 (0,16; 0,25)	0,45 (0,1; 1,0)
Banff 1	21,9 (7,3; 57,4)	0,25 (0,2; 0,33)	0,4 (0,1; 1,0)
Banff 2	18,7 (6,1; 56,6)	0,3 (0,2; 0,4)	0,8 (0,15; 1,6)
Banff 3	24,7 (13,3; 64,4)	0,54 (0,32; 0,6)*	0,35 (0,07; 1,6)
Гуморальное микроциркуляторное	23,1 (10,3; 39,2)	0,23 (0,17; 0,37)	0,54 (0,17; 1,1)

* – $p < 0,05$ в сравнении со всеми остальными группами.

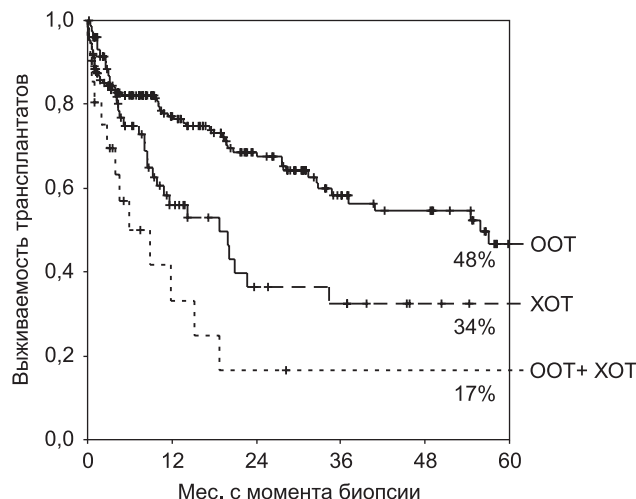


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов в зависимости от варианта отторжения

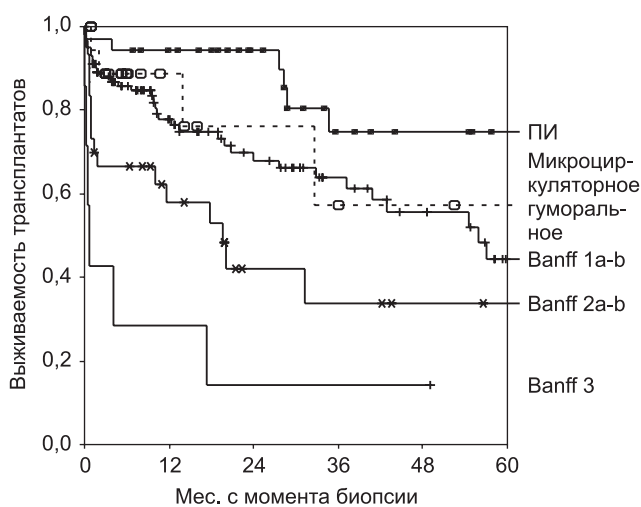


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов при остром позднем отторжении в зависимости от его морфологического варианта

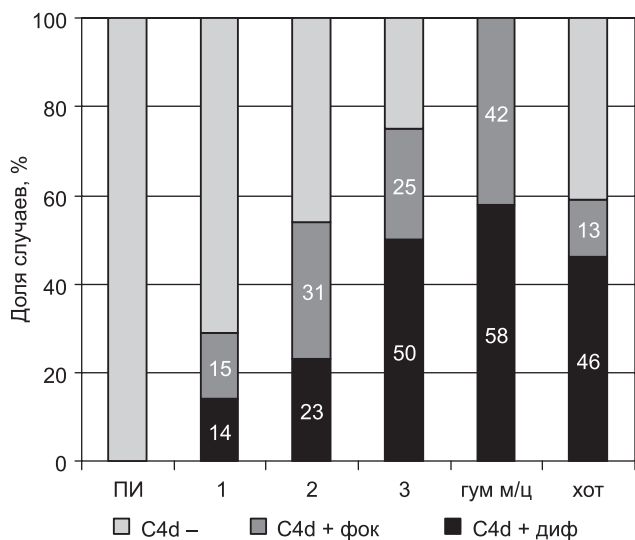


Рис. 5. Свечение C4d фрагмента комплемента при различных вариантах отторжения

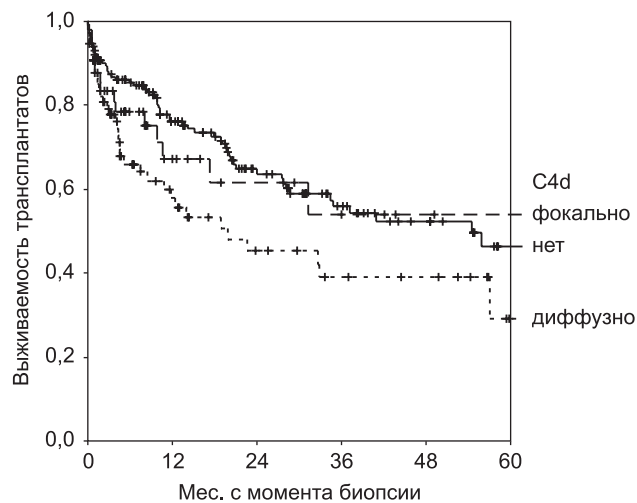


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов при позднем отторжении в зависимости от свечения C4d на перитубулярных капиллярах

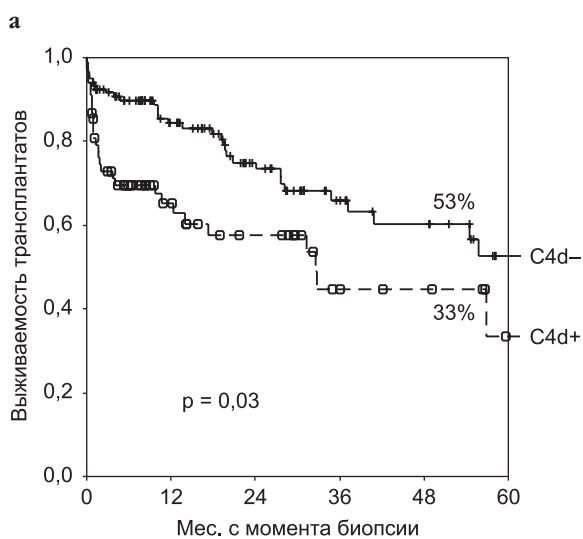


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов при остром (а) и хроническом (б) отторжении в зависимости от свечения C4d* на ПТК

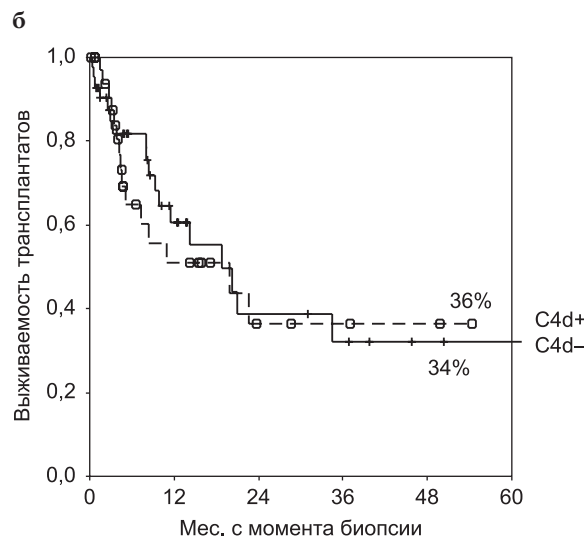
Однако при более подробном анализе выяснилось, что ухудшение прогноза при C4d-положительном отторжении отмечалось лишь для случаев острого отторжения (53% vs 33%; $p = 0,03$), тогда как при хроническом отторжении подобная закономерность отсутствовала (25% vs 40%; $p = 0,6$) (рис. 7).

В многофакторной модели Кокса из всех морфологических характеристик отторжения прогностическими факторами оказались ХТГ, присутствие которой повышало вероятность потери трансплантата более чем вдвое, признаки васкулита, распространенность интер-

Таблица 3

Прогностическое значение отдельных клинических и морфологических факторов, оцененное в регрессионной модели Кокса

Фактор	HR	95% CI	Sig
C4d	1,02	0,81–1,30	0,83
T	1,06	0,81–1,37	0,16
V	1,42	1,05–1,92	0,02
G	0,81	0,60–1,08	0,16
HTG	2,29	1,58–3,32	0,001
CV	1,18	0,97–1,44	0,09
CI	1,01	1,01–1,02	0,015
GS	0,99	0,98–1,01	0,37
АН	1,18	0,77–1,83	0,44
PTC	0,79	0,56–1,12	0,19
PC	1,75	1,18–2,59	0,005
TMA	1,07	0,51–2,18	0,65
Креатинин	1,60	1,42–1,79	0,000
Срок	1,01	0,99–1,01	0,59
Протеинурия	1,12	0,98–1,29	0,08



* – рассматривалось только диффузное свечение.

стициального фиброза (по мере увеличения площади склероза на каждые 10% относительный риск потери трансплантата возрастал на 5%), а также плазмноклеточный характер инфильтрата. ТМА, имевшая важное прогностическое значение в однофакторной модели ($p = 0,0001$), при многофакторном анализе оказалась статистически не значимым предиктором прогноза отторжения. Это можно объяснить существованием тесной корреляции между тяжестью васкулита и присутствием элементов ТМА при отторжении ($r = 0,34$; $p < 0,01$). Тесной корреляцией с ХТГ ($r = 0,28$; $p < 0,01$), по-видимому, объясняется и отсутствие самостоятельного значения свечения С4d в этой статистической модели.

Однако наиболее сильным прогностическим фактором при отторжении оказалась выраженность дисфункции трансплантата на момент его диагностики: повышение уровня креатинина крови на каждые 0,1 ммоль/л увеличивает вероятность неблагоприятного исхода на 60%.

Темпы прогрессирования дисфункции трансплантата напрямую зависели от уровня креатинина крови, как при остром, так и при хроническом отторжении.

В зависимости от исходного Pcr ($<0,2$; $0,2-0,3$; $0,3-0,4$; $>0,4$ ммоль/л) 2-летняя выживаемость трансплантата, показатель, непосредственно отражающий эффективность проводимого лечения, при остром отторжении составляла 97,5; 78,5; 67,8 и 20,7%, при ХОТ эти показатели составили 75; 33,9; 20,8 и 0% соответственно, то есть при остром отторжении даже в случаях достаточно выраженной дисфункции у части пациентов удавалось добиться положительного эффекта, тогда как в случаях ХОТ при уровне креатинина более 0,2 ммоль/л, несмотря на проводимое лечение, у большинства пациентов рецидив терминальной ХПН развивался уже в первые 2 года с момента диагностики отторжения (рис. 8).

Исходный уровень протеинурии оказывал меньшее влияние на прогноз. При этом в случаях острого отторжения отрицательное прогностическое значение отмечалось лишь при суточной экскреции белка более 3 г/сут. Напротив, при хроническом отторжении темпы прогрессирования нефропатии не различались в зависимости от уровня протеинурии, тогда как ее отсутствие (суточная протеинурия $<0,3$ г/сут) было ассоциировано с благоприятным течением отторжения (рис. 9).

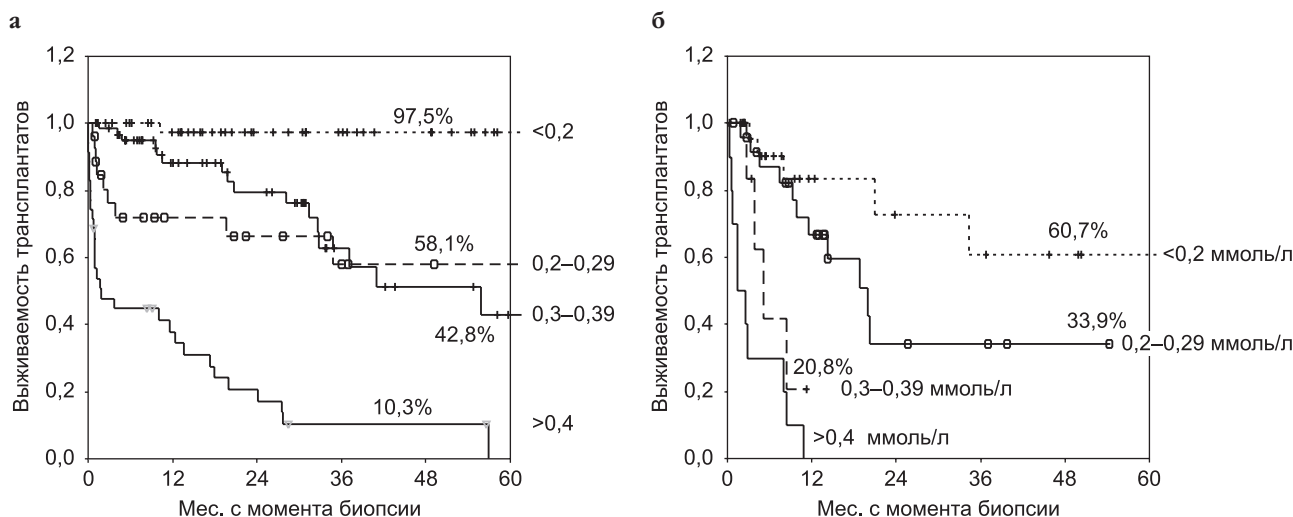


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов при остром (а) и хроническом (б) отторжении в зависимости от уровня креатинина крови на момент его диагностики

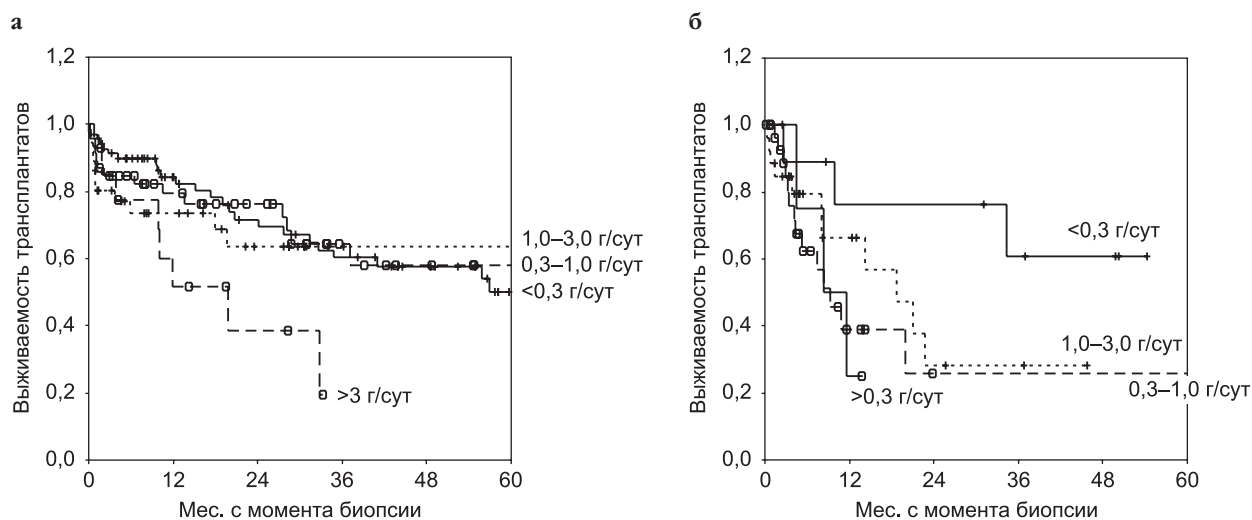


Рис. 9. Выживаемость трансплантатов при остром (а) и хроническом (б) отторжении в зависимости от уровня протеинурии на момент его диагностики

При этом выраженность дисфункции при остром отторжении определялась прежде всего активностью процесса: васкулит ($r = 0,34$; $p = 0,000$), тубулит ($r = 0,24$; $p = 0,002$), гломерулит ($r = 0,22$; $p = 0,003$), C4d на ПТК ($r = 0,15$; $p = 0,036$) и ТМА ($r = 0,22$; $p = 0,003$), а также плазмоклеточным характером инфильтрата ($r = 0,26$; $p = 0,000$). Выраженность протеинурии определяется присутствием морфологических признаков гломерулопатии, острой ($r = 0,24$; $p = 0,002$) либо хронической ($r = 0,28$; $p = 0,019$).

При ХОТ уровень креатинина определялся распространенностью склероза ($r = 0,5$; $p = 0,000$), присутствием васкулопатии ($r = 0,23$; $p = 0,043$) и признаками ТМА ($r = 0,31$; $p = 0,008$), тогда как выраженность протеинурии коррелировала лишь со свечением C4d на ПТК ($r = 0,28$; $p = 0,019$) и признаками ТМА ($r = 0,24$; $p = 0,042$).

Обсуждение результатов

Влияние морфологического варианта отторжения, оцененного в соответствии с Banff-классификацией, на его прогноз на сегодняшний день убедительно доказано и не является предметом обсуждения, однако морфологические проявления отторжения столь многообразны, что в реальной клинической практике не всегда удается четко разграничить отдельные его варианты. В особенности это относится к эпизодам отторжения, диагностированным в поздние сроки после АТП, когда отторжение часто развивается на фоне предсуществующей патологии трансплантата. Помимо этого, возможно присутствие одновременно признаков и острого, и хронического отторжения, что не позволяет четко их разграничивать. Так, например, при трансплантационной гломерулопатии зачастую можно увидеть признаки ОТГ и ХТГ не только в одном препарате, но даже в одном и том же клубочке, и на сегодняшний день многими авторами признается более корректным выделение этой патологии в качестве отдельного варианта гуморального отторжения без уточнения его стадии [10, 32]. Выделение клеточного и гуморального отторжения также не всегда возможно, поскольку в большинстве случаев имеет место сочетание обоих механизмов повреждения в том или ином соотношении [27]. Многими авторами также подвергаются сомнению диагностические критерии гуморального отторжения, предъявляемые Banff-классификацией. Согласно последней, этот диагноз может быть поставлен только при наличии всех трех параметров: характерная морфологическая картина, присутствие DSA и свечение C4d на ПТК, тогда как данные многочисленных исследований не только подтверждают возможность существования C4d-негативного гуморального отторжения, но и демонстрируют достаточно высокую его распространенность [12, 41]. Таким образом, существующая классификация патологии трансплантата, связанной с активацией иммунного ответа, не позволяет в полной степени оценить многообразие проявлений отторжения, и значение отдельных морфологических и иммуногистохимических характеристик для оценки прогноза и выбора оптимальной терапии различных форм отторжения остается предметом изучения. При этом отмечающиеся противоречивые результаты исследований зачастую связаны не только с различиями

в дизайне и использованием различных методик определения C4d и DSA, но и большой неоднородностью исследуемых групп, как по срокам развития патологии, так и по морфологической картине.

Важнейшей характеристикой отторжения, определяющей механизм его развития, особенности течения и отдаленный прогноз, является свечение C4d фрагмента комплемента на ПТК. Тем не менее прогностическое значение этого признака, подтвержденное для ранних эпизодов отторжения [14, 21, 36], не всеми авторами признается как отрицательный прогностический фактор при позднем остром и хроническом отторжении. Так, если по данным некоторых авторов, выживаемость трансплантатов при позднем гуморальном отторжении была значительно ниже, чем в C4d-негативной группе [1, 17, 29, 31], то в других исследованиях такой закономерности не выявлялось [23, 28, 38]. Кieran же с соавторами, исследовавшие биопсии, выполненные на поздних сроках после АТП (более 10 лет), отмечают прогностическое значение C4d лишь в случаях его ассоциации с трансплантационной гломерулопатией, тогда как в отсутствие последней свечение C4d не оказывало влияния на прогноз нефропатии [18].

В последние годы предметом пристального изучения является микроциркуляторный вариант гуморального отторжения, важнейшими проявлениями которого считаются явления капиллярита в капиллярах клубочков и ПТК 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 [12, 13, 42]. В частности исследования Loupu 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 [19]. Сходные данные демонстрирует и Miura с соавторами: у всех пациентов, после десенсибилизации имевших признаки субклинического микроциркуляторного воспаления по данным протокольных биопсий, впоследствии развилась ХТГ, при этом DSA выявлялись в 60% случаев, а с C4d – лишь у 20% пациентов [24]. В исследовании Sis существование C4d-негативного гуморального отторжения подтверждается также экспрессией 12 эндотелий-ассоциированных генов (ENDATs) у пациентов с DSA и микроциркуляторным воспалением, которые не во всех случаях сопровождалась свечением C4d на ПТК [42].

В связи с этим особый интерес приобретают данные о значении свечения C4d, выявляемого фокально. Несмотря на то что Banff-классификация рассматривает в качестве диагностического критерия гуморального отторжения лишь диффузное свечение, тем не менее, по данным некоторых исследований, фокальное свечение C4d характеризовалось снижением выживаемости трансплантатов, выраженным, однако, в меньшей степени, чем при диффузном типе свечения. Это особенно

характерно для эпизодов отторжения, развившегося в поздние сроки после АТП, при котором фокальный тип свечения встречается чаще, что, возможно, отражает меньшую активность гуморального отторжения, но при этом коррелирует с выявлением антидонорских антител, признаками микроциркуляторного воспаления и трансплантационной гломерулопатии [17, 19, 20].

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 и гуморальный), диффузное свечение C4d на ПТК оказывало влияние на прогноз отторжения независимо от его морфологической картины, тогда как 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 экспериментальными данными [44], так и многочисленными клиническими исследованиями [22, 35, 41], данные о частоте выявления C4d при ХТГ также варьируют в широких пределах от 25% [10, 48] до 66% [35], в среднем составляя 53% [37]. Причем даже в случаях C4d-негативной ТГ участие в ее патогенезе анти-НЛА-антител считается несомненным: так, в исследовании Gloor с соавторами анти-НЛА-антитела выявлялись у 82% пациентов с ТГ, тогда как свечение C4d- было положительно лишь в 25% случаев [10]. Возможным объяснением этому может служить различие в чувствительности различных методов определения C4d, а также динамический характер процесса, при котором в зависимости от его активности у одного и того же пациента свечение C4d может появляться и исчезать с течением времени [19, 32, 35]. Помимо этого, имеются данные о значении других, не связанных с активацией системы комплемента механизмов повреждения, вызванных действием антидонорских антител на эндотелий, роль которых возрастает при позднем и хроническом отторжении [15, 30]. Таким образом, разделение на активное и неактивное, основываясь только на свечении C4d, представляется не вполне корректным.

Тем не менее большинство авторов описывают значительное влияние C4d на прогноз ХОТ. Так, в исследовании Kieran с соавторами выживаемость трансплантата была значительно ниже в тех случаях, когда ТГ сочеталась с C4d на ПТК, 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 [18]. 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, $p = 0,002$) [6]. По данным других авторов, прогноз не различался или даже был лучше при активном ХОТ. Так, Sis с соавторами описывают сходную выживаемость трансплантатов при ТГ, которая к 15 годам наблюдения составляла 35 и 40% при C4d+ и C4d- соответственно ($p = 0,85$) [41], а по данным Mañiyuedi с соавторами 1-летняя выживаемость РАТ при

C4d+ ХОТ была более высокой по сравнению с C4d- ХОТ (65% vs 25% соответственно). Эти различия отчасти могут объясняться более активной терапевтической тактикой в отношении C4d+-пациентов, тем не менее даже при отсутствии лечения выживаемость трансплантата оказалась более высокой – 40% vs 25% (P-NS) [22].

Морфологические признаки трансплантационной гломерулопатии также рассматриваются как самостоятельный прогностический фактор, не зависящий от сопутствующих проявлений отторжения, что было подтверждено данными как протокольных [4], так и индикационных биопсий [10, 46]. 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 [39].

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 большей при ХТГ, статистически не различалась при обоих вариантах ХОТ (65 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 [13]. При этом мы не получили подтверждения отрицательного прогностического значения C4d при ХОТ – выживаемость трансплантатов практически не различалась в зависимости от его присутствия. В свою очередь, важнейшим фактором, определяющим прогноз ХОТ, оказалась степень дисфункции трансплантата. Интересно, что уровень Pcr, при котором нефропатия характеризуется быстро прогрессирующим течением, в нашем исследовании совпадает со значением этого показателя, полученным Kieran с соавторами [18].

Заключение

Отторжение является частой причиной дисфункции трансплантата в поздние сроки после трансплантации почки. Особенности морфологической картины и участие как клеточного, так и гуморального звена иммунитета в его развитии определяют многообразие форм позднего отторжения, что, в свою очередь, сказывается на его клинических проявлениях, течении и отдаленном прогнозе. Активация гуморального звена иммунитета может наблюдаться при всех морфологических вариантах отторжения, при этом свечение C4d на перитубулярных капиллярах является прогностически неблагоприятным фактором при остром отторжении и не влияет на отдаленный прогноз при хроническом отторжении трансплантата. В многофакторной модели морфологическими факторами, определяющими исход отторжения, являются признаки васкулита, ХТГ, распространенность интерстициального фиброза и плазмноклеточный характер инфильтрата. Максимальное же влияние на прогноз оказывает выраженность дисфунк-

ции трансплантата на момент верификации диагноза. Этот показатель в наибольшей степени определяет прогноз хронического отторжения, тогда как при остром позднем отторжении возможна стабилизация функции и при тяжелой исходной дисфункции трансплантата.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ciszek M, Ptasin \square ska AP, Durlik M et al. C4d-positive renal transplants: single-center clinical outcomes // Clin. Transpl. 2006. Vol. 1. P. 405–412.
2. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Significance of C4d deposits in peritubular capillaries // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 2208–2214.
3. Colvin RB. Renal transplant pathology // 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. P. 1409–1540.
4. 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. Vol. 5. P. 2464–2472.
5. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N. et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology, and clinical characteristics // Transplantation. 2001. Vol. 71. P. 652–658.
6. David-Neto E, Prado E, Beutel A. et al. C4d-positive chronic rejection: A frequent entity with a poor outcome // Transplantation. 2007. Vol. 84. P. 1391–1398.
7. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ. et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection // Clin. Exp. Immunol. 1991. Vol. 86. P. 464–470.
8. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G. et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss // Kidney Int. 1993. Vol. 43. P. 1333–1338.
9. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL. et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure // Transplantation. 2010. Vol. 90 (1). P. 68–74.
10. Gloor JM, Sethi S, Stegall M.D. Transplant Glomerulopathy: Subclinical Incidence and Association with Alloantibody // Am. J. Transplant. 2007. Vol. 7. P. 2124–2132.
11. Gourisbankar S, Leduc R, Connett J. et al. Pathological and clinical characterization of the «troubled transplant»: data from the DeKAF study // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10 (2). P. 324–330.
12. Haas M. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival // Clinical Nephrology. 2011. Vol. 75. P. 271–278.
13. Haas M. Pathologic features of antibody-mediated rejection in renal allografts: an expanding spectrum // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012. Vol. 21 (3). P. 264–271.
14. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB. C4d deposition in acute rejection: An independent long-term prognostic factor // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 234–241.
15. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J. 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. Vol. 10 (8). P. 1812–1822.
16. Joseph JT, Kingsmore DB, Junor BJ. et al. The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation // Clin. Transplant. 2001. Vol. 15. P. 221–227.
17. Kedainis RL, Koch MJ, Brenman DC, Liapis H. Focal C4d+ in Renal Allografts is Associated with the Presence of Donor Specific Antibodies and Decreased Allograft Survival // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9 (4). P. 812–819.
18. 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. Vol. 20 (10). P. 2260–2268.
19. Loupy A, Hill GS, 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. Vol. 11. P. 56–65.
20. Magil AB, Tinckam KJ. Focal peritubular capillary C4d deposition in acute rejection // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. P. 1382–1388.
21. Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 779–787.
22. Mauyyedi S, Pelle PD, 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. Vol. 12. P. 574–582.
23. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL. et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. P. 1050–1056.
24. Miura M, Harada H, Fukasawa Y. Long-term histopathology of allografts in sensitized kidney recipients // Clin. Transplant. 2012. Vol. 26. Suppl. 24. P. 32–36.
25. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the Kidney Allograft // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 1451–1462.
26. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions // Transplantation. 2006. Vol. 81. P. 643–654.
27. Nickleit V, Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: Where do we stand? // Kidney Int. 2007. Vol. 71. P. 7–11.
28. 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. Vol. 13. P. 242–251.
29. Pefaur J, Diaz P, Panace R. et al. Early and late humoral rejection: a clinicopathologic entity in two times // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40. P. 3229–3236.
30. Plissonier D, Henaff M, Poncet P. et al. Involvement of antibody-dependent apoptosis in graft rejection // Transplantation. 2000. Vol. 69. P. 2601–2608.
31. Podawal RD, Kadambi PV, Josephson MA. et al. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection // Transplantation. 2005. Vol. 79. P. 228–235.
32. Racusen L. Chronic transplant glomerulopathy: need for further assessment // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. P. 1108–1109.
33. Racusen LC, Solez K, Colvin RB. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 713–723.
34. 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. Vol. 3. P. 708–714.
35. 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. Vol. 13. P. 2371–2380.
36. 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. Vol. 16. P. 2058–2066.
37. Rotmans S, Collins AB, Colvin RB. et al. C4d deposition in allograft: current concepts and interpretation // Transplantation reviews. 2005. Vol. 19. P. 65–72.
38. Satooskar AA, Lebman AM, Nadasdy GM. et al. Peritubular capillary C4d staining in late acute renal allograft rejection – is it relevant? // Clin. Transplant. 2008. Vol. 22. P. 61–67.
39. Shimizu T, Tanabe T, Shirakawa H. et al. Clinical and pathological analysis of transplant glomerulopathy cases // Clin. Transplant. 2012. Vol. 26. P. 37–42.
40. Sijpkens YW, Doxiadis IL, Mallat MJ. et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation // Transplantation. 2003. Vol. 75. P. 204–208.
41. 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. Vol. 7. P. 1743–1752.
42. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates Antibody-mediated damage despite lack of C4d staining // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9. P. 2312–2323.
43. 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. Vol. 10. P. 464–471.
44. Smith RN, 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. Vol. 6. P. 1790–1798.

45. 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. Vol. 44. P. 411–422.

46. Suri DL, Tomlanovich SJ, Olson JL, Meyer TW. Transplant glomerulopathy as a cause of late graft loss // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 35. P. 674–680.

47. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S. et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 1033–1041.

48. Vongwiwatana A, Gourisbankar S, Campbell PM. et al. Peritubular capillary changes and C4d deposits are associated with transplant glomerulopathy but not IgA nephropathy // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 124–129.

49. Wang R, Wang H, Chen J. et al. C4d deposition in allograft renal biopsies is an independent risk factor for graft failure // *Nephrology.* 2009. Vol. 14. P. 527–532.

Дата получения статьи: 8.12.12

Дата принятия к печати: 18.12.12