

преимущественно нефротическими формами являются минимальные изменения, мембранозная нефропатия и ФСГТ. Основную долю гематурической формы составил мезангиопролиферативный ГН, что согласуется с данными других авторов [1, 7]. Гипертоническая и смешанная формы более характерны для мезангиокапиллярного и диффузного фибропластического ГН.

Заключение

Таким образом, ретроспективное изучение биоптатов почек, сохранившихся на кафедре патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова показало, что за период с 1990 по 1999 гг. произошли сдвиги в морфологической структуре первичной ГП в сторону учащения гломерулопатий, для которых характерен нефротический синдром (ФСГТ, мембранозная нефропатия) и снижение относительной частоты первичной ГП, составляющей основную долю гематурической формы (мезангиопролиферативный ГН).

Литература

1. Варшавский В.А., Лауринавичюс А.А., Жигалин В.Т. Арх. пат. 1992; 6; 36–39.
2. Лауринавичюс А.А., Варшавский В.А. Арх. пат. 1992; 9; 25–29.
3. Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А., Федорова И.Д. Прак.

- нефр. 1997; 2; 9–13.
4. Ратнер М.Я., Стенина И.И., Федорова Н.Д. Клин. мед. 1999; 1; 30–33.
 5. Серов В.В., Пальцев М.А., Иванов А.А., Варшавский В.А. Арх. пат. 1999; 5; 38–40.
 6. Al-Homrany M.A. Ethn Dis. 1999; 9; 463–7.
 7. Faubert P.E., Porush I.G. Am. J. Kidney Dis. 1997; 30; 265–70.
 8. Korbet S.M., Genchi R.M., Bozok R.S. Am. J. Kidney Dis. 1996; 5; 647–57.
 9. Laluck B.I., Cattran D.C. Am. J. Kidney Dis. 1999; 33; 1026–32.
 10. Lopes A.A., Martinelli K.D. Rev. Assoc. Med. Bras. 1999; 45; 115–20.
 11. Maksic D., Spasic P. Vojnosanit Pregl. 1994; 51; 293–300.
 12. Okada K., Takishita Y. Clin. Neph. 1996; 45; 71–76.
 13. Mitwalli A.H., Al Wakeel J.S. Am. J. Kidney Dis. 1996; 27; 797–802.
 14. Pal K., Nagy J. Orv. Hetil. 1996; 137; 1403–07.
 15. Sumetbkul V., Sakulsaengprapha A. J. Med. Assoc. Thai. 2000; 1; 123–9.
 16. Stratta P., Segoloni G.P., Canavese C. et al. Am. J. Kidney Dis. 1996; 27; 631–9.
 17. Winn M.P., Conlon P.I., Lynn K.L. et al. Genomic. 1999; 58; 113–20.
 18. Woo K.T., Chaing G.S., Pall A. et al. Clin. Neph. 1999; 52; 96–102.
 19. Zainal D., Ridan A., Ismail A.M. Southeast Asian J. Trop. Med. 1995; 26; 149–53.
 20. Zent R., Nagai R., Cattran D.C. Am. J. Kidney Dis. – 1997; 29; 200–6.

Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления

Е.С. Столяревич, И.М. Ильинский, В.В. Тырин, Н.А. Томилина
НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, Москва

Chronic allograft nephropathy: clinico-morphological correlations

E.S. Stolyarevich, I.M. Ilyinsky, V.V. Tyrin, N.A. Tomilina

Ключевые слова: хроническая трансплантационная нефропатия, протеинурия, тубуло-интерстициальный склероз, трансплантационная гломерулопатия.

Механизмы развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) до настоящего времени остаются невыясненными. Целью нашего исследования было изучить влияние характерных морфологических признаков ХТН – тубуло-интерстициального склероза (ТИС), хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ) и гломерулосклероза на ее клиническую картину и темпы прогрессирования. Исследование проведено у 93 больных с дисфункцией трансплантата и морфологически верифицированной ХТН (Banff 1997). Длительность наблюдения с момента биопсии составляла не менее 12 мес.

По результатам пункционной биопсии в зависимости от выраженности (ТИС) и характеру гломерулярной патологии больные были разделены на 7 групп, в которых исследовали средний уровень креатинина плазмы на момент биопсии, протеинурии, АГ, гематурии, а также частоту быстро прогрессирующего течения ХТН, при котором «почечная смерть» наступала в течение первого года после постановки диагноза.

Полученные данные позволяют выделить два независимых типа ХТН: гломерулярный и тубуло-интерстициальный. Первый тип характеризуется яркой клинической картиной с выраженной протеинурией, АГ и реже гематурией. При втором типе, особенно на ранних стадиях, клинические симптомы значительно

*Адрес для переписки: 123060, г. Москва, Щукинская ул., д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ
Телефон: 196-19-73. Столяревич Екатерина Сергеевна*

менее выражены. Если клиническая картина ХТН определяется прежде всего характером гломерулярной патологии, то темпы ее прогрессирования зависят, главным образом, от степени нефросклероза, и в частности от выраженности ТИС.

The aim of this study was to estimate the correlation between the histopathological finding in chronic allograft nephropathy (CAN) and its main clinical syndromes (arterial hypertension and proteinuria) as well as natural history. 93 kidney graft recipients with CAN have been observed for at least 12 months after graft biopsy. The histopathological diagnosis of CAN and its grading was made according to the Banff schema. The rate of CAN progression was estimated by graft survival since the time of biopsy.

The results of our study showed, that the characteristic features of transplant glomerulopathy (TG) were severe hypertension and heavy proteinuria, associated (in 30% of cases) with hematuria. Clinical signs of CAN characterized by the dominating tubulo-interstitial sclerosis (TIS) were only moderate hypertension and mild (<1,0 g/24 hours) proteinuria. We suggest that there are two different types of CAN: glomerular type and tubulo-interstitial type. Clinical symptoms of CAN are determined by the type of glomerular lesion, but graft survival strongly correlated to the grading of TIS, while the role of TG was less significant.

Общепризнанно, что хроническое отторжение трансплантата (ХОТ) является основной причиной почечной недостаточности в поздние сроки после аллотрансплантации почки (АТП) [2, 3, 4]. Однако полной ясности в вопросе о механизмах развития и прогрессирования этой патологии еще нет. Клиническое определение ХОТ как нефропатии, основным проявлением которой является постепенное, необратимое снижение почечных функций с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) при отсутствии на это других возможных причин, допускает некоторую неоднородность этой патологии. В связи с неспецифичностью морфологических признаков в классификации Banff [1], ХОТ обозначается более общим термином – хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН). Необходимыми для постановки такого диагноза является только тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев, тогда как поражение клубочков и сосудов при ХТН, согласно классификации Banff, могут быть представлены в различных сочетаниях, а могут отсутствовать. Поэтому неудивительно, что клиническая картина и особенности течения ХТН также могут быть весьма полиморфными.

Нашей задачей было изучить клиничко-морфологическую картину ХТН и выяснить связь между отдельными клиническими и морфологическими особенностями.

Материалы и методы

Обследовано 93 реципиента аллогенной трупной почки с морфологически верифицированной ХТН (71 мужчина и 22 женщины). Возраст больных составлял от 14 до 54 лет (в среднем $31,0 \pm 2,17$ г.). У всех пациентов имела место дисфункция трансплантата, которая характеризовалась уровнем креатинина в плазме крови от 0,15 до 0,45 ммоль/л – (в среднем $0,24 \pm 0,01$ ммоль/л). Дисфункция была выявлена в сроки от 5 до 64 мес. (в среднем $25,45 \pm 2,96$ мес.) после АТП. Последующее наблюдение продолжалось до времени наступления «почечной смерти», либо (при стабильном течении) не менее 12 месяцев (16–84 мес., в среднем $39,2 \pm 3,4$ мес.). Все больные получали 3-компонентную иммуносупрессию, включавшую: циклоспорин А в дозе, обеспечивающей концентрацию препарата в крови от 100 до 200 нг/мл, преднизолон (0,2 мг/кг/сут) и азатиоприн (1,0–1,5 мг/кг/сут).

Хроническая нефропатия клиничко-диагностировалась при постепенном неуклонном снижении

функции трансплантированной почки, которое не могло быть объяснено другими причинами, кроме ХТН. Диагноз был верифицирован морфологически на основании данных гистопатологического исследования нефробиоптата в соответствии с классификацией Banff [1]. Биоптат считался репрезентативным, если в нем имелось не менее 6 клубочков и 1 артерий.

При статистическом анализе данных использовались критерий Стьюдента и коэффициент корреляции, рассчитываемый с помощью таблиц сопряженности. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для применения статистических методик были введены следующие градации изучаемых признаков:

а) артериальная гипертония (АГ) оценивалась в баллах: 1 – нормальное АД (<140/90 мм рт. ст.); 2 – 140/90 < АД < 160/100 мм рт. ст.; 3 – выраженная – АД выше 160/100 мм рт. ст.

б) протеинурия: 1 – отсутствует – < 0,5 г/сут; 2 – умеренная – 0,5–1,0 г/сут; 3 – выраженная – > 1 г/сут.

в) выраженность ТИС: 1 – минимальный – 6–25% площади коры; 2 – умеренный – 26–50% площади коры; 3 – выраженный тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев > 50% площади коры. (Степень склероза определялась в соответствии с международной классификацией [1].)

Гломерулярная патология верифицировалась как хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ) или как вторичный гломерулосклероз в соответствии со следующими критериями:

– ХТГ диагностировалась при выявлении утолщения и разрыхления базальной мембран клубочков (БМК), расширения мезангия и его интерпозиции с образованием двухконтурных БМК [5] (рис. 1).

– Вторичный гломерулосклероз диагностировался в тех случаях, когда в части клубочков отмечался гломерулосклероз, тогда как в остальных не отмечалось ни утолщения БМК, ни каких-либо других изменений (рис. 2).

Течение ХТН характеризовали по скорости ее прогрессирования, выделяя при этом быстрое прогрессирование (при котором рецидив терминальной ХПН развивался в течение первого года после постановки диагноза ХТН) и медленное (при котором потеря РАТ отмечалась в более поздние сроки или же наблюдалась стабилизация функции трансплантата).

Результаты

По результатам биопсии всем пациентам был поставлен диагноз ХТН, то есть во всех случаях отмечался

тубуло-интерстициальный склероз (ТИС) и атрофия канальцев, которые могли быть выражены в различной степени от минимального (рис. 3, а) до выраженного (рис. 3, б).

Распределение больных с ХТН по тяжести склероза и характеру гломерулопатии представлено на рис. 4. У 39 человек (42%) ТИС был минимальным, у 27 чел. (29%) – умеренным и у 27 человек (29%) площадь склероза была более 50%. Гломерулярная патология наблюдалась более чем у трети больных с ХТН (37 чел.) (рис. 4, б). Она была представлена трансплантационной гломерулопатией (ХТП) – у 18 чел. и вторичным гломерулосклерозом – у 19 чел.

С целью дальнейшего уточнения морфологической картины и выяснения ее прогностического значения мы выделили некоторые характерные сочетания выявленных структурных изменений. Как видно из рис. 4, б, у большинства больных гломерулопатия отсутствовала и наблюдался изолированный ТИС (63% случаев). Чаще всего при этом он был минимальным или умеренным (53 человек из 64) и лишь у 11 человек – выраженным. С другой стороны, для выраженного ТИС оказалось более характерным его сочетание с гломерулярной патологией: из 27 человек с выраженным ТИС она выявлялась почти у 2/3 больных (59%), тогда как при минимальном и умеренном ТИС она присутствовала только у 28% и 22% больных соответственно (рис. 5). Причем, как видно из рис. 5, увеличение частоты гломерулярной патологии при выраженном ТИС происходит за счет нарастания доли вторичного гломерулосклероза, в то время как трансплантационная гломерулопатия наблюдается примерно с одинаковой частотой при различной выраженности ТИС (у 15%, 17% и 22% больных с 1, 2 и 3 степенью ТИС соответственно).

Распределение больных в зависимости от характера гломерулярной патологии и ее комбинаций с ТИС представлено в табл. 1. Из нее видно, что гломерулопатия без фибропластической трансформации клубочков (ФТК) сочеталась только с минимальным или умеренным ТИС. Для больных же с гломерулопатией в стадии

склерозирования клубочков (с ФТК) был характерен выраженный ТИС (у 6 из 9 больных). При вторичном гломерулосклерозе (21 чел.) также преобладали случаи его сочетания с выраженным ТИС (у 12 человек), тогда как минимальный и умеренный ТИС отмечался существенно реже (у 4 и 1 человек соответственно).

Для изучения клинико-морфологических корреляций мы определили средний уровень протеинурии, АД и частоту быстро прогрессирующего течения в следующих группах больных:

- 1 – ХТГ в сочетании с выраженным ТИС (ТИС 3 ст);
- 2 – Вторичный гломерулосклероз в сочетании с ТИС 3 ст;
- 3 – ТИС 3 ст изолированный;
- 4 – умеренный ТИС (ТИС 2ст) изолированный;
- 5 – минимальный ТИС (ТИС 1ст) изолированный;
- 6 – ХТГ при минимальном и умеренном ТИС;
- 7 – Вторичный гломерулосклероз при минимальном и умеренном ТИС.

Результаты этого фрагмента исследований представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что в 1 группе, то есть в случаях, когда имела место ХТГ в сочетании с выраженным ТИС, выявлялся максимальный уровень протеинурии и АД, причем оба синдрома имели место у всех больных. У трети всех больных встречалась также гематурия. Течение у большинства из них отличалось быстрым прогрессированием. Не менее тяжелым был прогноз и во 2-й группе, которая характеризовалась комбинацией выраженного ТИС и гломерулосклероза. Тем не менее, у этих больных протеинурия и АД были, хотя и выражены, но в меньшей степени, чем в 1 группе, а гематурия встречалась лишь у 8% больных. В случаях же, когда выраженный ТИС был изолированным (3-я группа), протеинурия и АД были лишь весьма умеренными, а быстрое прогрессирование наблюдалось у половины больных. Клиническая картина была примерно такой же и в группах с изолированным умеренным и минимальным ТИС (4 и 5-я группы), но прогноз в двух последних группах был более благоприятным (10% и

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от характера гломерулярной патологии и ее сочетания с ТИС

Гломерулярная патология (37 чел.)								
ХТГ (18 чел.)					вторичный гломерулосклероз (19 чел.)			
без ФТК (10 чел.)			с ФТК (8 чел.)					
ТИС-1 (4 чел.)	ТИС-2 (6 чел.)	ТИС-3 (0)	ТИС-1 (2 чел.)	ТИС-2 (0)	ТИС-3 (6 чел.)	ТИС-1 (6 чел.)	ТИС-2 (1 чел.)	ТИС-3 (12 чел.)

Таблица 2

Клинико-морфологическая картина при ХТН

Гр.	Число больных	Протеинурия (ср. уровень)	Протеинурия (частота)	Гематурия (частота)	АД (средний уровень)	АД (частота)	% быстро прогрессирующего течения
1 гр.	7 чел.	3,6 г/с ± 0,62 *	100% *	29%	126,8 ± 5,2 **	100%	86% ***
2 гр.	12 чел.	1,3 г/с ± 0,39	72% *	8,3%	119,0 ± 4,76	93%	82% ***
3 гр.	11 чел.	0,46 г/с ± 0,14	30%	0%	104,4 ± 2,9	60%	45%
4 гр.	20 чел.	0,73 г/с ± 0,17	40%	5%	112,22 ± 1,55	90%	10%
5 гр.	25 чел.	0,81 г/с ± 0,17	33%	19%	109,82 ± 1,27	89%	15%
6 гр.	12 чел.	2,24 г/с ± 0,37 ****	75%	33%	115,76 ± ,79	84%	30%
7 гр.	7 чел.	1,08 г/с ± 0,29	86%	14%	108,1 ± 1,49	86%	14%

* – статистически значимо выше, чем во всех остальных группах (p < 0,01);

** – статистически значимо выше, чем в группах 3, 4, 5 и 7 (p < 0,05);

*** – статистически значимо выше, чем в группах 4, 5, 6 и 7 (p < 0,01);

**** – статистически значимо выше, чем в группах 2, 3, 4, 5 и 7 (p < 0,05).

15% случаев быстро прогрессирующего течения соответственно). Вместе с тем протеинурия и АГ заметно возрастала, если к умеренному или минимальному ТИС добавлялась ХТГ (6-я группа). Интересно, что прогноз в таких случаях был относительно благоприятным.

Таким образом выяснилось, что уровень протеинурии коррелирует с характером гломерулопатии: при ХТГ экскреция белка возрастает значительно, чем при гломерулосклерозе, а при отсутствии гломерулярных повреждений протеинурия минимальна.

Гематурия в целом была нехарактерна для больных с ХТН, но в группах с ХТГ, она встречалась несколько чаще, чем при изолированном ТИС.

Изолированный ТИС как проявление ХТН, даже будучи максимально выраженным, а тем более когда он минимален или умеренный, не сопровождается яркими клиническими проявлениями и имеет более благоприятный прогноз, чем в случаях, когда он сопровождается гломерулярной патологией.

Что касается АГ, то наиболее высокий ее уровень наблюдался в группах, для которых было характерно сочетание выраженного ТИС и гломерулярной патологии. Таким образом, можно предполагать, что высокая АГ является клиническим проявлением далеко зашедших форм ХТН, характеризующихся быстрым прогрессированием.

Обсуждение результатов

Несмотря на успехи, достигнутые в трансплантологии за последние годы, хроническое отторжение трансплантата остается серьезной проблемой, значительно влияющей на отдаленные результаты пересадки почки. Причем полной ясности в вопросе о механизмах развития и прогрессирования этой патологии еще нет. Клиническое определение ХОТ как нефропатии, основным проявлением которой является постепенное, необратимое снижение почечных функций с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность при отсутствии на это других возможных причин, является общепризнанным. Однако в том, что касается морфологических признаков этой патологии, единого мнения нет. Наиболее часто при ХОТ наблюдается интерстициальный склероз, атрофия канальцев и склероз клубочков [5, 7, 8].

Однако эти изменения признаются неспецифическими и могут иметь разную природу, так что без данных биопсии, сделанной на более ранних сроках, подчас бывает трудно судить об их происхождении. Использование термина ХОТ в данной ситуации представляется не вполне корректным [9].

Более характерны для ХОТ, по мнению ряда авторов, специфические изменения сосудов и клубочков, однако они встречаются далеко не во всех случаях.

В клубочках возможны различные изменения, как неспецифические, включающие коллапс почечного тельца, гипертрофию клубочка, расширение мезангиального матрикса или фокальный гломерулосклероз [10, 5], так и специфические, называемые хронической трансплантационной гломерулопатией (ХТГ). Для последней характерны увеличенные в размерах клубочки с распространенным утолщением и редупликацией БМК и расширением мезангия [5, 12, 13, 14]. Однако ХТГ,

будучи специфическим морфологическим признаком ХОТ, не является его обязательным проявлением. По данным разных авторов, она выявляется лишь в 5–30% биопсий [11, 13, 17], в наших наблюдениях – в 18% случаев.

По мнению многих авторов, специфичным морфологическим признаком ХОТ являются изменения стенок мелких сосудов. Достаточно распространено мнение, что основным звеном патогенеза ХОТ является фибропролиферативный васкулит [9, 10, 11, 15, 16]. Однако он характерен для ранних стадий процесса, тогда как фиброз стенок сосудов, выявляемый на более поздних стадиях, может быть исходом не только васкулита, но и целого ряда других причин.

Таким образом, поиск морфологических признаков, позволяющих верифицировать диагноз ХОТ, является на сегодняшний день одной из наиболее актуальных задач. Пока же таких признаков не найдено, в общепринятой в настоящее время Vanff-классификации патологии трансплантационной почки используется более общий термин – хроническая трансплантационная нефропатия. Необходимым для постановки такого диагноза является только тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев, тогда как характерные для ХОТ поражение клубочков и сосудов могут быть представлены в различных сочетаниях, а могут и отсутствовать.

В наших наблюдениях в зависимости от особенностей морфологической картины можно выделить 2 различных типа ХТН. Первый из них характеризуется доминированием изменений клубочков по типу ХТГ, сопровождавшейся в ряде случаев фибропластической трансформацией клубочков. Эти изменения сочетались с ТИС разной степени – от минимальной или умеренной (6 группа) до выраженной (1 группа).

Второй тип ХТН был представлен резким преобладанием в морфологической картине тубуло-интерстициальных изменений (группы 3, 4 и 5). Последние у ряда больных сопровождалась гломерулосклерозом и атрофией клубочков (2 и 7 группы). Отсутствие в клубочках изменений БМК позволяет отрицать в этих случаях ХТГ и предполагать в таких случаях вторичный характер гломерулосклероза по отношению к ТИС.

Первый тип (гломерулярный) встречался значительно реже, чем второй (лишь в 18% случаев). Для него была характерна яркая клиническая картина: высокая АГ, максимальный уровень протеинурии и (примерно у одной трети больных) гематурия. Суточная экскреция белка составляла в среднем $2,24 \pm 0,37$ г/с в шестой и $3,6 \pm 0,62$ г/с в первой группе, что было значимо выше, чем во всех остальных случаях (табл. 2). Среднее АД достигало $115,76 \pm 2,79$ мм рт. ст. и $126,8 \pm 5,2$ мм рт. ст. в 6 и 1 группах соответственно, то есть было значимо выше, чем в группах с изолированным ТИС.

Для второго (тубуло-интерстициального) типа ХТН в целом была характерна более скудная клиническая картина. Так при изолированном ТИС средний уровень протеинурии составлял 0,46 г/с; 0,73 г/с и 0,81 г/с при 3, 2 и 1 степени выраженности ТИС соответственно. АГ также была лишь умеренной (табл. 2). Однако на поздних стадиях, по мере развития гломерулосклероза, различия в клинической картине между обоими типами ХТН сглаживались (2 группа). В частности, возрастали

протеинурия (в среднем 1,3 г/с) и, особенно, АГ (119,0 мм рт. ст.).

Наши данные показывают, что уровень протеинурии зависит от характера гломерулярной патологии: она была максимальной при ХТГ, несколько меньшей при гломерулосклерозе и существенно ниже при отсутствии значимых гломерулярных изменений. Подобную же зависимость наблюдали и другие исследователи. Так Oh с соавторами отмечали максимальный уровень протеинурии в случаях, когда ХОТ сопровождалось мембранозной нефропатией. По данным этой группы авторов экскреция белка была несколько меньше при ХТГ, и она была минимальной и примерно одинаковой при рецидиве IgA-нефропатии, гломерулосклерозе или в случаях ХОТ без гломерулярной патологии [17]. В литературе также широко представлена точка зрения, согласно которой протеинурия возрастает по мере прогрессирования гломерулосклероза. Показано, что при экспериментальной нефропатии, имитирующей ХОТ, уровень протеинурии коррелирует прежде всего с площадью сохранной почечной паренхимы [18, 19, 20]. В наших исследованиях также выявлялось нарастание протеинурии по мере присоединения гломерулосклероза (группа 2 в сравнении с 3, а также группа 7 в сравнении с 5). Однако следует отметить, что, в отличие от упомянутой выше экспериментальной модели ХОТ, демонстрирующей развитие склероза трансплантированной почки в связи с убылью массы почечной паренхимы, в наших наблюдениях поражение клубочков не ограничивалось лишь гломерулосклерозом. Как уже отмечено выше, в 18% случаев имела место ХТГ, протекавшая с протеинурией, более выраженной, чем при гломерулосклерозе. Так, при сопоставимой выраженности ТИС протеинурия была выше в группах с ХТГ, а не с гломерулосклерозом (1 и 2 группы и 6 и 7 группы соответственно).

Что касается АГ, сложность проблемы состоит в том, что она является одновременно и причиной, и следствием ХОТ [22, 24]. Однако, независимо от генеза АГ, в условиях уменьшения массы действующих нефронов (МДН), одним из вариантов которого является функционирование единственной аллогенной почки, происходит трансмиссия системной гипертензии на гломерулярный кровоток, что усугубляет внутрисклубочковую гипертензию и связанный с этим гломерулосклероз [21, 23]. Можно полагать, что именно с этим связан выявленный нами факт, что максимальная АГ характерна для больных с сочетанием выраженного ТИС и гломерулярной патологии. Именно для этих групп оказался характерным и самый неблагоприятный прогноз (1-годичная выживаемость РАТ не превышает 20%).

Полученные нами данные показывают, что если выраженность клинической картины зависит прежде всего от характера гломерулярной патологии, то скорость прогрессирования ХТН в большей степени определяется тяжестью тубуло-интерстициальных повреждений [25, 26, 27]. В ряде публикаций приводятся данные о том, что увеличение объема интерстициального матрикса на доклинической стадии ХТН является предвестником дальнейшего снижения функции РАТ [28, 29]. Наши исследования также касались значения ТИС как самостоятельного фактора прогрессирования, но не на доклинической стадии, а при уже манифестной

ХТН. Оказалось, что при сопоставимой гломерулярной патологии прогноз прямо зависел от выраженности ТИС (группы 6 и 1; 7 и 2; 4, 5 и 3). Что касается гломерулярной патологии, то ее значение было не столь очевидным. Оно проявлялось лишь в случаях ее сочетания с выраженным ТИС, тогда как при умеренном ТИС темпы прогрессирования ХТН у больных с ХТГ или гломерулосклерозом были примерно такими же, как у не имевших гломерулярной патологии. Эти данные свидетельствуют о первостепенной роли ТИС в механизме прогрессирования ХТН. Из этих данных следует также, что значение протеинурии как фактора прогрессирования ХТН в сравнении с ТИС было менее значимым: несмотря на существенные различия в экскреции белка (группы 4 и 5 в сравнении с группой 6) при умеренном ТИС преобладало медленное прогрессирование (табл. 2). Эти результаты согласуются с данными, полученными Cosio и соавт. [30]. Применив многофакторный анализ, эти авторы показали, что выраженность ТИС и наличие гломерулосклероза являются независимыми факторами, ухудшающим прогноз ХТН.

Заключение

Полученные данные позволяют выделить два независимых типа ХТН: гломерулярный (с первичным поражением клубочков по типу ХТГ) и тубуло-интерстициальный (с первичным поражением интерстиция). Для гломерулярного типа характерна яркая клиническая картина с выраженной протеинурией, АГ и реже гематурией. На ранних стадиях тубуло-интерстициального типа, характеризующихся изолированным ТИС, клинические симптомы менее выражены. Однако на более поздних стадиях, по мере присоединения к ТИС гломерулосклероза уровень протеинурии и, особенно, АГ увеличиваются. Таким образом, клиническая картина ХТН определяется прежде всего характером гломерулярной патологии. С другой стороны, темпы прогрессирования ХТН зависят, главным образом, от степени нефросклероза, и в частности от выраженности ТИС. Отличительным клиническим проявлением поздних стадий, характеризующихся быстрым прогрессированием, при тубуло-интерстициальном типе ХТН, является высокая АГ.

Литература

1. Solez K, Alexen RA, Benediktsson H. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney International*, 1993; 44; 411–422.
2. Paul LC, Muralidharan J. et al. Immunological mechanism of chronic rejection. Late graft loss/ ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H., et al. Dordrecht Boston London. 51–61.
3. Hong J.H., Sumrany N., Delaney V. et al. Causes of Late Renal Allograft Failure in the Cyclosporin Era. *Nephron* 1992; 62; 272–279.
4. Kim H.C., Suk J., Joo J. Risk factor for chronic rejection in renal allograft recipients. *Trans. Proc.* 1996; 28; 3: 1456–57.
5. Discbe F. Renal pathology. Oxford university press 1995.
6. Sibley RK. Morphologic features of chronic rejection in kidney and less commonly transplanted organs. *Clin Transplant* 1994; 18; 3: 293–8.
7. Soles K. Renal allograft histopathology *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 44–50.
8. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int.* 1995; 47; 1491–1499.

9. Soles K. Graft atherosclerosis and chronic rejection the kidney. *Trans. proc.* 1997; 29; 2541.
10. Hostetter T.H. Chronic transplant rejection. *Kidney Int.* 1994; 46; 266–279.
11. Sibley K. Histopathology of chronic rejection. Late graft loss. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Dordrecht Boston London. 1997; 13–23.
12. Colvin R. The renal allograft biopsy *Kidney Int.* 1996; 50; 1069–82.
13. Habib R, Zurowska A, Hinglais N, Gubler M.C. A Specific Glomerular Lesion of the Graft Allograft Glomerulopathy. *Kidney Int.* 44; 42; 104–S111.
14. Habib R, Broyer M. Clinical Significance of Allograft Glomerulopathy. *Kidney Int.* 1993; 44; 42; S95–S98.
15. Sbaikewitz ST, Chan L. Chronic renal transplant rejection [clinical conference] *Am J Kidney Dis.* 1994; 23 6; 884–93.
16. Goulesbrough DR, Axelsen RA. Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histopathological and immunocytochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9; 1: 35–40.
17. Ob C.K., Jeong H.Y., Kim Y.S. et al. Clinical validity of Banff grading of chronic rejection in renal transplantation. *Trans. proc.* 1996; 28; 3; 1441–1442.
18. Mackenzie HS, Azuma H, Rennke H.G. et al. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats. *Kidney Int.* 1995; 48; 538–542.
19. Diamond JR, Tilney NL, Frye J. Progressive albuminuria and glomerulosclerosis in a rat model of chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1992; 54; 4: 710–716.
20. Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner B. et al. Nephron mass modulates the hemodynamic cellular and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997; 63; 4: 519–528.
21. Modena F.M., Hostetter T.H., Salabudeen et al. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1999; 52; 2; 239–244.
22. Sanders C.E., Curtis Jr. and J.J. Role of hypertension in renal allograft dysfunction. *Kidney Int.* 1995; 48; 52; 43–47.
23. Ritz E., Schomig M., Wagner J. Counteracting progression of renal disease. A look into the future. *Kidney Int.* 2000; 57; 75; 71–76.
24. Paul L.C. and Benediktsson H. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure. *Kidney Int.* 1995; 48; 34–37.
25. Bohle A., Makcensen-Haen S., Gise H. The consequence of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies: a morphometric and cytological analysis. Tubulo-interstitial nephropathies: Proceeding of the 4th Bari seminar in nephrology. Bari. Italy, 1990; 29–36.
26. Neilson E.G. Tubulointerstitial injury and its role in progressive renal damage: summary and concluding remarks. *Kidney Int.* 1994; 45; 45; S116–S117.
27. Fine L.G., Debasish B., Norman J.T. Is There a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Toward the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int.* 2000; 57; 75; 22–26.
28. Seron D., Moreso F., Bover J. et al. Evaluation of biopsy changes in early diagnosis of chronic transplant nephropathy. Late graft loss ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H., et al. Dordrecht Boston London. 1997; 25–30.
29. Nicholson M.L., McCulloch T.A., Harper S.J. Early measurement of interstitial fibrosis predicts long-term renal function and graft survival in renal transplantation. *Br J Surg* 1996; 83; 8: 1082–5.
30. Cosio F.G., Frankel W.L., Pelletier R.P. Focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts with chronic nephropathy: implications for graft survival. *Am J Kidney Dis* 1999; 34; 4; 731–8.