

© М.С.Храброва, В.А.Добронравов, А.В.Набоков, Х.-Й.Грене, М.Халленслебен, А.В.Смирнов, Ф.Клим, 2015
УДК [616.61-089.843-06-002]-036

*М.С. Храброва¹, В.А. Добронравов¹, А.В. Набоков², Х.-Й. Грене³,
М. Халленслебен⁴, А.В. Смирнов¹, Ф. Клим²*

МИКРОВАСКУЛЯРНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия; ²Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганн. Мюнден, Германия; ³лаборатория клеточной и молекулярной патологии, Германский центр изучения рака, г. Гейдельберг, Германия; ⁴Институт трансфузионной медицины, Медицинская школа Ганновера, г.Ганновер, Германия

*M. Khrabrova¹, V.A. Dobronravov¹, A. Nabokow², H.-J. Gröne³,
M. Hallensleben⁴, A.V. Smirnov¹, V. Kliem²*

MICROVASCULAR INFLAMMATION AS A PROGNOSTIC FACTOR IN KIDNEY TRANSPLANTATION

¹Department of propaedeutics of internal diseases Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia; ² Nephrology center of Lower Saxony, Gunn. Münden, Germany; ³ Laboratory of cellular and molecular pathology German center of cancer research, Heidelberg, Germany; ⁴ Institute of transfusion medicine Hannover Medical school, Germany

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить связь микроваскулярного воспаления (МВВ) и его компонентов (гломерулита, G) и перитубулярного капиллярита (ПТС) с отдаленным прогнозом аллотрансплантата почки (АП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** Из 1270 реципиентов с АП по наличию G отобраны случаи МВВ (G в сочетании с ПТС или без такового, n=127), которые далее были разделены на группы: 1) G с положительными донор-специфическими антителами (DSA) (n=31); 2) G с отрицательными DSA (G+DSA-; n=62); 3) G с неуточненными DSA (n=34). По наличию T-клеточного отторжения (TCMR, T-cell mediated rejection) G+DSA- разделили на две подгруппы: 1) изолированный G (isG, n=28); 2) G с сопутствующим TCMR IA/B или IIA/B типов (G+TCMR, n=34). С учетом возраста, типа и года АТП, количества несовпадений по HLA к пациентам с G подобрана контрольная группа реципиентов без отторжения (n=92), а к группе G+TCMR – 65 случаев TCMR без G. Все 284 пациента были разделены на подгруппы: 1) ПТС+G+ (n=83); 2) ПТС+G- (n=23); 3) ПТС-G+ (n=44); 4) ПТС-G- (n=144). Метод Каплана–Мейера применили для анализа выживаемости АП. Для оценки связи МВВ и других показателей с риском потери АП использовали множественный регрессионный анализ Кокса. Медиана периода наблюдения от биопсии составила 39 (13; 77) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** выживаемость АП была ниже при наличии МВВ (plog-rank <0,001). Выживаемость АП при наличии ПТС в отсутствие гломерулита не отличалась от выживаемости в группе без каких-либо проявлений МВВ, а наличие G было связано с наименьшей выживаемостью аллографта почки вне зависимости от наличия/отсутствия ПТС. G был также ассоциирован со снижением выживаемости АП при TCMR (plog-rank=0,021). Мультивариантный анализ показал, что наличие G связано с увеличением относительного риска потери АП в 4,5–5,4 раза (p<0,001) вне зависимости от наличия/отсутствия DSA. ПТС не являлся независимым предиктором потери АП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** прогностическое значение МВВ определяется, главным образом, наличием гломерулита, который является независимым предиктором выживаемости АП. Своевременная диагностика этого типа морфологических изменений АП является важной для оценки прогноза и коррекции терапии в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: микроваскулярное воспаление, гломерулит, перитубулярный капиллярит, донор-специфические антитела.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the association of microvascular inflammation (MVI) and its components (glomerulitis (G) and peritubular capillaritis (PTC)) with the long-term prognosis of renal allograft (RA). **PATIENTS AND METHODS:** Among 1270 recipients of RA 127 MVI cases with morphological features of G (\pm PTC) were enrolled into the study, including following groups: 1) G with positive DSA at the biopsy (n=31); 2) G with negative DSA (G+DSA-; n=62); 3) G with undetermined DSA (n=34). According to the presence of T-cell mediated rejection (TCMR) G+DSA- group was further subdivided into: 1) isolated G (isG, n=28); 2) G with concomitant TCMR types IA/B or IIA/B (G+TCMR, n=34). The control groups matched for age, HLA mismatch, year and type of RA included recipients without any rejection (n=92) and with TCMR types IA/B or IIA/B without G (n=65). All recipients enrolled into the study (n=284) were divided into following groups: 1) PTC+G+ (n=83); 2) PTC+G- (n=23); 3) PTC-G+ (n=44); 4) PTC-G- (n=144). Kaplan–Meier survival curves and multivariate Cox regression analysis were applied to estimate the association of MVI, including G and PTC with the risk of graft loss. The median follow-up was 39 (13; 77) months. **RESULTS:** The RA survival was significantly lower in the presence of MVI (plog-rank <0,001). There were no differences in survival in PTC+G- group

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812)-234-66-56, E-mail: vd1704@yandex.ru

and controls without MVI. The presence of G associated with inferior long-term survival irrespectively of presence or absence of PTC. RA survival in G+TCMR was lower than in TCMR without G (plog-rank=0,021). The presence of G was associated with 4,5-5,4-fold increase of related risks of graft loss in multivariable Cox regression analyses, while PTC was not identified as independent predictor of graft survival. **CONCLUSION:** The prognostic significance of MVI is mainly determined by the presence of G independently associated with RA survival. The early post-transplant diagnostic of G is important for the assessment of prognosis and modification of therapy.

Key words: microvascular inflammation, glomerulitis, peritubular capillaritis, donor-specific antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

К основным проявлениям микроваскулярного воспаления (МВВ) аллотрансплантата почки (АП) относят гломерулит (G, glomerulitis) и перитубулярный капиллярит (PTC, peritubular capillaritis). К морфологическим критериям G, которые претерпели некоторую эволюцию в соответствии с BANFF 2013, относят эндокапиллярную аккумуляцию лейкоцитов в сочетании с частичной или полной окклюзией петель капилляров клубочка, в том числе за счет отека эндотелия [1]. PTC определяется как наличие трех лейкоцитов и более в просвете перитубулярного капилляра в более 10% кортикальной зоны [2].

В пересмотре BANFF (2003) и G, и PTC трактуют как морфологические признаки AMR (AMR, antibody-mediated rejection) в сочетании с положительными донор-специфическими антителами (DSA, donor-specific antibodies) [3]. Связь МВВ с DSA и исходами АП в рамках AMR убедительно показана в ряде исследований [4–9]. В то же время, значение МВВ в прогнозе выживаемости АП при отрицательных DSA было предметом изучения только отдельных исследований и остается недостаточно определенным [10, 11]. Цель данного исследования – оценка влияния МВВ с наличием или отсутствием DSA на отдаленный прогноз АП, включая раздельный анализ G и PTC.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Из 1270 больных с трансплантированной почкой, получивших АП в двух нефрологических центрах (Нефрологический центр Нижней Саксонии, Германия и НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) в период с 2000 по 2013 г., первоначально были отобраны 149 случаев, у которых был выявлен G в сочетании или без сочетания с PTC в соответствии с модифицированными критериями BANFF (2013) [1–3, 12, 13]. Далее случаи G были разделены в зависимости от наличия DSA и типа отторжения, а также подобраны контрольные группы (рис. 1). Все 284 исследуемых случая удовлетворяли следующим критериям: совместимость реципиента

и донора по группе крови, отрицательный цитотоксический кросс-матч-тест, как минимум, одна биопсия АП. Для пациентов с G наличие 5 клубочков в биоптате считали приемлемым на основании градации гломерулита по классификации BANFF [1], согласно которой достаточно наличия гломерулита хотя бы в одном сегменте одного клубочка. Все биоптаты пациентов контрольных групп содержали, минимум, 7 клубочков и соответствовали принятым критериям адекватности биопсии [14]. Критериями исключения были: морфологические признаки возврата первичной почечной патологии в АП, полиомавирусная инфекция (подтвержденная иммуногистохимически), рецидивирующая инфекция АП, потеря АП в раннем послеоперационном периоде в связи с хирургическими осложнениями. Согласно этим критериям – 22 случая G были исключены из дальнейшего анализа. Большинство биопсий были выполнены по показаниям (первично нефункционирующий АП, отсроченная функция, вираж креатинина сыворотки и протеинурия). Части пациентам (12%) были проведены протокольные биопсии АП в соответствии с программой посттрансплантационной оценки морфологических изменений, принятой в центрах. Медиана от АТП до биопсии составила 37 (13; 232) дней.

Между группами G, TCMR и NR не было различий по основным клиническим и демографическим показателям (пол реципиента, возраст донора, возраст реципиента, продолжительность заместительной почечной терапии, время холодной и тепловой ишемии, последний креатинин донора, время от АТП до биопсии, протокольная биопсия или по показаниям), в том числе HLAMM. У пациентов с G в сравнении с группами TCMR и NR текущая АТП чаще была повторной (27,6; 12,3; 14,1% соответственно; $p=0,01$), был выше уровень предсуществующих антител [28,5 (21,6; 35,5); 7,8 (2,3; 13,3); 10,9 (5,4; 16,5) соответственно; $p<0,001$], чаще выявляли отсроченную функцию АП (64,6; 50,7; 41,3% соответственно; $p=0,01$). В группе G в качестве десенсибилизирующей терапии чаще, чем у пациентов с TCMR и NR, применяли внутривенный иммуноглобулин (9,4; 1,5; 2,2%

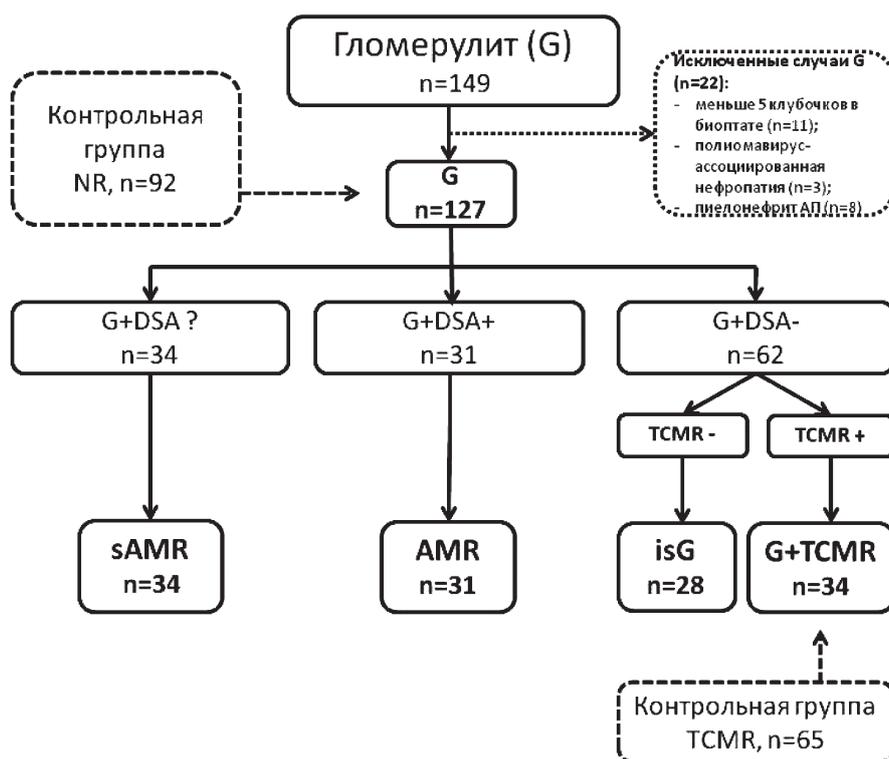


Рис. 1. Распределение больных с гломерулитом. АП – аллотрансплант почки; AMR – антителопосредованное отторжение; DSA – донор-специфические антитела; isG – изолированный гломерулит; G – гломерулит; G+DSA – случаи гломерулита с негативными DSA; G+DSA+ – случаи гломерулита с положительными DSA; G+DSA? – случаи гломерулита с неуточненными DSA; G+TCMR – случаи сочетания гломерулита и Т-клеточного отторжения IA/B или IIA/B типов; NR – случаи без признаков отторжения (контрольная группа подобрана с учетом возраста, типа и года АТП, количества несовпадений по HLA к группе G в соотношении ~1:1,5); sAMR – случаи, «подозрительные» в отношении AMR; TCMR – Т-клеточное отторжение IA/B или IIA/B типов без гломерулита (группа подобрана как контрольная к группе G+TCMR в соотношении 1:2).

соответственно; $p=0,016$) и плазмаобмен (12,6; 4,6; 4,3% соответственно; $p=0,039$). В остальном индукционная и базисная иммуносупрессивная терапия была сравнима во всех трех группах. В качестве терапии отторжения пациенты с G по сравнению с TCMR чаще получали плазмаобмен (29,1% против 7,7%; $p<0,001$), ритуксимаб (11,5% против 1,5%; $p=0,02$) и внутривенный иммуноглобулин (30,7% против 12,3%; $p=0,005$).

АП – аллотрансплантат почки; AMR – антителопосредованное отторжение; DSA – донор-специфические антитела; isG – изолированный гломерулит; G – гломерулит; G+DSA – случаи гломерулита с негативными DSA; G+DSA+ – случаи гломерулита с

положительными DSA; G+DSA? – случаи гломерулита с неуточненными DSA; G+TCMR – случаи сочетания гломерулита и Т-клеточного отторжения IA/B или IIA/B типов; NR – случаи без признаков отторжения (контрольная группа подобрана с учетом возраста, типа и года АТП, количества несовпадений по HLA к группе G в соотношении ~1:1,5); sAMR – случаи «подозрительные» в отношении AMR; TCMR – Т-клеточное отторжение IA/B или IIA/B типов без гломерулита (группа подобрана как контрольная к группе G+TCMR в соотношении 1:2).

В результате в 134 случаях MBV выявлено не было, а 150 случаев имели признаки MBV (G и/или PTC), подразделение которых в зависимости от наличия G и PTC представлено на рис.2.

В группе G отдельно оценили случаи гломерулита в сочетании с гломерулопатией (GP, $n=40$), которая могла быть выявлена или одновременно с первым ($n=15$: 6 случаев из isG; 4 – из G+TCMR; 7 – из sAMR; 8 – из AMR), или при последующем наблюдении ($n=25$).

Морфологический и иммунологический анализ

Методы морфологического и иммунологического анализов подробно описаны в предыдущей работе [15]. По классификации BANFF (1993–2013) оценивали такие морфологические параметры, как гломерулит, перитубулярный капиллярит, тубулит, интерстициальную инфильтрацию, интимальный артериит, интерстициальный фиброз, атрофию канальцев, интимальный фиброз, артериоглиоз (табл. 1).

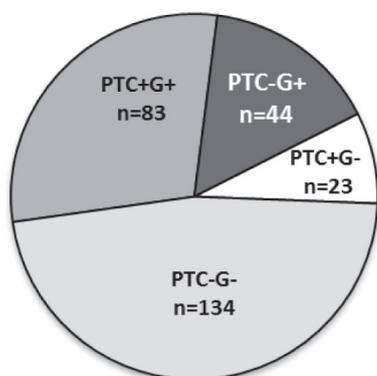


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от наличия микроваскулярного воспаления. PTC+G+ – случаи гломерулита в сочетании с перитубулярным капилляритом; PTC+G- – случаи перитубулярного капиллярита без гломерулита; PTC-G+ – случаи гломерулита без перитубулярного капиллярита; PTC-G- – случаи без гломерулита и перитубулярного капиллярита.

Оценка морфологических изменений по BANFF 2007–2013*, X±σ

Количественные критерии морфологических изменений, баллы по BANFF	G n=127	isG n=28	G+TCMR n=34	AMR n=31	sAMR n=34	TCMR n=65	NR n=92
g	1,81±0,08; 100	1,96±0,17; 100	1,91±0,16; 100	1,97±0,16; 100	1,53±0,15; 100	0	0
ptc	0,94±0,07; 66,2	0,75±0,16; 50	0,88±0,14; 58,8	1,13±0,13; 80,7	0,97±0,13; 73,5	0,88±0,14; 58,8	0
i	1,36±0,10; 70,9	0,61±0,17; 39,3	1,91±0,17; 100	1,23±0,24; 64,6	1,87±0,20; 82,4	1,74±0,16; 100	0
t	0,54±0,07; 43,3	0	0,94±0,14; 100	0,30±0,10; 29,1	0,80±0,15; 64,7	1,07±0,09; 100	0
v	0,34±0,05; 31,5	0	0,59±0,11; 50	0,27±0,11; 22,6	0,43±0,10; 47,1	0,51±0,09; 49,3	0
IFTA**	0,82±0,09; 50	0,86±0,17; 60,7	0,50±0,14; 32,4	0,93±0,19; 54,8	1,03±0,20; 50	0,53±0,11; 31,6	0,77±0,10; 42,8
cv	0,58±0,06; 43,5	0,52±0,13; 48,2	0,77±0,12; 56,6	0,44±0,11; 33,3	0,58±0,14; 31,6	0,57±0,10; 33,3	0,47±0,08; 28,2
ah	0,16±0,04; 20,4	0,11±0,06; 10,7	0,12±0,06; 11,7	0,26±0,09; 26,5	0,21±0,09; 26,9	0,30±0,06; 24,6	0,28±0,06; 19,5
C4d+, %	9,5	0	0	38,7	0	0	0

*Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего и процент случаев, имевших изменения; **количественный критерий для интерстициального фиброза и атрофии канальцев взят как среднее арифметическое.

Примечание. C4d+ – случаи с диффузным линейным отложением C4d в перитубулярных капиллярах; G – случаи гломерулита; AMR – случаи антительно-опосредованного отторжения; isG – случаи изолированного гломерулита; G+TCMR – случаи сочетания гломерулита и Т-клеточного отторжения; NR – случаи без признаков отторжения; sAMR – случаи, «подозрительные» в отношении AMR; TCMR – случаи Т-клеточного отторжения; g – гломерулит; ptc – перитубулярный капиллярит; t – тубулит; i – интерстициальная инфильтрация; IFTA – интерстициальный фиброз и атрофия канальцев; v – интимальный артериит; cv – интимальный фиброз; ah – артериоглианоз.

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) реакцию C4d считали положительной при диффузном линейном отложении в перитубулярных капиллярах [13].

Выполняли скрининг анти-HLA-DP-антител и анти-MICA-антител по методике, также детально описанной ранее [15].

Период наблюдения и исходы

Медиана периода наблюдения от биопсии составила 39 (13; 77) мес. Для группы GP выживаемость АП рассчитывали от первой биопсии с гломерулопатией, а медиана периода наблюдения составила 17 (2; 48) мес и не отличалась от таковой для остальных случаев G без GP [20 (7; 64) мес]. Регистрировали достижение комбинированной конечной точки, объединявшей два варианта исхода АТП: полную потерю АП с возвратом на диализ или показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [16] <15 мл/мин/1,73 м². Учитывали случаи и даты смерти больных с функционирующим АП.

Статистический анализ

Методы статистического анализа описаны в предыдущей работе [15]. При анализе выживаемости случаи смертельного исхода, наступившего при наличии функционирующего АП, учитывали как

цензурированные. Пошаговый мультивариантный регрессионный анализ Кокса применяли для оценки прогностической значимости изучаемых факторов, в котором они служили независимыми переменными. В этот анализ включали только те из изучаемых клинических параметров, которые имели связь с риском потери АП в одновариантном анализе Кокса при значении $p < 0,1$. Межгрупповые различия или регрессионные коэффициенты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ*Анализ выживаемости*

При наличии любых проявлений МВВ выживаемость АП была достоверно ниже (рис. 3, а-в). Вместе с тем, выживаемость АП при наличии РТС в отсутствие гломерулита, распространенность которого составила 12% от общего числа реципиентов АП, не отличалась от выживаемости в группе без каких-либо проявлений МВВ (рис. 3, г). Напротив, наличие G было связано с наименьшей выживаемостью аллографта почки вне зависимости от наличия/отсутствия РТС (см. рис. 3, г).

Достоверные различия были получены при сравнении выживаемости АП между группами TCMR и G+TCMR (рис.4, а). Выживаемость АП

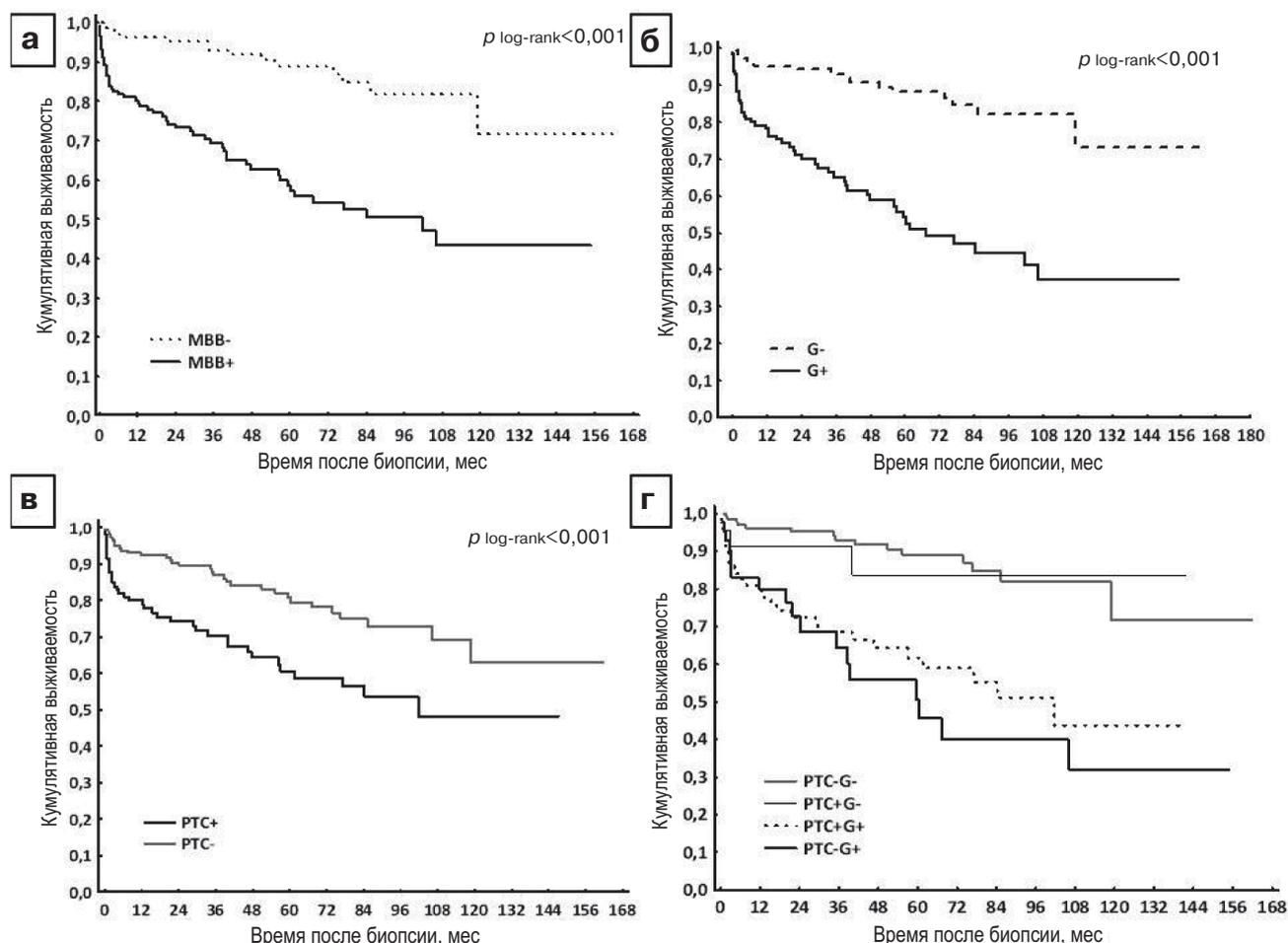


Рис. 3. Выживаемость трансплантата. Примечание. а) MBV+ – случаи с гломерулитом и/или перитубулярным капилляритом (n=150); MBV– – случаи без гломерулита и перитубулярного капиллярита (n=134); б) G+ – случаи гломерулита (n=127); G– – случаи без гломерулита (n=157); в) PTC+ (n=106) – случаи с перитубулярным капилляритом почечного трансплантата; PTC– (n=178) – случаи без перитубулярного капиллярита; г) PTC+G+ (n=83) – случаи сочетания перитубулярного капиллярита и гломерулита; PTC+G– (n=23) – случаи перитубулярного капиллярита без гломерулита; PTC–G+ (n=44) – случаи гломерулита без перитубулярного капиллярита; PTC–G– (n=134) – случаи без гломерулита и перитубулярного капиллярита.

в группе NR была достоверно выше, чем в группе G ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) и в любой подгруппе G. При попарном сравнении выживаемость АП между подгруппами G не отличалась (рис.4, б), как и между AMR и группой случаев G без DSA ($p_{\log\text{-rank}} = 0,051$, данные не представлены).

Выживаемость АП в группе GP была сравнима с выживаемостью реципиентов АП с G и отсутствием гломерулопатии (рис. 5).

Из клинических показателей, ассоциированных с риском достижения композитной конечной точки исследования при одновариантном анализе, независимые и достоверные связи с потерей АП в мультивариантной регрессии Кокса сохранили следующие параметры: G, креатинин на момент биопсии, возраст донора и тип АТП (табл. 2). В зависимости от сочетания G и DSA были созданы четыре мультивариантные регрессионные модели (см. табл. 2). Во всех случаях наличие G было связано с увеличением относительного

риска потери АП в 4,5–5,4 раза ($p < 0,001$) вне зависимости от наличия/отсутствия DSA и других потенциальных предикторов. PTC не был включен ни в одну из примененных моделей как независимый предиктор, несмотря на высокодостоверную связь с прогнозом при одновариантном анализе (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Негативное влияние MBV на выживаемость АП показано в нескольких исследованиях [6, 17, 18], в которых в отдельности ассоциация G и PTC с исходом АТП изучена не была. В данном исследовании был проведен сепаратный анализ влияния обоих компонентов MBV, который отчетливо показал определяющее прогностическое значение гломерулита. Так, снижение выживаемости АП определялось наличием G, но не PTC (см. рис. 3), а при мультивариантном моделировании было подтверждено отсутствие независимой связи PTC

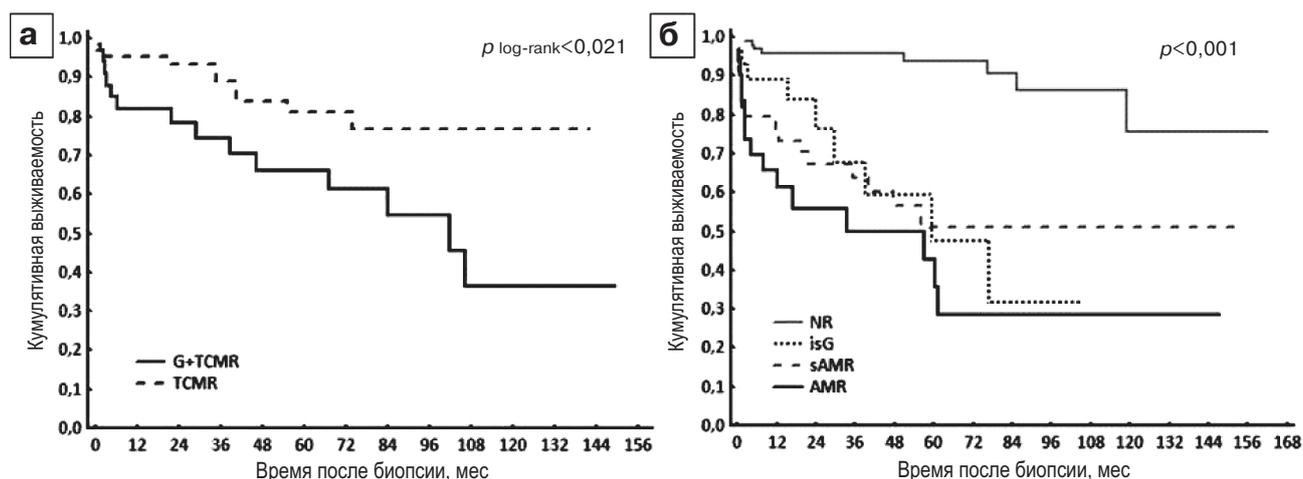


Рис. 4. Выживаемость трансплантата. Примечание. а) G+TCMR (n=34) – случаи гломерулита в сочетании с Т-клеточным отторжением; TCMR (n=65) – случаи Т-клеточного отторжения; б) isG (n=28) – случаи изолированного гломерулита; AMR (n=31) – случаи гломерулита с положительными донор-специфическими антителами; sAMR (n=34) – случаи гломерулита «подозрительные» в отношении антительно-опосредованного отторжения; NR (n=92) – случаи без признаков отторжения.

с прогнозом, и наличие таковой для гломерулита. Наши данные подтверждают ранее полученные Eipencke и соавт. на меньшем числе наблюдений [19]. Не исключено, что прогностическим значением может обладать лишь выраженный и диффузный РТС, как это показано в недавно опубликованном исследовании Kozakowski и соавт. [9]. В этой работе, однако, авторы не имели возможности детально классифицировать и включить в анализ случаи антитело-опосредованного отторжения – известного предиктора выживаемости.

Гломерулит – достаточно распространенное проявление МВВ. В изученной нами популяции G выявлен почти у 12% реципиентов с АП. В других исследованиях гломерулит находили в 9,6–32% случаев индикационных биопсий [9, 18, 20, 21],

а значительный разброс объясняется различиями обследованных групп.

Естественно сочетание G и DSA в критериальных рамках AMR [18, 22, 23]. Вместе с тем, G нередко выявляют на фоне TCMR [18, 22]. Sis и соавт. также описали существенную распространенность G вне Т-клеточного или гуморального отторжения с учетом негативных DSA [18]. При протокольных биопсиях изолированный субклинический G находили в 4,2% случаев [11]. В подтверждение этих наблюдений сочетание G с антитело-опосредованным и Т-клеточным отторжением, а также изолированный гломерулит мы выявляли в приблизительно одинаковой пропорции (см. рис. 1). Распространенность случаев сочетания G и GP в индексной биопсии, а также признаков гломерулопатии при последующих биопсиях АП в исследуемой нами группе составляла 11,8 и 27% соответственно и совпала с таковой в работе de Kort и соавт. [17].

Можно было бы предполагать, что существенный вклад в снижение выживаемости больных с G дают случаи G+DSA+, удовлетворяющие критериям AMR, для которого хорошо известна связь с резким увеличением риска потери АП [24]. Вопреки этому предположению нами показано, что гломерулит достоверно ассоциирован с негативным прогнозом, независимо от наличия DSA и других существенных клинических и морфологических показателей при мультивариантном регрессионном анализе. Кроме того, приведенные данные определенно указывают на достоверно более низкую выживаемость АП и больных с изолированным гломерулитом, достоверно не отличающуюся от выживаемости в группе AMR. Это также касается случаев, «подозрительных» в отношении

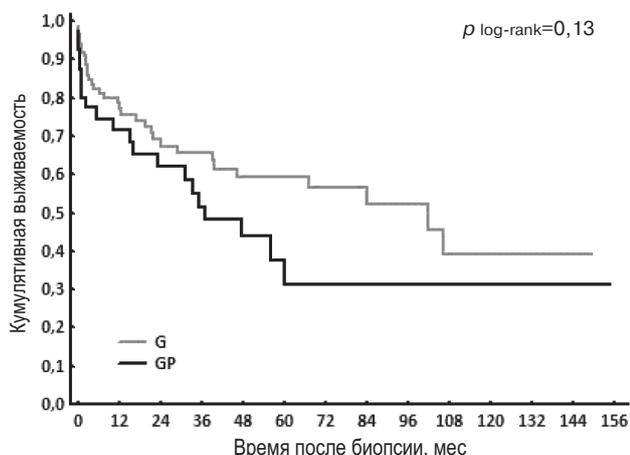


Рис. 5. Выживаемость трансплантата. Примечание. GP – случаи перехода гломерулита в гломерулопатию в последующих биопсиях и/или гломерулита в сочетании с гломерулопатией, выявленной при первой биопсии (n=40); G – остальные случаи гломерулита почечного трансплантата (n=87). Для группы GP выживаемость рассчитана от биопсии с гломерулопатией.

Результаты одновариантного и мультивариантного пошагового регрессионного анализа (модель Кокса) связей между исследуемыми клиническими показателями и риском потери АП [приведены значения $\text{Exp}(\beta)$ (95% CI)]

Предикторы	Одновариантный регрессионный анализ	Мультивариантный регрессионный анализ			
		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
Мужской пол (vs женский пол)	0,829 (0,522–1,318)				
Возраст реципиента (1 год)	1,012 (0,993–1,031)				
Продолжительность ЗПТ (1 месяц)	1,002 (1,000–1,005)*				
Число HЛАММ, коды 1–2–3–4–5–6	1,238 (1,058–1,448)*				1,209 (0,993–1,471)
PRA, %	1,009 (1,003–1,015)*				
Количество АП (последующий vs первый АП)	1,998 (1,201–3,326)*				
Трансплантация от живого донора (vs от умершего донора)	0,490 (0,225–1,069)*	0,270 (0,108–0,676)	0,280 (0,112–0,701)	0,271 (0,097–0,762)	0,278 (0,111–0,699)
Возраст донора (1 год)	1,025 (1,007–1,042)*	1,038 (1,019–1,057)	1,037 (1,018–1,056)	1,030 (1,011–1,049)	1,030 (1,010–1,049)
Последний креатинин донора (1 ммоль/л)	5,846 (0,152–224,670)				
Время холодной ишемии (1 мин)	1,001 (1,000–1,001)*				
Время тепловой ишемии (1 мин)	1,010 (0,999–1,020)*				
Отсроченная функция АП (vs немедленная функция)	2,616 (1,536–4,458)*				
Время от АТП до биопсии (1 день)	1,010 (0,976–1,114)				
Креатинин на момент биопсии (1 ммоль/л)	4,284 (2,163–8,484)*	3,242 (1,549–6,783)	3,203 (1,540–6,664)	5,959 (2,630–13,502)	3,231 (1,552–6,726)
Гломерулит (vs отсутствие)	4,839 (2,839–8,249)*	4,997 (2,845–8,779)	n/a	n/a	n/a
G+DSA–	1,868 (1,137–3,069)*	n/a	n/a	4,575 (2,421–8,645)	4,735 (2,497–8,979)
sAMR	2,037 (1,163–3,568)*	n/a	n/a	n/a	4,031 (1,924–8,443)
G+DSA– + sAMR	2,479 (1,563–3,930)*	n/a	4,572 (2,535–8,243)	n/a	n/a
AMR (DSA+) + sAMR	3,363 (2,112–5,355)*	n/a	n/a	5,454 (2,920–10,188)	n/a
AMR (DSA+) (vs отсутствие)	3,69 (2,106–6,459)*	NS	6,515 (3,182–13,338)	n/a	6,346 (3,095–13,011)
G+GP (vs отсутствие)	4,594 (2,273–9,286)*				
T-клеточное отторжение (vs отсутствие)	0,852 (0,522–1,392)				
Перитубулярный капиллярит (vs отсутствие)	2,265 (1,425–3,603)*				
IFTA (BANFF 0–1 vs BANFF 2–3)	1,643 (0,914–2,955)*				
cv, коды 0–1–2–3	1,087 (0,716–1,651)				
ah, коды 0–1–2–3	1,373 (0,792–2,382)				

Примечание. ah – артериоглианоз; AMR – антитело-опосредованное отторжение; cv – интимальный фиброз; DSA+ – наличие донор-специфические антитела; G+DSA– – гломерулит в сочетании с отрицательными DSA; G+GP – гломерулит в сочетании с гломерулопатией; HЛАММ – количество несовпадений по системе HLA; IFTA – интерстициальный фиброз и атрофия канальцев; n/a – параметр не применяли в данной модели; NS – отсутствие достоверной связи с риском потери АП; PRA – максимальный исторический уровень предсуществующих антител; sAMR – гломерулит, «подозрительный» в отношении антитело-опосредованного отторжения; АП – аллотрансплантат почки; АТП – аллотрансплантация почки; ЗПТ – заместительная почечная терапия. * использованы в мультивариантном анализе.

антитело-опосредованного отторжения, что имеет существенное значение для клинической практики при отсутствии возможности определения DSA. Вероятно, в оценке прогностического значения гломерулярного MBV играет роль его сочетание с клиническими проявлениями, поскольку Vuob и соавт. не обнаружили связи выживаемости АП с изолированным гломерулитом (DSA-TCMR-), протекающим без дисфункции АП [11].

Willicombe и соавт. ранее отмечали ухудшение выживаемости при сочетании TCMR с G в рамках AMR [25]. Batal и соавт. [22] продемонстрировали низкую выживаемость АП при G+TCMR, сравнивая исследуемые случаи с достаточно гетерогенной контрольной группой без гломерулита и не детализируя их по наличию DSA. Прогностическое значение только DSA-негативных случаев G при сочетании с TCMR изучено не было. В представляе-

мом исследовании впервые показано, что наличие гломерулита вне критериев AMR также существенно ухудшает выживаемость АП при ТСМР.

По крайней мере, в части случаев гломерулопатия является патогенетическим последствием гломерулита [26–29]. Мы не нашли достоверных различий в выживаемости между группами G и GP (см. рис. 5). Кроме того, при мультивариантном анализе этот тип морфологических проявлений МВВ не вошел в число независимых предикторов потери АП, как и в исследованиях других авторов [17–19]. Эти данные отчасти могут объясняться выявлением GP на ранних сроках пострасплатационного периода и незначительной степенью ее выраженности в большинстве анализируемых случаев.

Таким образом, из изученных компонентов МВВ только развитие гломерулита является независимым фактором риска потери АП. Своевременная диагностика этого типа морфологических изменений АП может иметь значение для оценки прогноза и коррекции терапии в посттрансплантационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Haas M, Sis B, Racusen LC, 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
2. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7(3): 518–526
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(6): 708–714.
4. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R, et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after the first year: cell types and relationship with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation* 2010; 90 (12): 1478–1485
5. Gibson IW, Gwinner W, Bröcker V, et al. Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. *Am J Transplant* 2008; 8 (4): 819–825
6. Cosio FG, Lager DJ, Lorenz EC, et al. Significance and implications of capillaritis during acute rejection of kidney allografts. *Transplantation* 2010; 89(9): 1088–1094
7. 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; 11(1): 56–65
8. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11): 2532–2541
9. Kozakowski N, Herkner H, Böhmig GA, et al. The diffuse extent of peritubular capillaritis in renal allograft rejection is an independent risk factor for graft loss. *Kidney Int* 2015; Mar 4 [Epub ahead of print]
10. Verghese P, Dunn T, Najafian B, et al. The impact of C4d and microvascular inflammation before we knew them. *Clin Transplant* 2013; 27(3): 388–396
11. Buob D, Grimbert P, Glowacki F, et al. Three-year outcome of isolated glomerulitis on 3-month protocol biopsies of donor HLA antibody negative patients. *Transpl Int* 2012; 25(6): 663–670
12. 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; 44(2): 411–422
13. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; (4): 753–760
14. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 713–723
15. Храброва МС, Добронравов ВА, Набоков АВ и др. Прогноз выживаемости почечного трансплантата: иммунологические риски и тип отторжения. Нефрология 2015; [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Nabokov AV i dr. Prognoz vyzhivaemosti pochechnogo transplantata: immunologicheskie riski i tip ottorzheniya. Nefrologiya 2015;]
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461–470
17. de Kort H, Willicombe M, Brookes P, et al. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with de novo donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2013; 13(2): 485–492
18. Sis B, Jhangri GS, Riopel J, et al. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant* 2012; 12 (5): 1168–1179
19. Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11): 2520–2531
20. Hara S, Matsushita H, Yamaguchi Y, et al. Allograft glomerulitis: histologic characteristics to detect chronic humoral rejection. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 714–716
21. Tinckam KJ, Djurdjev O, Magil AB. Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1866–1874
22. Batal I, Lunz JG III, Aggarwal N, et al. A critical appraisal of methods to grade transplant glomerulitis in renal allograft biopsies. *Am J Transplant* 2010; 10 (11): 2442–2452
23. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2009; 9(11): 2561–2570
24. Orandi BJ, Chow EH, Hsu A, et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2015; 15 (2): 489–498
25. Willicombe M, Roufousse C, Brookes P, et al. Acute cellular rejection: impact of donor-specific antibodies and C4d. *Transplantation* 2014; 97(4): 433–439
26. Filippone EJ, Farber JL. The specificity of acute and chronic microvascular alterations in renal allografts. *Clin Transplant* 2013; 27(6): 790–798
27. Husain S, Sis B. Advances in the understanding of transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 352–363
28. Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009; 113 (1): 1–7
29. Schinstock CA, Stegall M, Cosio F. New insights regarding chronic antibody-mediated rejection and its progression to transplant glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(6): 611–618

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.03.2015 г.
Принята в печать: 26.06.2015 г.