

© В.А.Добронравов, М.С.Храброва, 2017
УДК 616.61-089.843-001 : 575.21
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-9-19

В.А. Добронравов¹, М.С. Храброва²

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ

¹НИИ нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

V.A. Dobronravov¹, M.S. Khrabrova²

IMMUNE AND MORPHOLOGICAL PHENOTYPES OF KIDNEY ALLOGRAFT INJURY

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of propaedeutics of internal diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Существенным ограничением метода аллотрансплантации почки является развитие реакций отторжения в результате активации и реализации Т- и В-клеточного иммунного ответа, а также иммунных реакций, опосредованных иными механизмами. В статье приводятся классические и новые представления о развитии различных иммуноморфологических фенотипов иммунных реакций, происходящих в трансплантированной почке. Основное внимание уделено обсуждению механизмов микроваскулярного воспаления в отсутствие детектируемых донор-специфических антител как самостоятельного фенотипа иммунного повреждения аллогraftа.

Ключевые слова: трансплантация почки, отторжение, гломерулит, донор-специфические антитела, эндотелий, анти-эндотелиальные антитела, микроваскулярное воспаление, гломерулопатия.

ABSTRACT

Long-term outcome of kidney transplantation is limited by the development of allograft rejection due to activation and realization of T- and B-cell immune response as well as the effects of other types of immune reactions mediated by various mechanisms. This article is dedicated to nowadays point of view upon the different immune and morphological phenotypes of kidney transplant injury. Main focus is made on the pathways of microvascular inflammation in the case of donor-specific antibodies absence as the unique self-sustained phenotype of the kidney allograft injury.

Keywords: kidney transplant, rejection, glomerulitis, donor-specific antibodies, endothelium, anti-endothelial cell antibodies, microvascular inflammation, glomerulopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Аллотрансплантация почки (АТП) – наиболее эффективный метод заместительной почечной терапии в отношении продолжительности жизни реципиента [1–3]. Существенным ограничением данного метода является потеря аллогraftа почки (АП), главным образом, в связи с развитием реакций отторжения [4]. Под последними понимают активацию и реализацию ответа иммунной системы реципиента при взаимодействии с антигенами донора [5, 6]. Основными антигенами, на которые направлен иммунный ответ, являются лейкоцитарные антигены человека (HLA, human leucocytes antigens) системы генов главного комплекса

гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex). Главная проблема трансплантологии заключается в крайне выраженном полиморфизме HLA, что делает полное совпадение по этой системе генов между реципиентом и донором невозможным [7]. В результате в большинстве случаев неизбежно развивается той или иной степени выраженности иммуноопосредованное повреждение трансплантированного органа с последующими нарушением его функции и утратой. Иммунные реакции, развивающиеся в АП, исходя из классических представлений, связывают с двумя архетипами отторжения: Т-клеточным (TCMR, T-cell mediated rejection) и В-клеточным (AMR, антительно-опосредованное, гуморальное; antibody mediated rejection) [5]. Первый обусловлен доминирующей активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, второй – В-лимфоцитов и плазма-

Храброва М.С. 97022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

тических клеток (ПК) с последующим образованием донор-специфических антител (ДСА), которые играют основную роль в запуске механизмов повреждения и гибели АП. Эти два типа МНС-ассоциированного иммунного ответа представлены разными морфологическими изменениями АП, отраженными в классификации Banff [8–11]. Различными могут быть текущая выраженность и темпы прогрессирования клинических проявлений иммунных реакций отторжения АП – от субклинического (без признаков дисфункции АП) до сверхострой потери органа. Помимо вариативности в клинической манифестации, внутри каждого типа отторжения можно выделить несколько иммуноморфологических фенотипов, имеющих разное прогностическое значение и подходы к терапии [5, 6]. К настоящему времени накоплены данные, касающиеся прогноза АТП, подходов к своевременной диагностике и лечению при некоторых морфологических фенотипах иммунной реакции, пока остающихся за рамками общепринятой классификации [12]. Это касается и микро-

васкулярного воспаления (МВВ) в отсутствие детектируемых ДСА. В данной публикации обсуждены механизмы развития такого варианта МВВ как самостоятельного фенотипа иммунного повреждения АП, а также приводятся классические и текущие представления о развитии различных фенотипов иммунных реакций. Предлагаемый нами взгляд на происхождение, пути взаимодействия и последствия различных иммуноморфологических фенотипов повреждения АП отражены на рисунке.

МНС-ассоциированные аллоиммунные реакции

Т-клеточное отторжение (TCMR)

В основе TCMR лежат активация и пролиферация Т-клеток, развивающиеся в результате прямого и непрямого распознавания антигенов донора иммунными клетками реципиента при взаимодействии Т-клеточного рецептора и МНС II класса с обязательным участием рецепторной костимуляции [5, 13, 14]. Вкратце, активированный

Доминирующие механизмы запуска иммунных реакций аллогraftа

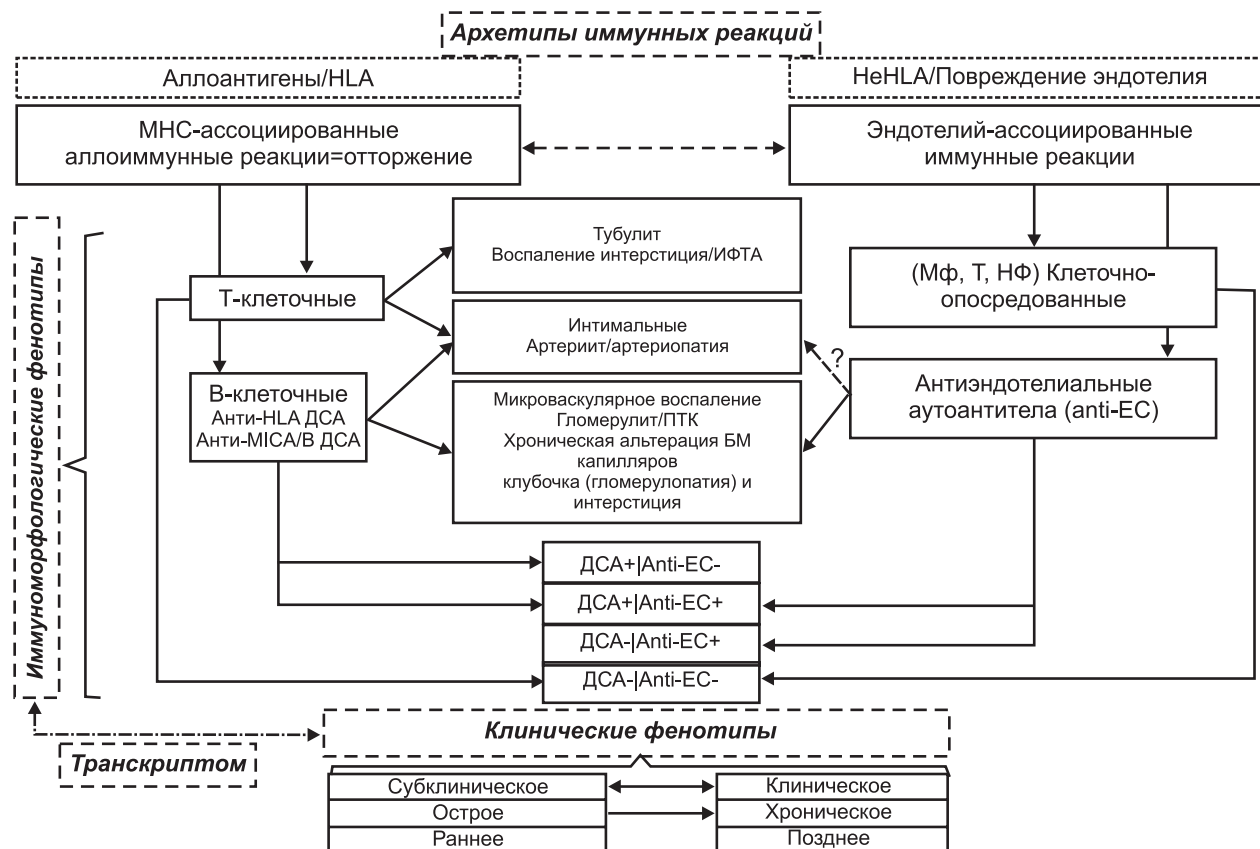


Рисунок. Доминирующие механизмы запуска иммунных реакций аллогraftа. AMR – антително-опосредованное отторжение; Anti-EC – анти-эндотелиальные аутоантитела; МНС – антигены главного комплекса гистосовместимости; TCMR – Т-клеточное отторжение; анти-HLA – антитела к лейкоцитарным антигенам человека; анти-MICA/B – антитела к минорным антигенам классов А и В; АП – аллогraft почки; БМ – базальная мембрана; ДСА – донор-специфические антитела; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; Мф – макрофаги; НФ – нейтрофилы; Т – Т-клетки; ПТК – перитубулярный капиллярит. Сплошными стрелками обозначены известные пути реализации иммунного повреждения, пунктирной стрелкой – вероятные механизмы.

Т-лимфоцит, Т-хелпер 1-го типа, обеспечивает провоспалительный ответ за счет продукции интерлейкинов 2 и 12, фактора некроза опухолей α , интерферона γ (IFN- γ). Эти цитокины приводят к активации эффекторных Т-лимфоцитов – CD8⁺ и натуральных киллеров, которые, мигрируя в очаг воспаления, вызывают цитолитическое повреждение резидентных клеток АП. Взаимодействие между антиген-специфичной эффекторной Т-клеткой и антиген-представляющей клеткой (АПК) донора или реципиента вызывает экспрессию факторов, обеспечивающих миграцию эффекторных Т-лимфоцитов через эндотелий перитубулярных капилляров и образование интерстициального инфильтрата, состоящего, главным образом, из макрофагов, дендритных клеток, натуральных киллеров и ПК. Дедифференцировка тубулярного эпителия, опосредованная IFN- γ и заключающаяся в снижении экспрессии кадгерина и нарушении межклеточных соединений, облегчает миграцию Т-лимфоцитов через базальную мембрану канальцев АП [15]. Морфологическими эквивалентами описанных событий являются интерстициальное воспаление и тубулит – известные критерии интерстициального фенотипа TCMR (тип I) по классификации Banff [8–11]. В зависимости от их выраженности выделяют подтипы А и В, а также так называемый «пограничный» (borderline) вариант TCMR. Клинически интерстициальный фенотип Т-клеточного отторжения АП характеризуется достаточно мягким, часто бессимптомным течением, даже при выраженном интерстициальном воспалении [16]. Роль Т-клеточного интерстициального фенотипа иммунного конфликта в прогнозе АТП остается до конца неопределенной. Хотя в ряде исследований показана негативная связь TCMR с риском потери АП [17–19], которая, очевидно, касается случаев несвоевременного выявления, неадекватного лечения, приводящих к хронификации иммунного процесса. В целом прогноз при TCMR благоприятнее, чем при AMR [20, 21], а при своевременной диагностике и оптимизации иммуносупрессивной терапии существенно не изменяется [12, 22]. Вместе с тем, выраженность и сроки развития тубулоинтерстициального воспаления, по-видимому, имеют значение для оценки тяжести TCMR и прогноза АТП [18, 19]. В настоящий момент морфологи рабочей группы Banff по мере накопления научных данных предлагают пересмотреть подходы к критериальной оценке тубулита и интерстициального воспаления, включить новые критерии для морфологической верификации TCMR, например,

степень отека интерстиция, как критерия активности Т-клеточного отторжения [11]. Обсуждается вопрос об исключении такого морфологического фенотипа TCMR, как «пограничное» отторжение, в связи с его несущественной прогностической значимостью [11]. Интересно, что до недавнего времени интерстициальное воспаление в зонах фиброза интерстиция не рассматривали как признак отторжения. Однако накопленные данные о связи этого фенотипа с негативным прогнозом [23, 24] послужили основанием включения этих морфологических изменений в классификацию Banff, как критерия хронического иммунного ответа по Т-клеточному пути [11]. В отличие от интерстициального, сосудистый фенотип TCMR (II тип), сопровождающийся воспалительными изменениями интимы артерий (интимальный артериит), определенно является более клинически значимым. Быстрое развитие дисфункции АП при этом фенотипе TCMR может быть обусловлено окклюзирующим поражением артерий/артериол на фоне воспаления и закономерно ассоциировано со снижением выживаемости АП [19, 21, 25, 26]. В течение посттрансплантационного периода в результате постоянного взаимодействия АПК реципиента и антигенов донора при непрямом распознавании Т-клеточный ответ, имея торпидное, модифицированное иммуносупрессивной терапией течение, может принимать хронифицированные формы. Морфологически такой фенотип хронического TCMR проявляется в виде артериопатии АП – фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией интимы артерий и формированием неоинтимы [8–11]. В то же время, подобные хронические изменения могут быть и последствием активации В-клеточного пути в рамках AMR [11].

Антительно-опосредованное отторжение (AMR)

В-клеточное отторжение является наиболее грозным вариантом иммунного конфликта и основной причиной потери трансплантированного органа [4, 5, 20, 21, 27, 28]. Патогенез AMR достаточно хорошо изучен [5, 28, 29]. Кратко в результате активации наивного Т-лимфоцита образуется Т-хелпер 2-го типа, который продуцирует интерлейкины 2, 4, 5, 6, 12, вызывающие активацию и дифференцировку антиген-специфичных В-клеток [5, 28]. Т-хелперы-2 путем продукции цитокинов BAFF (B-cell activated factor) и APRIL (a proliferation-inducing ligand), необходимых для созревания В-лимфоцита, способствуют дифференцировке В-клеток в В-клетки памяти и ПК.

В-клетки памяти при повторной встрече с тем же антигеном запускают продукцию ДСА. Связывание ДСА с антигеном на поверхности эндотелия аллографта вызывает активацию комплемента по классическому пути с образованием мембрано-атакующего комплекса и повреждение эндотелия. В активированных повреждением клетках эндотелия реализуются патофизиологические механизмы, наиболее существенным результатом которых являются рекрутирование лимфоцитов моноцитарно-макрофагального ряда из циркуляции, а также нейтрофильных клеток с развитием воспаления, альтерации эндотелия, некроза и тромбоза капилляров АП [29, 30]. Соответствующими морфологическими признаками развития гуморального иммунного ответа являются МВВ, отек эндотелия, тромботическая микроангиопатия, интимальный артериит – критерии AMR [11]. Важно, что на этапе образования С3а и С5а-фракций комплемента процесс альтерации эндотелия продолжает протекать независимо от антигенов. Эти две фракции являются хемоаттрактантами для макрофагов, нейтрофилов и натуральных киллеров, вызывающих дальнейшее повреждение АП. Механизм ДСА-опосредованной клеточной токсичности задействован в прямом повреждении эндотелия без участия комплемента [31]. В случае связывания ДСА с эндотелием может происходить активация последнего с развитием механизмов аккомодации. Возможно, в основе аккомодации лежит активация в эндотелиальной клетке генов антиапоптотических белков, благодаря экспрессии которых эндотелий оказывается защищен от действия комплемента и других повреждающих молекул [30]. Таким образом, повреждение стенки микрососудов может быть обусловлено доминирующей активацией системы комплемента или антително-опосредованной клеточной токсичностью или обоими механизмами одновременно.

Выраженность иммунологических реакций и время их возникновения относительно сроков АТП по В-клеточному механизму обусловлены событиями, сенсibilizировавшими организм реципиента в пред- и посттрансплантационном периодах. В этой связи в 2011 году было предложено выделять два клинико-иммунологических фенотипа AMR [32]. Первый фенотип – «раннее AMR» – обусловлен действием предсуществующих ДСА (ПРА), образовавшихся в организме реципиента до АТП в результате аллоиммунизации (гемотрансфузии, беременность, предшествующие АТП). При достаточно большом титре ПРА в циркуляции на момент пересадки реакция оттор-

жения возникает в раннем посттрансплантационном периоде в форме так называемого сверхострого гуморального отторжения. Если активация В-клеток памяти и акселерации гуморального пути несколько отсрочены – клинически развивается острое отторжение в первые недели посттрансплантационного периода [33]. Вторым фенотипом – «позднее AMR» – опосредован действием вновь сформированных ДСА, специфичных к антигенам донорского органа, в отдаленные сроки после АТП. *De novo* ДСА являются основной причиной развития таких клинико-морфологических фенотипов, как позднее острое и хроническое активное гуморальное отторжение, и обязательным критерием для диагностики AMR [10]. В последнее время в результате активного изучения структурных особенностей ДСА появились данные, что не все изотипы иммуноглобулина G эквивалентны по своей повреждающей способности [34], что, вероятно, потребует дополнительной стратификации ДСА+AMR по этому признаку с выделением иммунологических фенотипов гуморального отторжения.

Результаты воздействия ДСА на эндотелий капилляров морфологически проявляются МВВ: гломерулитом и/или перитубулярным капилляритом, являющимися критериями AMR по классификации Banff [8–11]. Ранее сочетание МВВ и депозиции продукта активации каскада системы комплемента фракции С4d в базальных мембранах перитубулярных капилляров считалось критерияльным признаком В-клеточного отторжения [8, 9]. Однако в последующем этот критерий при наличии явного МВВ стал необязательным в связи с появившимися данными о сравнимом прогностическом значении С4d-отрицательного и С4d-положительного фенотипов AMR [10, 35–37]. В последнее время при наличии морфологических признаков воспаления микрососудов АП ультимативность такого критерия AMR, как ДСА, в отношении рутинной клинической диагностики стала подвергаться сомнению со стороны нефрологов-клиницистов и морфологов [11]. Объяснение этому, казалось бы алогичному мнению, заключается в том, что становятся известными все больше «новых» антигенов, к которым могут образовываться антитела [30], но детекция их в рутинной практике технически лимитирована. Многие авторы называют такие антитела не-анти-HLA-ДСА и связывают их с типичной ситуацией развития гуморального отторжения [38, 39], что, на наш взгляд, не соответствует классическим представлениям о природе аллораспознавания, базирую-

щейся исключительно на системе МНС. Разумеется, что существуют гипотезы развития МВВ без детектируемых анти-HLA/MICA/B-ДСА, пытающиеся объяснить повреждение АП в рамках гуморального отторжения. Так, предложены варианты AMR, опосредованного ДСА «субдетектируемого уровня», которые без активации каскада комплемента могут приводить к альтерации эндотелия в результате антительно-опосредованной клеточной цитотоксичности [31] или при которых ДСА «адсорбируются» на эндотелии с реализацией стандартного каскада иммунных реакций, но без существенного титра аллоантител в циркуляции [40]. С другой стороны – очевидно, что не-анти-HLA-антитела могут иметь иное происхождение, обсуждение механизмов которого изложено ниже. На текущий момент, по мнению создателей классификации Banff, случаи МВВ, протекающие без детектируемых анти-HLA-ДСА, следует считать «подозрительными» в отношении гуморального отторжения и требующими незамедлительных более тщательного иммунологического анализа и начала лечения [11]. С нашей точки зрения, к случаям, «подозрительным» в отношении AMR в связи с их отчетливым негативным значением в прогнозе АТП, должны быть отнесены также те, в которых выполнение полноценного анализа анти-HLA-ДСА технически ограничено [41].

Смешанные варианты отторжения.

Возможность одновременной реализации Т- и В-опосредованного иммунного ответа и развития смешанного варианта отторжения является очевидной и с теоретической, и с практической точек зрения. Таким фенотипам отторжения в последнее время уделяют все большее внимание [11, 21, 42–44], отчасти в связи с необходимостью определения терапевтической тактики [20]. Часто морфологические признаки активации и Т-, и В-опосредованного иммунного ответа обнаруживают в более поздние сроки посттрансплантационного периода, когда выявляют и одинаковую степень экспрессии генов, ответственных за реализацию обоих компонентов иммунной системы [42]. В прогностическом отношении воздействие обоих иммунных звеньев на АП ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом [43, 44]. Это справедливо и для интимального артериита.

Интимальный артериит, хотя и остается в классификационных рамках TCMR, очевидно, представляет собой отдельный иммуноморфологический фенотип – один из примеров одновременной активации и пересечения Т- и В-клеточных механизмов отторжения АП [23, 45].

В последнее время появились данные об участии антительно-опосредованного иммунного ответа в развитии этого фенотипа TCMR [15, 21]. В связи с критичностью гуморального компонента для формирования интимального артериита АП некоторые авторы предлагают выделять иммуноморфологические фенотипы сосудистого TCMR: без ДСА, ключевого звена гуморального иммунного ответа, и ДСА-ассоциированный артериит [21, 27]. Последний фенотип следует рассматривать как проявление AMR, что уже было учтено в модифицированной классификации Banff 2013 [10]. В случае TCMR прогноз остается благоприятным, если впоследствии не образовались *de novo* ДСА [46]. В настоящее время обсуждается вопрос о триггерном эффекте TCMR в отношении развития AMR в последующем [47]. Вероятно, результатом первоначальной активации Т-клеточного звена может быть экспрессия различных молекул, воспринимаемых иммунной системой как аллоантигены, к которым в дальнейшем вырабатываются аутоантитела [48]. Этот механизм может быть реализован при воспалении интимы артерий/артериол АП, помимо непосредственного участия цитотоксических Т-лимфоцитов и ДСА-опосредованной иммунной реакции.

Эндотелий-опосредованные иммунные реакции

Классическим фенотипом МВВ является моноцитарно-макрофагальное воспаление капилляров клубочка (гломерулит) и/или интерстиция (перитубулярный капиллярит) при наличии ДСА в рамках гуморального отторжения. Однако в группе реципиентов АП, селекционированных по гломерулиту, значительная доля случаев воспаления капилляров клубочка протекает в отсутствие анти-HLA и анти-MICA/B ДСА [12, 41]. Продemonстрировано неблагоприятное прогностическое значение гломерулита в отсутствие ДСА [12], что позволило рассматривать воспалительную интракапиллярную реакцию как отдельный фенотип отторжения АП («изолированный гломерулит»). Под изолированным гломерулитом следует понимать иммунное, но не опосредованное анти-HLA или анти-MICA/B ДСА моноцитарно-макрофагальное воспаление капилляров клубочка, морфологически проявляющееся полной окклюзией хотя бы одного клубочкового капилляра за счет лейкоцитарной инфильтрации и отека эндотелия [10]. Изолированный гломерулит пока не признан в качестве самостоятельного варианта иммунного повреждения АП, в основном в связи с

ограниченными и противоречивыми данными по связи с прогнозом АТП [12, 49, 50]. Длительное наблюдение достаточно большой группы реципиентов АП с иммуноморфологическим мониторингом позволило отчетливо продемонстрировать связь ДСА-негативного воспаления капилляров клубочка с формированием гломерулопатии и неблагоприятным прогнозом АТП [12].

Детальные механизмы развития гломерулита/перитубулярного капиллярита при отсутствии ДСА не изучены. Можно предполагать, что эндотелий *per se*, обладающий частичными свойствами АПК и способный активировать CD8+- и CD4+-Т-клетки [30], может быть основным звеном, инициирующим MBV. Не исключено, что именно активация или повреждение эндотелия капилляров в результате действия самых разнообразных иммунных (TCMR/AMR) и неиммунных, например, ишемии/реперфузии, клубочковой гипертензии/гиперфилтрации и, вероятно, других многочисленных факторов – является пусковым этапом формирования гломерулита и воспаления перитубулярных сосудов [38]. В результате повреждения эндотелия могут развиваться клеточно-опосредованные иммунные реакции и/или формироваться не-HLA антиэндотелиальные антитела.

Не-HLA зависимые, клеточно-опосредованные иммунные реакции в формировании MBV

Известно, что активация эндотелия в ответ на какое-либо повреждающее воздействие может быть реализована двумя основными типами – быстрым без участия транскрипции генов и отсроченным, итогом которого является экспрессия в эндотелиоцитах генов различных молекул адгезии – Е-селектина, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) и других [51]. Как известно, эти молекулы обеспечивают взаимодействие воспалительных клеток – нейтрофилов, натуральных киллеров, моноцитов и макрофагов – с эндотелием, включая их роллинг, адгезию и трансэндотелиальную миграцию [52].

Можно предположить и другой сценарий развития эндотелий-опосредованного MBV. Антигены, представляемые подвергшимся воздействию эндотелием, могут активировать CD4+-Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, рекрутируют из циркуляции специализированные патрулирующие клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие этой субпопуляции макрофагов с нейтрофилами приводит к прогрессиро-

ванию дальнейшего повреждения эндотелия [53, 54] и риску развития типичного AMR. В отсутствие последнего морфологически этот процесс проявляется не чем иным как гломерулитом с преимущественной инфильтрацией капилляров CD68+-моноцитами, CD3+-Т-лимфоцитами и нейтрофилами. Именно такое сочетание иммунных клеток в клубочке было преобладающим при иммуногистохимическом исследовании случаев гломерулита АП без детектируемых ДСА, проведенном нами (данные опубликованы ниже). Вовлечение клеточного звена иммунного ответа в формировании MBV подтверждено экспериментальными и клиническими данными [55, 56]. Так, А.В. Magil предположил роль Т-клеточного механизма в развитии микроваскулярного воспаления клубочка на основании преобладания CD3+-Т-лейкоцитов среди случаев гломерулита без депозиции C4d в перитубулярных капиллярах [57]. В другой работе было продемонстрировано преобладание экспрессии генных транскриптов, характерных для Т-клеточного иммунного ответа, при ДСА-негативных случаях гломерулопатии [55]. Напротив, с развитием AMR ассоциирован иной профиль транскриптома [58]. Характер активации генов при эндотелий-опосредованных иммунных реакциях АП требует дальнейших исследований и может быть ключом для понимания последовательности патологического процесса.

Эндотелий – активный участник процессов повреждения в результате аллоиммунных механизмов, способный не только привлекать иммунные клетки, но и, возможно, непосредственно презентировать антигены Т-хелперам, индуцируя В-клеточный ответ [30]. Поэтому повреждение эндотелия является определенным фактором риска присоединения AMR. Недавние экспериментальные данные показали роль активированного эндотелия в привлечении в микроциркуляторное русло АП Т-регуляторных клеток [59], обеспечивающих механизмы аккомодации и иммунной толерантности. В отличие от CD68+-клеток [60], присутствие регуляторной субпопуляции лимфоцитов ассоциировано с более благоприятным прогнозом АТП [61, 62]. В последующем, представления о клинических значимых субфенотипах MBV могут формироваться на основе иммуноморфологических данных о составе воспалительного инфильтрата.

MBV, опосредованное антиэндотелиальными аутоантителами

Свойства эндотелия как АПК в случае его повреждения реализуются путем представления

Т-лимфоцитам других молекул эндотелиоцита в виде антигенно-подобных эпитопов [30]. В качестве таких молекул описаны, например, рецептор ангиотензина 1 типа, рецептор эндотелина-1 типа А, виментин, перлекан, эндоглин, презентация которых иммунной системе вызывает активацию В-клеток и продукцию антиэндотелиальных не-HLA-аутоантител [30, 63]. Другими существенными факторами стимулирующими образование антител, являются процессы апоптоза эндотелия, когда в результате нарушенной элиминации апоптотических микрочастиц происходят их антигенная презентация эндотелием и активация гуморального иммунного ответа, как это описано при системной красной волчанке и других аутоиммунных процессах [64, 65]. Итогом этого процесса может быть образование *in situ* и/или циркулирующих иммунных комплексов с их последующей депозицией в клубочках АП с активацией комплемента и развитием МВВ, подобно этапам развития иммунокомплексных гломерулопатий, что подтверждается выявлением соответствующих депозитов в капиллярах АП при электронной микроскопии [66]. В целом вопрос о депозиции иммунных комплексов, образованных антиэндотелиальными антителами, остается открытым. Известные особенности локализации эндотелиальных антигенов по отношению к базальной мембране объясняют ситуации, в которых при таком виде иммунной реакции депозиты иммунных комплексов не выявляются [66]. В случае расположения мишени аутоантител – на поверхности эндотелиальной клетки (рецепторы ангиотензина 1 типа или эндотелина-1 типа А) именно там и будет сформирован иммунный комплекс с последующим развитием апоптоза эндотелиоцита и его слущиванием с базальной мембраны без предпосылок для депозиции иммунного комплекса в структуре последней. Напротив, в случае преимущественно интрамембранной локализации аутоантигена (например перлекана) иммунные комплексы будут образовываться *in situ* там же. Подобные варианты развития иммунокомплексного эндотелий-ассоциированного процесса являются на текущий момент лишь предположениями [66] и требуют дальнейшего изучения. Таким образом, по сути эндотелий-ассоциированный путь иммунного повреждения АП не является реакцией отторжения в общепринятом смысле, а скорее представляет собой аутоиммунный воспалительный ответ.

Вполне вероятно, что такой существенный в отношении прогноза фенотип отторжения, как

изолированной гломерулит, займет свое отдельное место в классификации иммунных реакций повреждения АП. Очевидно, что механизмы развития этого особого варианта МВВ не ограничиваются только классическими реакциями отторжения – TCMR и/или AMR, а могут быть следствием структурно-функциональной модификации эндотелия. Отчасти предположение о том или ином пути формирования гломерулита может быть основано на результатах иммуногистохимического исследования, как продемонстрировано в представленном ниже оригинальном исследовании. Изучение прогностического значения различных субпопуляций иммунных клеток при гломерулите – моноцитарно-макрофагального ряда (CD68+) в частности патрулирующих клеток CD16+CD14++, Т-лимфоцитов (CD3+), включая цитотоксические (CD8+), Т-хелперы (CD4+), регуляторные (CD4+CD25+FOXP3+) субпопуляции, В-лимфоцитов (CD20+), натуральных киллеров, нейтрофилов – в перспективе позволит выделить отдельные фенотипы гломерулита, требующие дифференцированного подхода к лечению. Следует сказать, что все описанные выше возможные эндотелий-опосредованные механизмы формирования МВВ в целом, в частности справедливы и для «изолированного» перитубулярного капиллярита, клиническое значение которого нуждается в уточнении [38].

Гломерулопатия как исход МВВ

Хроническое повреждение базальной мембраны капилляров клубочка и перитубулярных капилляров в виде ее утолщения и расщепления является закономерным исходом воздействия любого варианта МВВ [47, 67]. Гломерулопатию в сочетании с ДСА, альтерацию капилляров клубочка, традиционно считают критерием хронического фенотипа AMR, встречающимся достаточно часто среди пациентов, перенесших когда-либо воздействие гуморального иммунного ответа на АП [68], и ассоциированным с крайне неблагоприятным прогнозом АТП [69–71]. О фенотипе хронического активного гуморального отторжения, согласно классификации Banff, можно говорить при сочетании МВВ и гломерулопатии [10, 11]. При этом авторы классификации патоморфологических изменений АП подразумевают единственный механизм формирования гломерулопатии, а именно, опосредованный гуморальным иммунным ответом [8–11, 72, 73]. Напротив, приведенные выше рассуждения позволяют нам с известной долей уверенности предполагать, что гломерулопатия,

как терминальная фаза развития MBV, может иметь разные иммуноморфологические субфенотипы [55, 66] (см. рисунок). Косвенным аргументом в пользу этого является существенное сходство трансплантационной гломерулопатии и хронифицированных повреждений базальных мембран клубочков нативных почек. В последнем случае дупликация базальных мембран с интерпозицией мезангия может быть следствием разнообразных иммунокомплексных и комплемент-зависимых болезней.

Подходы к диагностике и лечению

Традиционно реакция отторжения АП представляется как процесс, протекающий с явными клиническими проявлениями – прогрессированием дисфункции АП и/или протеинурией. Однако любой иммуноморфологический фенотип повреждения, включая изолированный гломерулит и гломерулопатию, может протекать субклинически и быть доступным для диагностики только в случае мониторингирования морфологической и иммунологической ситуации [46, 68, 69]. При этом показано, что прогноз АТП при субклинических вариантах AMR, не подвергшихся своевременному лечению, такой же плохой, как и при клинических формах [46, 74]. В целом, значение хронифицированных отсроченных субклинических вариантов В-клеточного отторжения как причины утраты АП до последнего времени недооценивалось. Основная масса таких случаев скрывалась за маской «трансплантационной нефропатии» [75], исключенной из классификации Banff в 2005 году [9]. Единственным подходом к максимально ранней диагностике субклинических вариантов отторжения является иммунологический и морфологический мониторинг – регулярный контроль ДСА, антиэндотелиальных антител и протокольные/ранние индикаторные биопсии. Применение подобного подхода позволяет добиваться улучшения выживаемости АП при своевременной терапии [16, 68]. Для уточнения преимущественного вовлечения в процесс отторжения того или иного пути иммунного ответа может быть полезно иммуногистохимическое определение субпопуляций иммунных клеток, в частности CD68+ (моноцитарно-макрофагального ряда), CD3+ (Т-лимфоцитов), CD20+ (В-лимфоцитов).

Основные классы иммуносупрессивных препаратов, применяемых в трансплантации почек, позволяют эффективно контролировать активацию и пролиферацию Т-клеток, поэтому лечение TCMR, как правило, не представляет суще-

ственной клинической проблемы по сравнению с В-клеточным отторжением [22]. Исключением может быть васкулярный фенотип TCMR, зачастую требующий более глубокой деплеции лимфоцитов. Терапевтические подходы в случае AMR включают элиминацию антител, селективную деплецию В-клеток и ПК, блокаду активации комплемента [5, 33], однако, их эффективность часто ограничена поздней диагностикой и сопутствующей гломерулопатией. Неблагоприятный прогноз гломерулопатии объясняется наличием необратимых фибропластических изменений в АП и их прогрессированием при отсутствии эффективного лечения [70, 71]. Очевидно, что лечебному воздействию должны быть подвергнуты более ранние стадии активации ДСА-зависимых и эндотелий-опосредованных иммунных механизмов – MBV/гломерулит АП, предшественники необратимых изменений АП. В первом случае подходы к лечению такие же, как и при AMR. Терапия MBV в отсутствие ДСА не разработана и требует дальнейших исследований. Ключом к выбору эффективного лечения может быть идентификация механизмов развития конкретного иммуноморфологического фенотипа повреждения. С точки зрения последовательности иммунных реакций при эндотелий-опосредованном механизме MBV, очевидно, терапевтическое воздействие может быть направлено на любой из этапов патологического процесса и включать: устранение повреждающих эндотелий воздействий, элиминацию циркулирующих антиэндотелиальных антител, блокаду рецепторов эффекторных молекул (ангиотензина-2, эндотелина-1), ингибирования молекул адгезии (натализумаб, аликафорсен), селективную деплецию В-клеток и ПК и другие варианты иммуносупрессии, применяемые при аутоиммунных процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение представлений о реализации механизмов иммунных реакций в аллографте почки позволяет выделять клинические и иммуноморфологические фенотипы его повреждения. Такая детализация может стать основой для развития подходов к ранней диагностике, адекватной терапии и улучшению результатов трансплантации почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в

Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). *Нефрология и диализ* 2014; 16(2): 192-227 [Bikbov BT, Tomilina NA. Zamestitelnaya terapiya bolnich s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti metodami peritonealnogo dializa i transplantatsii pochki v Rossiyskoy Federacii v 1998-2011 g. (Otchet po dannim Rossiyskogo registra zamestitelnoy pochechnoy terapii. Chast vtoraya). *Nefrologiya i dializ* 2014; 16 (2): 192-227]

2. Jain P, Cockwell P, Little J et al. Survival and transplantation in end-stage renal disease: a prospective study of a multiethnic population. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3840-3846. doi: 10.1093/ndt/gfp455

3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011; 11(10): 2093-2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x

4. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ et al. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Am J Transplant* 2009; 9(3): 527-535. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x

5. Davis CL, Hricik DE. Transplant: immunology and treatment of rejection. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6): 1116-1137

6. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation* 2012; 93(1): 1-10. doi: 10.1097/TP.0b013e31823cab44

7. Robinson J, Halliwell JD, Hayhurst JD et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: D423-431. doi: 10.1093/nar/gku1161

8. 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. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00072.x

9. 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01688.x

10. 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(2): 272-283. doi: 10.1111/ajt.12590

11. Loupy A, Haas M, Solez K et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant* 2017; 17 (1): 28-41. doi: 10.1111/ajt.14107

12. Nabokov A, Dobronravov VA, Khrabrova MS et al. Long-term kidney allograft survival in patients with transplant glomerulitis. *Transplantation* 2015; 99(2): 331-339. doi: 10.1097/TP.0000000000000606

13. Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney Transplantation: principles and practice*, 6th ed. Saunders Elsevier, United States of America, 2008; 9-23

14. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(1): 10-17. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006

15. Halloran PF. T cell-mediated rejection of kidney transplants: a personal viewpoint. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1126-1134. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03053.x

16. Huang Y, Farkash E. Protocol Biopsies: Utility and Limitations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23(5): 326-331. doi: 10.1053/j.ackd.2016.09.002

17. Wu K, Budde K, Rudolph B et al. Designation of T-cell-mediated rejection type Ib and IIa reflects the type of rejection rather than the severity in the Banff classification. *Exp Clin Transplant* 2014; 12(5): 415-423. doi: 10.6002/ect.2014.0050

18. Wu K, Budde K, Lu H et al. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. *Transplantation* 2014; 97(11): 1146-1154. doi: 10.1097/01.TP.0000441094.32217.05

19. Lamarche C, Cote JM, Senecal L et al. Efficacy of Acute Cellular Rejection Treatment According to Banff Score in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplant Direct*

2016; 15(2): e115. doi: 10.1097/TXD.0000000000000626

20. Halloran PF, Chang J, Famulski K et al. Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1711-1720. doi: 10.1681/ASN.2014060588

21. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D et al. Antibody mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 2013; 9863: 313-319. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61265-3

22. Knechtle SJ, Heisey DM, Pirsch JD et al. Impact of improving immunosuppressive treatment on outcome in cadaveric kidney transplantation. *Surgery* 1996; 120 (4): 719-724

23. Mengel M, Reeve J, Bunnag S et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009; 9(8): 1859-1867. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02727.x

24. Mannon RB, Matas AJ, Grande J et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* 2010; 10(9): 2066-2073. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03240.x

25. Sis B, Bagnasco SM, Cornell LD et al. Isolated endarteritis and kidney transplant survival: a multicenter collaborative study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(5): 1216-1227. doi: 10.1681/ASN.2014020157

26. Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M et al. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1516-1526. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00254.x

27. Rodriguez Cubillo B, Perez Flores I, Calvo N et al. Antibody-Mediated Acute Vascular Rejection of Kidney Allografts: Fifteen-Year Follow-up. *Transplant Proc* 2016; 48(9): 2917-2919. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.09.015

28. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1046-1056. doi: 10.1681/ASN.2007010073

29. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Endothelial injury in renal antibody-mediated allograft rejection: a schematic view based on pathogenesis. *Transplantation* 2013; 95(9): 1073-1083. doi: 10.1097/TP.0b013e31827e6b45

30. Wang S, Zhang C, Wang J et al. Endothelial Cells in Antibody Mediated Rejection of Kidney Transplantation: Pathogenesis Mechanisms and Therapeutic Implication. *J Immunol Res* 2017; 2017: 8746303. doi: 10.1155/2017/8746303

31. Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11): 670-678. doi: 10.1038/nrneph.2012.212

32. Mengel M, Sis B, Haas M et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2012; 12(3): 563-570. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03926.x

33. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(1): 47-54. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.004

34. Butler CL, Valenzuela NM, Thomas KA, Reed EF. Not All Antibodies Are Created Equal: Factors That Influence Antibody Mediated Rejection. *J Immunol Res* 2017; 2017: 7903471. doi: 10.1155/2017/7903471

35. 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02799.x

36. De Kort H, Willicombe MP, Brookes MP 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04325.x

37. 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03364.x

38. Dragun D, Hoff U, Park JK et al. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. *Kidney Int* 2000; 58(5): 2166-77. doi: 10.1111/j.1523-

1755.2000.00390.x

39. Zhang Q, Reed EF. The importance of non-HLA antibodies in transplantation. *Nature reviews Nephrology* 2016; 12(8): 484-495. doi: 10.1038/nrneph.2016.88

40. Marrari M, Duquesnoy RJ. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl Immunol* 2010; 22(3-4): 105-109. doi: 10.1016/j.trim.2009.12.005

41. Храброва МС, Добронравов ВА, Набоков АВ и др. Микроваскулярное воспаление как прогностический фактор при трансплантации почки. *Нефрология* 2015; 19(5): 34-4 [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Nabokov AV i dr. Mikrovaskulyarnoe vospalenie kak prognosticheskiy factor pri transplantacii pochki. *Nefrologiya* 2015; 19 (5): 34-41]

42. Petra H, Eva H, Irena B et al. Molecular profiling of acute and chronic rejections of renal allografts. *Clin Dev Immunol* 2013; 509259. doi: 10.1155/2013/509259

43. Willicombe M, Roufosse C, Brookes P et al. Acute cellular rejection: impact of donor-specific antibodies and C4d. *Transplantation* 2014; 97(4): 433-439. doi: 10.1097/01.TP.0000437431.97108.8f

44. Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV et al. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2012; 94(6): 603-611. doi: 10.1097/TP.0b013e31825def05

45. Bagnasco SM, Kraus ES. Intimal arteritis in renal allografts: new takes on an old lesion. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(3): 343-347. doi: 10.1097/MOT.0000000000000186

46. Loupy A, Vernerey D, Tinel C et al. Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1721-1731. doi: 10.1681/ASN.2014040399

47. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1157-1167. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x

48. Randhawa P. T-cell-mediated rejection of the kidney in the era of donor-specific antibodies: diagnostic challenges and clinical significance. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(3): 325-332. doi: 10.1097/MOT.0000000000000189

49. Batal I, Lunz JG, 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03261.x

50. 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. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01473.x

51. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(10): 803-815. DOI: 10.1038/nri2171

52. Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002; 82(5): 521-533

53. Devi S, Li A, Westhorpe CL et al. Multiphoton imaging reveals a new leukocyte recruitment paradigm in the glomerulus. *Nat Med* 2013; 19(1): 107-112. doi: 10.1038/nm.3024

54. Finsterbusch M, Hall P, Li A et al. Patrolling monocytes promote intravascular neutrophil activation and glomerular injury in the acutely inflamed glomerulus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(35): E5172-5181. doi: 10.1073/pnas.1606253113

55. Hayde N, Bao Y, Pullman J et al. The clinical and genomic significance of donor-specific antibody-positive/C4d-negative and donor-specific antibody-negative/C4d-negative transplant glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(12): 2141-2148. doi: 10.2215/CJN.04240413

56. Homs S, Mansour H, Desvieux D et al. Predominant Th1 and cytotoxic phenotype in biopsies from renal transplant recipients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2009; 9(5): 1230-1236. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02596.x

57. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney*

Dis 2005; 45(6): 1084-1089. doi: -

58. Gupta A, Broin P, Bao Y et al. Clinical and molecular significance of microvascular inflammation in transplant kidney biopsies. *Kidney Int* 2016; 89(1): 217-225. doi: 10.1038/ki.2015.276

59. Fu H, Kishore M, Gittens B et al. Self-recognition of the endothelium enables regulatory T cell trafficking and defines the kinetics of immune regulation. *Nat Commun* 2014; 14(5): 3436. doi: 10.1038/ncomms4436

60. Tinckam K, 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. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00606.x

61. Giaretta F, Bussolino S, Beltramo S et al. Different regulatory and cytotoxic CD4+ T lymphocyte profiles in renal transplants with antibody-mediated chronic rejection or long-term good graft function. *Transpl Immunol* 2013; 28(1): 48-56. doi: 10.1016/j.trim.2012.11.003

62. Dummer CD, Carpio VN, Gonçalves LF et al. FOXP3+ regulatory T cells: from suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. *Transpl Immunol* 2012; 26(1): 1-10. doi: 10.1016/j.trim.2011.08.009

63. Rose ML. Role of anti-vimentin antibodies in allograft rejection. *Hum Immunol* 2013; 74(11): 1459-1462. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.006

64. Nielsen CT. Circulating microparticles in systemic Lupus Erythematosus. *Dan Med J* 2012; 59(11): B4548

65. Dye JR, Ullal AJ, Pisetsky DS. The role of microparticles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2013; 78(2): 140-148. doi: 10.1111/sji.12068

66. Grau V, Zeuschner P, Immenschuh S. Immune Complex-Type Deposits in the Fischer-344 to Lewis Rat Model of Renal Transplantation and a Subset of Human Transplant Glomerulopathy. *Transplantation* 2016; 100(5): 1004-1014. doi: 10.1097/TP.0000000000001068

67. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 255-271. doi: 10.1111/ajt.12589. Epub 2014 Jan 8

68. Добронравов ВА, Храброва МС, Мухаметдинова АО, Сиповский ВГ. Частота выявления и прогноз антительно-опосредованного отторжения при аллотрансплантации почки. *Нефрология* 2016; 20(6): 82-89 [Dobronravov VA, Khrabrova MS, Mukhametdinova AO, Sipovskiy VG. Chastota vyavleniya i prognos antitelno-oposredovannogo ottozheniya pri allotransplantacii pochki. *Nefrologiya* 2016; 20(6): 82-89]

69. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007; 7(9): 2124-2132. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01895.x

70. Husain S, Sis B. Advances in the understanding of transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 352-363. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.10.026

71. Lesage J, Noël R, Lapointe I et al. Donor-specific antibodies, C4d and their relationship with the prognosis of transplant glomerulopathy. *Transplantation* 2015; 99(1): 69-76. doi: 10.1097/TP.0000000000000310

72. Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009; 113(1): 1-7. doi: 10.1159/000228069

73. Rempert A, Ivanyi Z, Mathe B et al. Better understanding of transplant glomerulopathy secondary to chronic antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 30(11): 1825-1833. doi: 10.1093/ndt/gfu371

74. 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. doi: 10.1111/ajt.12982

75. Столяревич ЕС, Ильинский ИМ, Тырин ВВ, Томила НА. Хроническая трансплантационная нефропатия: клинико-морфологические сопоставления. *Нефрология и диализ* 2001; 3(1): 32 [Stolyarevich ES, Iliinskiy IM, Tyirin VV, Tomilina NA. Khronicheskaya transplantatsionnaya nefropatiya: kliniko-

morfologicheskiye sopostavleniya. Nefrologiya i dializ 2001; 3(1): 32]

Сведения об авторах:

Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Maria S. Khrabrova, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases Assistant prof. Phone: +78123380165, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Заместитель директора. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSci

Affiliations: 197022, Russia, Lva Tostogo str. 17, Research Institute of Nephrology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, vice director. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.06.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.