

© М.С.Храброва, А.О.Мухаметдинова, А.В.Набоков, Х.-Й.Грене, Ф.Клим, В.А.Добронравов, 2017

УДК [616.611-002-036.12-089.843 : 612.017] -036.8

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-29-38

*М.С. Храброва¹, А.О. Мухаметдинова², А.В. Набоков³, Х.-Й. Грене⁴,
Ф. Клим³, В.А. Добронравов⁵*

СУБПОПУЛЯЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ ГЛОМЕРУЛИТЕ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ: СОСТАВ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ³Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганновер Мюнден, Германия, ⁴лаборатория клеточной и молекулярной патологии, Германский центр изучения рака, Гейдельберг, Германия, ⁵НИИ нефрологии, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*M.S. Khrabrova¹, A.O. Mukhametdinova², A.V. Nabokow³, H.-J. Gröne⁴,
V. Kliem³, V.A. Dobronravov⁵*

IMMUNE CELL SUBPOPULATIONS IN KIDNEY ALLOGRAFT GLOMERULITIS: COMPOSITION AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

¹Department of propaedeutics of internal diseases, ²First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, ³Nephrology center of Lower Saxony, Hann. Münden, Germany, ⁴Division of cellular and molecular pathology, German center of cancer research, Heidelberg, Germany, ⁵Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить связь уровня инфильтрации клубочка Т-лимфоцитами (CD3+), моноцитами/макрофагами (CD68+), В-лимфоцитами (CD20+) при гломерулите с отдаленным прогнозом аллотрансплантации почки (АТП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование были включены 97 реципиентов аллогraftа почки (АП) с морфологически верифицированным гломерулитом. 54,6 % пациентов не имели детектируемых донор-специфических антител (ДСА) на момент биопсии, в 25,8% ДСА были положительными, в 19,6% случаев – не были определены. Морфологические изменения оценивали в соответствии с критериями Banff 2013. После идентификации CD68+, CD3+, CD20+-клеток с помощью иммуногистохимического окрашивания биоптатов производили количественный анализ позитивных клеток в гломерулярных капиллярах и рассчитывали их среднее значение на клубочек. Метод Каплана–Мейера и мультивариантный регрессионный анализ Кокса были использованы для оценки связи степени инфильтрации CD68+, CD3+, CD20+-клетками с риском потери АП. Медиана периода наблюдения от биопсии составила 51 (8; 72) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** CD68+ и CD3+-клетки в клубочках при гломерулите АП выявляли чаще CD20+-клеток. Степень инфильтрации CD68+-клетками была более выражена при наличии ДСА (p = 0,005), подгруппы с/без ДСА не отличались по количеству CD3+ и CD20+-клеток. При CD68+ ≥ 8 клеток на клубочек выживаемость АП была ниже (p_{log-rank} = 0,019), как и при наличии CD3+ ≥ 1 (p_{log-rank} = 0,029). В мультивариантной регрессионной модели Кокса уровень CD68+ в гломерулярных капиллярах (1 клетка/клубочек) являлся независимым предиктором потери АП (p < 0,005). **ВЫВОДЫ.** Гломерулит может быть опосредован реализацией разных механизмов, в том числе эффекторной функций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что требует дальнейшего изучения. Выявление субпопуляций иммунных клеток, в частности CD68+, при иммуноморфологическом исследовании представляется важным в отношении прогноза АТП и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, гломерулит, моноциты/макрофаги, CD68+, донор-специфические антитела.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to assess the association of T-cell (CD3+), monocyte/macrophage (CD68+), B-cell (CD20+) infiltrates in glomeruli with long-term kidney allograft survival in patients with renal allograft (RA) glomerulitis. **PATIENTS AND METHODS.** 97 RA recipients with biopsy-proven glomerulitis were enrolled in this retrospective study. 54,6% of patients were negative for donor-specific antibodies (DSA-) at the time of biopsy. DSA were detected in 25,8% of cases (DSA+). For 19,6% of patients DSA evaluation was unavailable at the time of biopsy. Morphological findings were assessed according to the Banff 2013 criteria. After immunohistochemical staining for CD68+, CD3+, CD20+ cells quantitative assay of positive cells in glomerular capillaries was performed. The Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used to evaluate the relationship between intraglomerular CD3+, CD68+, CD20+ cells and risk of RA loss. **RESULTS.** CD68+ and CD3+ cells were found in glomeruli in RA glomerulitis more frequently than CD20+ cells. The level of intraglomerular CD68+ cells was higher in DSA+ group (p = 0,005), there was no difference in the level of CD3+ and CD20+ cells between DSA subgroups.

Храброва М.С. 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. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Infiltration of CD68+ ≥ 8 cells per glomerulus was associated with a lower RA survival ($p_{\log\text{-rank}} = 0,019$) as well as infiltration of CD3+ ≥ 1 cell per glomerulus ($p_{\log\text{-rank}} = 0,029$). The number of glomerular CD68+ (1 cell per glomerulus) was independent predictor of RA loss in multivariate Cox regression model ($p \leq 0,003$). **CONCLUSION.** RA glomerulitis could be realized by different immunological pathways including monocytes/macrophages actions that requires further investigations. Immunomorphological evaluation of immune cells subpopulations, in particular CD68+ cells, could be crucial for the evaluation of long-term RA prognosis and appropriate therapeutic approach.

Keywords: renal transplantation, glomerulitis, monocytes/macrophages, CD68+, donor-specific antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Долгосрочная выживаемость аллогraftа почки (АП) все еще остается низкой, главным образом в связи с развитием иммунологического конфликта между организмом реципиента и донорским органом – реакцией отторжения АП [1–3]. Одним из проявлений отторжения является гломерулит [4] – микроваскулярное воспаление (МВВ) АП в виде интрагломерулярной аккумуляции мононуклеарных клеток с окклюзией ими капиллярных петель клубочка [5]. По современным международным критериям Banff гломерулит рассматривается как признак антительно-опосредованного отторжения (AMR, antibody mediated rejection) [4], в контексте которого его развитие опосредованно связыванием донор-специфических антител (ДСА) с антигенами эндотелия микрососудов трансплантата [6–8]. С позиции AMR достаточно полно изучен клеточный состав инфильтратов в клубочке при гломерулите, который может быть представлен разнообразными иммунными клетками [9–13] с преобладанием моноцитарно-макрофагальных клеток (М/Мф) [10–14]. Однако гломерулит может присутствовать и без ДСА: в сочетании с морфологическими признаками Т-клеточного отторжения (TCMR, T-cell mediated rejection) или при отсутствии каких-либо других признаков иммунологического конфликта [14–18]. Установлено, что такие фенотипы гломерулита являются независимыми предикторами потери АП [15, 17, 19, 20]. Но механизмы развития гломерулита при отсутствии ДСА, а также субпопуляционный состав иммунных клеток, участвующих в формировании такого фенотипа отторжения, изучены на настоящий момент недостаточно. Целью данного исследования было определение состава субпопуляций иммунных клеток в клубочке при разных фенотипах гломерулита и его связи с отдаленным прогнозом аллотрансплантации почки (АТП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа пациентов

В ретроспективное обсервационное исследование были включены 97 реципиентов АП, получивших трансплантат в 2000–2013 гг. Пациенты

соответствовали следующим критериям включения: наличие в индикационной или протокольной биопсии гломерулита в соответствии с критериями Banff [5], совместимость с донором по группе крови, отрицательный цитотоксический кросс-матч тест. Критериями исключения были: морфологические признаки возврата первичной почечной патологии, полиома-вирусная инфекция (подтвержденная иммуногистохимически), частые рецидивирующие инфекции мочевого тракта после АТП. Основные клиничко-демографические показатели представлены в табл. 1. У всех пациентов оценивали СКФ по формуле MDRD на момент биопсии с гломерулитом.

Морфологический и иммунологический анализ

Пациентам были определены ДСА на момент биопсии с гломерулитом, методы иммунологического и морфологического анализа описаны ранее [19]. На основании наличия/отсутствия ДСА пациенты были разделены на подгруппы: ДСА+ ($n=25$), ДСА– ($n=53$). В 19 случаях на момент биопсии определение ДСА было невозможным (ДСА?) в связи с техническими ограничениями.

Таблица 1

Клиничко-демографические показатели исследуемой группы

Показатель	Пациенты ($n=97$)
Пол, Ж/М	47/50
АТП от живого донора, %	18
Возраст пациента на момент биопсии, годы, $M \pm SD$	50 ± 13
Продолжительность ЗПТ, мес, m (25–75%)	77 (42; 123)
Время холодовой ишемии, мин, $M \pm SD$	729 ± 382
Время тепловой ишемии, мин, $M \pm SD$	38 ± 11
Последний креатинин донора, ммоль/л, $M \pm SD$	$0,082 \pm 0,040$
Возраст донора, лет, $M \pm SD$	51 ± 15
Отсроченная функция АП, %	63
Повторные АТП, %	31
HLA MM, m (25–75%)	3 (2; 3)
PRA > 0, %	46

Примечание. АТП – аллотрансплантация почки; АП – аллогraft почки; ЗПТ – заместительная почечная терапия; HLA MM – количество несовпадений по локусам системы генов HLA; PRA (panel reactive antibody) – предсуществующие антитела; $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение; m (25–75%) – медиана и интерквартильный размах.

Таблица 2

Результаты морфологического исследования

Показатель	Все пациенты, n=97	ДСА+, n=25	ДСА-, n=53	p, ДСА+ vs ДСА-
g, баллы по Banff, M±SD	1,81±0,89	1,96±0,89	1,89±0,91	0,374
ptc, баллы по Banff, M±SD	0,84±0,81	1,04±0,73	0,74±0,84	0,126
ptc+, %	58	76	49	0,029
i, баллы по Banff, M±SD	1,40±1,17	1,36±1,19	1,40±1,18	0,980
t, баллы по Banff, M±SD	0,51±0,77	0,28±0,54	0,58±0,82	0,149
v, баллы по Banff, M±SD	0,34±0,58	0,32±0,62	0,34±0,59	0,715
TCMR+, %	44	20	58	0,002
ИФТА, баллы по Banff, M±SD	0,93±1,05	1,04±1,10	0,72±0,91	0,446
C4d-ptc +, % (n/n)	25 (22/88)	41 (9/22)	17 (9/53)	0,039
C4d-ptc, баллы по Banff, M±SD	0,84±0,93	1,14±0,94	0,64±0,90	0,048

Примечание. ДСА – донор-специфические антитела; g – гломерулит; ptc – перитубулярный капиллярит; ptc+, % – процент случаев с наличием сопутствующего перитубулярного капиллярита; i – интерстициальное воспаление; t – тубулит; v – интимальный артериит; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff); C4d-ptc – окрашивание перитубулярных капилляров на C4d; C4d-ptc+, % – процент случаев с положительным окрашиванием на C4d; TCMR+, % – процент случаев с Т-клеточным отторжением; M±SD – среднее и стандартное отклонение; n/n – количество положительных случаев/общее количество известных случаев.

Медиана от АТП до биопсии с гломерулитом составила 35 (9; 155) дней. Оценивали морфологические параметры в соответствии с критериями Banff (табл. 2), а также наличие/отсутствие сопутствующей инфильтрации клубочков нейтрофилами. В 18% (n=17) случаев гломерулит был выявлен в раннем посттрансплантационном периоде (до 7 дней включительно), в том числе у 9 реципиентов подгруппы ДСА– и четырех – подгруппы ДСА+. В последующих биопсиях оценивали персистенцию и/или рецидивы гломерулита, развитие гломерулопатии (ГП).

Иммуногистохимический анализ CD+-клеток

Для идентификации иммунных клеток иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводили на парафиновых срезах, фиксированных формальдегидом, после регидратации и демаскирования антигенов по стандартной методике. ИГХ-окрашивание проводили с использованием первичных моноклональных мышинных антител, специфичных к CD68+ (маркер моноцитарно-макрофагальных клеток), CD3+ (маркер Т-лимфоцитов), CD20+ (маркер В-лимфоцитов) и вторичных антител к иммуноглобулинам мыши, конъюгированных с пероксидазой (для образцов, окрашенных на CD68+-антигены) или с щелочной фосфатазой (для образцов, окрашенных на CD3+- и CD20+-антигены). Визуализацию окрашенных на CD-маркеры и отсканированных биоптатов проводили с помощью программы Pannomic Viewer (3D HISTECH Ltd.). Для количественной оценки гломерулярных инфильтратов рассчитывали среднее число CD68+, CD3+- и CD20+-клеток на клубочек.

Иммуносупрессивная терапия, период наблюдения и исходы

Случаи гломерулита с ДСА+ были расценены как AMR, в связи с чем проводили соответствующую иммуносупрессивную терапию (ИСТ), подробно описанную ранее [19]. Тактика ИСТ, примененная при гломерулите с ДСА–/ДСА?, также изложена в предыдущих работах [19, 21].

Медиана периода наблюдения от биопсии составила 51 (8; 72) мес. Комбинированная конечная точка включала в себя два исхода: полную потерю АП с возвратом на диализ или СКФ по формуле MDRD < 15 мл/мин/1,73 м².

Статистический анализ

Для анализа различий между оцениваемыми параметрами в группах применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера и критерий χ^2 Пирсона при анализе таблиц сопряженности. Анализ выживаемости АП производили с помощью метода Каплана–Майера. Дату смертельного исхода, наступившего при наличии функционирующего АП, учитывали как конец наблюдения, а такой случай как цензурированный. Для выявления различий между кривыми выживаемости использовали Log-rank тест. Регрессионный анализ Кокса применяли для оценки прогностической значимости изучаемых факторов с коррекцией по другим потенциальным факторам риска потери АП путем их принудительного включения в анализ. В мультивариантные регрессионные модели включали показатели, которые имели связь с риском потери АП в одновариантном анализе при $p < 0,1$.

Данные представлены как среднее и стандарт-

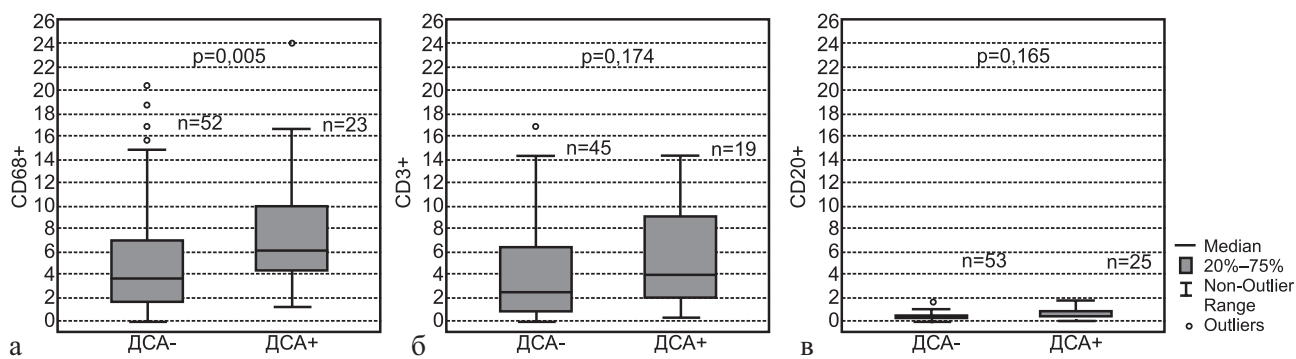


Рис. 1. Количество CD68+- (а), CD3+- (б) и CD20+-клеток (в) на клубочек в зависимости от наличия донор-специфических антител (ДСА).

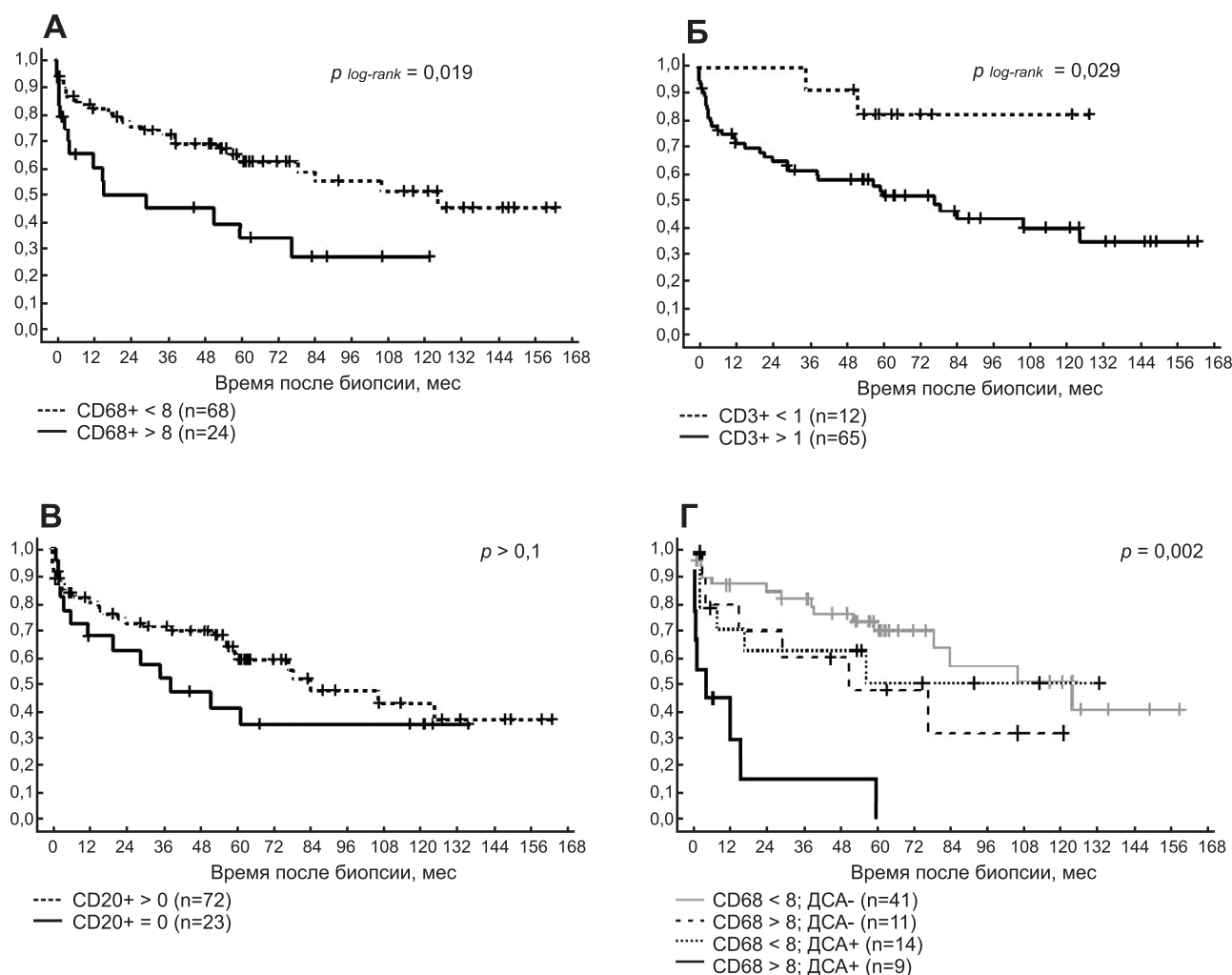


Рис. 2. Выживаемость аллогraftа почки в зависимости от уровня CD68+- (А), CD3+- (Б) и CD20+-клеток (В) в клубочках; Г – выживаемость аллогraftа почки в зависимости от сочетания различных уровней CD68+ и наличия/отсутствия ДСА. АП – аллогraft почки; ДСА – донор-специфические антитела.

ное отклонение ($M \pm SD$), медиана с интерквартильным размахом (m, 25–75%). Критический уровень значимости для всех статистических тестов и коэффициентов регрессии принимали равным 0,05. Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных статистических программ SPSS for Windows 23.0 (IBM Chicago, IL, USA), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клеточный состав гломерулярных инфильтратов

В клубочках преобладали CD68+-клетки, медиана составила 4 (2; 8) клетки на клубочек, а также CD3+-клетки, медиана – 3 (1; 7) клетки на клубочек. CD20+-клетки в клубочках были выявлены в 74% случаев, из них в 90% среднее зна-

чение уровня CD20+-клеток не превышало 1 на клубочек.

При сравнении степени инфильтрации CD+-клетками клубочков между подгруппами ДСА+ и ДСА– различия были выявлены только в уровне CD68+-клеток (рис. 1).

В 59% биопсий, помимо инфильтрации капилляров клубочка мононуклеарными клетками, наблюдалась сопутствующая инфильтрация клубочков нейтрофилами. В подгруппе с ДСА– нейтрофилы были обнаружены в 57% биопсий, в ДСА+ – в 72% ($p > 0,05$).

Морфологические исходы и уровень интра-гломерулярных клеток

В последующих биопсиях рецидивы и/или персистенция гломерулита были выявлены в 35% всех случаев, в подгруппе ДСА– и ДСА+ – в 30 и 50% случаев соответственно. Развитие ГП в последующих биопсиях выявили в 23 и 15% случаев в подгруппах ДСА+ и ДСА– соответственно. В 9 случаях ГП была обнаружена на момент первой биопсии с гломерулитом. Подгруппы ДСА+ и ДСА– достоверно не отличались по частоте развития ГП, рецидивам и/или персистенции гломерулита ($p > 0,05$). Среди случаев гломерулита в раннем посттрансплантационном периоде также наблюдали его рецидивы/персистенцию (ДСА– –

$n = 7$, ДСА+ – $n = 2$) и развитие ГП ($n = 3$, все случаи ДСА–).

Уровень CD68+-клеток ≥ 8 на клубочек имел достоверную прямую связь с наличием рецидивов/персистенцией гломерулита (ОШ = 7,50; ДИ для 95% 2,49–22,60, $p < 0,001$) и развитием ГП (ОШ = 4,83; ДИ для 95% 1,40–16,65, $p = 0,013$) в отличие от CD3+- и CD20+-клеток ($p > 0,05$).

Анализ выживаемости

Достоверные отличия выживаемости АП были выявлены при сравнении групп с различной степенью инфильтрации CD68+-клетками клубочков. Уровень CD68+-клеток больше 8 на клубочек был ассоциирован со снижением выживаемости АП, как и наличие более 1 CD3+-клетки (рис. 2, А, Б). Выживаемость АП не отличалась при наличии/отсутствии CD20+ в клубочках (рис. 2, В). При сочетании инфильтрации CD8+-клетками ≥ 8 на клубочек с наличием ДСА выживаемость АП была достоверно ниже (рис. 2, Г).

Унивариантный регрессионный анализ Кокса показал, что относительный риск потери АП достоверно возрастает при увеличении уровня CD68+-клеток в клубочке, наличии ДСА, увеличении времени холодовой и тепловой ишемии (табл. 3).

В мультивариантных моделях уровень CD68+

Таблица 3

Результаты унивариантного регрессионного анализа связи основных клиничко-морфологических факторов с риском потери АП

Показатель	p	Exp(β)	ДИ 95,0% для Exp(β)
CD68+, 1 клетка/клубочек	0,001	1,062	1,025-1,100
CD3+, 1 клетка/клубочек	0,574	1,022	0,947-1,104
ДСА+ (vs ДСА–/ДСА?)	0,015	2,185	1,167-4,093
ДСА+/ДСА? (vs ДСА–)	0,062	1,758	0,971-3,183
Пол, М/Ж	0,195	0,670	0,365-1,128
Количество АТП (>1 vs первая)	0,546	1,209	0,653-2,236
АТП от живого донора vs трупная	0,760	0,429	0,169-1,019
ЗПТ, 1 мес	0,620	1,001	0,998-1,004
Возраст донора, 1 год	0,089	1,020	0,997-1,044
ВХИ, 1 мин	0,007	1,001	1,000-1,002
ВТИ, 1 мин	0,024	1,031	1,004-1,060
Отсроченная функция АП (vs своевременная)	0,051	1,943	0,998-3,783
СКФ _{MDRD} на момент биопсии, 1 мл/мин/1,73 м ²	0,179	0,989	0,972-1,005
Возраст реципиента, 1 год	0,860	0,979	0,956-1,003
PRA (vs отсутствие)	0,096	1,668	0,914-3,045
Период от АТП до биопсии, 1 день	0,317	1,000	1,000-1,001
ИФТА (2–3 vs 0–1 по Banff)	0,065	1,842	0,963-3,523
HLA MM (2–6 vs 0–1)	0,543	1,286	0,573-2,887

Примечание. АП – аллографт почки; АТП – аллотрансплантация почки; ВТИ – время тепловой ишемии; ВХИ – время холодовой ишемии; ДИ – доверительный интервал; ДСА+ – наличие донор-специфических антител; ДСА– – отрицательные донор-специфические антитела; ДСА? – донор-специфические антитела не определены; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff); ЗПТ – заместительная почечная терапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PRA – предрасполагающие антитела; HLA MM – количество несовпадений по локусам системы генов HLA.

Таблица 4

**Результаты мультивариантного регрессионного анализа связи
потенциальных предикторов с риском потери АП**

№ модели	Exp(β) (ДИ 95%) для CD68+ (1 клетка/клубочек)	Показатели, включенные в модель
1	1,058 (1,020-1,097)	ВХИ, ДСА (vs ДСА-/ДСА?), ИФТА, возраст донора
2	1,052 (1,015-1,090)	ВХИ, ДСА+/ДСА? (vs ДСА-), ИФТА, возраст донора
3	1,063 (1,022-1,106)	PRA, ОФТ, ВТИ, ИФТА
4	1,068 (1,027-1,111)	ДСА (vs ДСА-/ДСА?), ОФТ, возраст донора, ИФТА
5	1,064 (1,024-1,105)	ДСА+/ДСА? (vs ДСА-), ОФТ, возраст донора, ИФТА

Примечание. АП – аллотрафт почки; ВТИ – время тепловой ишемии (1 мин); ВХИ – время холодовой ишемии (1 мин); ДИ – доверительный интервал; ДСА+ – наличие донор-специфических антител; ДСА– – отрицательные донор-специфические антитела; ДСА? – донор-специфические антитела не определены; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff) (2–3 vs 0–1); ОФТ – отсроченная функция АП (vs своевременная); PRA – предсуществующие антитела (vs отсутствие).

клеток в клубочках имел достоверную связь с негативным прогнозом АТП при коррекции по другим показателям, представленным в табл. 4. Увеличение степени инфильтрации микрососудов клубочка на 1 CD68+–клетку на клубочек было ассоциировано с повышением относительного риска потери АП на 5–7% ($p < 0,005$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Субпопуляционный состав иммунных клеток в клубочках при отторжении АП подвергался изучению во многих исследованиях [9–13], в которых основное внимание отводилось клеткам моноцитарно-макрофагального ряда как неотъемлемому звену активации гуморального иммунитета [22, 23]. В этой связи подавляющая часть иммуноморфологических исследований в данной области выполнена в группах больных с преимущественно антительно-опосредованным отторжением АП [9–12]. Связь микроваскулярного воспаления клубочков со снижением выживаемости АП при наличии ДСА хорошо известна. Недавно показано, что гломеруллит в отсутствие ДСА (изолированный гломеруллит) также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом АТП [19]. Исследования прогностического значения состава иммунных клеток в клубочках при таком типе морфологического повреждения до настоящего времени были представлены единичными публикациями [13].

Нами закономерно подтверждены полученные ранее данные о наличии ассоциации моноцитарно-макрофагальной инфильтрации капиллярных петель клубочка с признаками AMR – ДСА, C4d, ГП [10–12]. Так, у пациентов с позитивными ДСА на момент биопсии уровень CD68+–клеток был достоверно выше, чем у пациентов с отрицательными ДСА (см. рис. 1), кроме того, уровень CD68+ имел прямую связь с развитием ГП в последующих биопсиях. Ранее было установлено, что уровень CD68+ в клубочках связан с выживаемостью

АП [11, 12, 24]. Эти исследования включали гетерогенные группы случаев с различными видами отторжения, с наличием и отсутствием гломерулита. В представленном исследовании, где были изучены субпопуляции иммунных клеток при гломерулите АП, выживаемость была ниже при увеличении числа М/Мф и Т-лимфоцитов в клубочках (рис. 2А, 2Б). Степень инфильтрации клубочка Т- или В-лимфоцитами не была ассоциирована с прогнозом АТП. Вместе с тем, впервые установлено, что уровень CD68+–клеток в клубочках при гломерулите является независимым предиктором долгосрочной выживаемости АП при коррекции по другим существенным морфологическим и клиническим показателям. С позиций патогенеза данное наблюдение указывает на негативную роль аккумуляции М/Мф в гломерулярном повреждении аллотрафта почки.

Механизмы инфильтрации капилляров АП моноцитарно-макрофагальными клетками подвергались изучению в экспериментальных и клинических моделях AMR в отличие от ДСА-негативного варианта микроваскулярного воспаления клубочков АП. Эти механизмы включают антительно-опосредованную индукцию экспрессии адгезионных молекул (P-селектин, intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1) и хемоаттрактантов (monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory proteins, macrophage migration inhibitory factor) [25–28] в эндотелии, что приводит к миграции моноцитов в микрососуды и их активации при взаимодействии Fcγ-рецепторов с Fc-фрагментами ДСА [25, 29, 30]. Повреждение может осуществляться через интерлейкины-1, -6, -12, интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α, экспрессируемые активированными М/Мф [26, 31, 32]. Кроме того, не исключено участие М/Мф в повреждении АП через механизмы антительно-зависимой клеточной цитотоксичности [32, 33].

В исследованной группе у большинства больных (54,6%) ДСА на момент диагностики гломерулита отсутствовали, а в клубочках преобладали CD68+-клетки, наряду с CD3+-лимфоцитами. Механизмы формирования интракапиллярного воспаления клубочка при отсутствии ДСА остаются недетализированными. Полученные данные позволяют предполагать некоторые вероятные пути развития этого отдельного фенотипа иммунного повреждения АП.

Развитие интракапиллярной инфильтрации в раннем периоде после АТП в 18% изученных случаев можно было бы объяснить реперфузионным повреждением, роль М/Мф в развитии которого показана в экспериментальных исследованиях [34–37]. В то же время, продемонстрирована более выраженная М/Мф-реакция при аллогенной трансплантации, где присутствуют и реперфузионное повреждение, и иммунный ответ по сравнению с сингенной [38]. Установлено, что в случае первой CD68+-клетки могут распознавать аллоантигены трансплантата, что приводит к активации М/Мф с последующей инициацией ими специфического иммунного ответа через представление антигенов Т-лимфоцитам [39]. В анализируемой группе в клубочках в той или иной степени одновременно присутствовали и CD68+-, и CD3+-клетки. Кроме того, у пациентов с инфильтрацией CD68+-клетками клубочков в раннем периоде после АТП в последующих биопсиях также выявляли гломерулит, в части случаев развилась гломерулопатия, что свидетельствует о персистенции воспалительной реакции в микрососудах. Очевидно, что CD68+-инфильтрация клубочка в раннем периоде после АТП не является исключительно следствием реперфузионного повреждения, а в большей степени связана с начальными этапами иммунного ответа, в котором триггером может быть ишемия-реперфузия.

Другой механизм развития изолированного гломерулита может быть опосредован CD14+CD16++-субпопуляцией моноцитов в капиллярах [40]. В отсутствие воспаления эта субпопуляция конститутивно патрулирует люминальную поверхность эндотелия микрососудов почки [40, 41]. В активации CD14+CD16++-моноцитов могут участвовать лиганды некоторых Toll-подобных рецепторов этих клеток, а также CD4+-лимфоциты после распознавания антигенов сосудистой стенки [40–43]. После активации CD14+CD16++-моноциты рекрутируют нейтрофилы, которые повреждают эндотелиальные клетки, синтезируя ROS (reactive oxygen species), что

может приводить к некрозу последних [40–42]. Ранее было выявлено, что после АТП у реципиентов происходит увеличение уровня активированных CD14+CD16++-моноцитов в кровотоке, что подтверждает возможность их активации [44]. По-видимому, описанный механизм является универсальным, поскольку вовлечен в повреждение почки при различных патологиях, не ограничиваясь случаями АТП [40, 45, 46]. В случае изолированного гломерулита нейтрофильная реакция в сочетании с М/Мф в микрососудах клубочка была выявлена нами более чем в половине случаев, что может являться следствием вышеописанного механизма. С другой стороны – разнообразие клеточного состава при MBV (М/Мф, нейтрофилы и Т-лимфоциты) может определяться характером экспрессии специфичных для иммунных клеток молекул адгезии активированным эндотелием в зависимости от степени повреждения эндотелиоцитов [40] и баланса про- и антиапоптотических факторов в этой клеточной популяции [47].

Другой эндотелий-опосредованный механизм развития гломерулита при отсутствии ДСА может быть опосредован в том числе антиген-представляющими свойствами эндотелиоцита. Повреждающими факторами в этом случае, вероятно, могут быть предсуществующие или *de novo* не-HLA-аутоантитела (angiotensin II type 1 receptor [48–51], endothelin-1 type A receptor [52], endoglin [53], perlecan [54], EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3 [53], Fms-like tyrosine kinase-3 [53], intercellular adhesion molecule 4 [53]) к антигенам эндотелия. Показано, что наличие предсуществующих аутоантител к эндотелиальным антигенам ассоциировано с развитием морфологических признаков, напоминающих AMR, включая гломерулит [48–50], и снижением выживаемости АП в отсутствие HLA-антител [50, 51]. В условиях различных пертурбаций, например, при ишемии–реперфузии, токсическом действии ИСТ и других препаратов, гломерулярной гиперфилтрации, оксидативном стрессе, действии компонентов ренин-ангиотензиновой системы, возможно повышение экспрессии аутоантигенов на эндотелии [54–56] и высвобождение экстрацеллюлярных везикул, в том числе апоптотических тел, содержащих различные аутоантигены [57]. Это, с одной стороны, может приводить к синтезу аутоантител *de novo* [58], с другой – к активации предсуществующими аутоантителами эндотелиальных клеток [53, 54, 56] с увеличением экспрессии в них HLA I, молекул адгезии и хемокинов (P-селектин, intercellular adhesion molecule 1, chemokine ligand

5, resistin) [53]. Последнее, в свою очередь, может способствовать адгезии к эндотелию воспалительных клеток – М/Мф, Т-лимфоцитов. М/Мф способны в дальнейшем распознавать аллоантигены и действовать как антиген-презентирующие клетки (АПК) [39]. Как АПК функционируют и активированные эндотелиальные клетки, презентуя аллоантигены CD8+ Т-лимфоцитам с дальнейшим развитием апоптоза эндотелиоцитов [59, 60]. Кроме того, распознавание аутоспецифичными CD4+ Т-лимфоцитами эндотелиальных аутоантигенов может приводить к рекрутированию патрулирующих моноцитов и нейтрофилов [41].

Можно предположить, что в зависимости от свойств аутоантител, баланса про- и антиапоптотических факторов в эндотелиальных клетках, особенностей регуляции В-клеточного ответа возможно разрешение воспалительной реакции в микрососудах, а в некоторых случаях – персистенция воспаления с развитием необратимого повреждения клубочков [61]. Кроме того, такая персистирующая аутоиммунная реакция может способствовать развитию аллоиммунной [62, 63], а маркером такой персистенции может быть количество М/Мф в сосудах.

Нельзя и полностью исключить антительно-опосредованный механизм М/Мф-инfiltrации клубочка в случае изолированного гломерулита АП. В части случаев возможно наличие недетектируемых в системной циркуляции ДСА в результате их локального синтеза [64, 65] и/или специфической адсорбции в аллографте [66–68]. Возможно, что в таких ситуациях первичными в развитии аллоиммунного механизма будут являться эндотелий-опосредованные иммунные реакции.

В развитии МВВ могут участвовать антиэндотелиальные аутоантитела [48–53], определение которых мы рутинно не выполняли, что следует отнести к ограничениям исследования, как и его ретроспективный характер. Вместе с тем, к преимуществам исследования можно отнести длительные сроки наблюдения, представительную группу пациентов, селекционированных по наличию гломерулита, значительную долю его «изолированного» фенотипа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гломерулит, неблагоприятный фенотип иммунного повреждения АП, может быть опосредован реализацией разных механизмов, что требует дальнейшего изучения патогенеза и подходов к терапии. Определение субпопуляций иммунных клеток при гломерулите, в частности

CD68+, представляется важным для оценки прогноза АТП и более точной стратификации групп риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12(2):388-399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
2. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11(3):450-462. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x
3. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010;90(1):68-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e065de
4. 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
5. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K 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. doi: 10.1111/ajt.12590
6. 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02800.x
7. Trpkov K, Campbell P, Pazderka F et al. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996;61(11):1586-1592
8. Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant* 2009;9(11):2459-2465. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02819.x
9. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney Dis* 2005;45(6):1084-1089. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.017
10. Fahim T, Böhmig GA, Exner M et al. The cellular lesion of humoral rejection: predominant recruitment of monocytes to peritubular and glomerular capillaries. *Am J Transplant* 2007;7(2):385-393. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01634.x
11. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after first year: cell types and relationship with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation* 2010;90(12):1478-1485. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ff87f5
12. Sicard A, Meas-Yedid V, Rabeyrin M et al. Computer-assisted topological analysis of renal allograft inflammation adds to risk evaluation at diagnosis of humoral rejection. *Kidney Int* 2017;92(1):214-226. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.011
13. Sentis A, Kers J, Yapici U et al. The prognostic significance of glomerular infiltrating leukocytes during acute renal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2015;33(3):168-175. doi: 10.1016/j.trim.2015.10.004
14. 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
15. Batal I, Azzi J, El-Haddad N et al. Immunohistochemical markers of tissue injury in biopsies with transplant glomerulitis. *Hum Pathol* 2012;43(1):69-80. doi: 10.1016/j.humpath.2011.04.008
16. 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
17. 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. doi:

10.1111/j.1600-6143.2011.03931.x

18. Magil AB. Infiltrating cell types in transplant glomerulitis: relationship to peritubular capillary C4d deposition. *Am J Kidney Dis* 2005;45(6):1084-1089. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.017

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

20. 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

21. Храброва МС, Добронравов ВА, Набоков АВ, Грене Х-Й и др. Прогноз выживаемости почечного трансплантата: иммунологические риски и тип отторжения. *Нефрология* 2015;19(4):41-50. [Khrabrova MS, Dobronravov VA, Nabokov AV, Grene KhY i dr. Prognostic vyzhivaemosti pochechnogo transplantata: immunologicheskie riski i tip ottorzeniya. *Nefrologiya* 2015;19(4):41-50]

22. Harvey BP, Gee RJ, Haberman AM et al. Antigen presentation and transfer between B cells and macrophages. *Eur J Immunol* 2007;37(7):1739-1751. doi: 10.1002/eji.200636452

23. Guillems M, Bruhns P, Saeys Y et al. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Rev Immunol* 2014;14(2):94-108. doi: 10.1038/nri3582

24. 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

25. Lee CY, Lotfi-Emran S, Erdinc M et al. The involvement of FcR mechanisms in antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2007;84(10):1324-1334. doi: 10.1097/01.tp.0000287457.54761.53

26. Piotti G, Palmisano A, Maggiore U et al. Vascular endothelium as a target of immune response in renal transplant rejection. *Front Immunol* 2014;5:505. doi: 10.3389/fimmu.2014.00505

27. Kilgore KS, Schmid E, Shanley TP et al. Sublytic concentrations of the membrane attack complex of complement induce endothelial interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 through nuclear factor-kappa B activation. *Am J Pathol* 1997;150(6):2019-2031

28. Batal I, De Serres SA, Mfarrej BG. Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1A secretion in the peripheral blood. *Transplantation* 2014;97(10):1034-1042. doi: 10.1097/01.TP.0000441096.22471.36

29. Valenzuela NM, Trinh KR, Mulder A et al. Monocyte recruitment by HLA IgG-activated endothelium: the relationship between IgG subclass and FcγRIIIa polymorphisms. *Am J Transplant* 2015;15(6):1502-1518. doi: 10.1111/ajt.13174

30. Valenzuela NM, Mulder A, Reed EF. HLA class I antibodies trigger increased adherence of monocytes to endothelial cells by eliciting an increase in endothelial P-selectin and, depending on subclass, by engaging FcγRs. *J Immunol* 2013;190(12):6635-6650. doi: 10.4049/jimmunol.1201434

31. Wyburn KR, Jose MD, Wu H et al. The role of macrophages in allograft rejection. *Transplantation* 2005;80(12):1641-1647. doi: 10.1097/01.tp.0000173903.26886.20

32. Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P et al. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant* 2012;12(2):313-321. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03836.x

33. Yeap WH, Wong KL, Shimasaki N et al. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes. *Sci Rep* 2016;6:34310. doi: 10.1038/srep34310

34. Lee S, Huen S, Nishio H et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(2):317-326. doi: 10.1681/ASN.2009060615

35. Clements M, Gershenovich M, Chaber C et al. Differential Ly6C expression after renal ischemia-reperfusion identifies unique macrophage populations. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):159-170. doi: 10.1681/ASN.2014111138

36. 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):2166-2177. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00390.x

37. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR et al. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1562-1574. doi: 10.1093/ndt/15.10.1562

38. Zecher D, van Rooijen N, Rothstein DM et al. An innate response to allogeneic nonself mediated by monocytes. *J Immunol* 2009;183(12):7810-7816. doi: 10.4049/jimmunol.0902194

39. Oberbarnscheidt MH, Zeng Q, Li Q et al. Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection. *J Clin Invest* 2014;124(8):3579-3589. doi: 10.1172/JCI74370

40. Carlin LM, Stamatides EG, Auffray C et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell* 2013;153(2):362-375. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.010

41. 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

42. 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 U S A* 2016;113(35):E5172-5181. doi: 10.1073/pnas.1606253113

43. Imhof BA, Jemelin S, Emre Y. Toll-like receptors elicit different recruitment kinetics of monocytes and neutrophils in mouse acute inflammation. *Eur J Immunol* 2017; 47(6):1002-1008. doi: 10.1002/eji.201746983

44. Vereyken EJ, Kraaij MD, Baan CC et al. A shift towards pro-inflammatory CD16+ monocyte subsets with preserved cytokine production potential after kidney transplantation. *PLoS One* 2013;8(7):e70152. doi: 10.1371/journal.pone.0070152

45. Nakatani K, Yoshimoto S, Iwano M et al. Fractalkine expression and CD16+ monocyte accumulation in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(1):F207-F216. doi: 10.1152/ajrenal.00482.2009

46. Cros J, Cagnard N, Woollard K et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity* 2010;33(3):375-386. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.012

47. Smyth LA, Meader L, Xiao F et al. Constitutive expression of the anti-apoptotic Bcl-2 family member A1 in murine endothelial cells leads to transplant tolerance. *Clin Exp Immunol* 2017;188(2):219-225. doi: 10.1111/cei.12931

48. Fuss A, Hope CM, Deayton S et al. C4d-negative antibody-mediated rejection with high anti-angiotensin II type I receptor antibodies in absence of donor-specific antibodies. *Nephrology* 2015;20:467-473. doi: 10.1111/nep.12441

49. Reinsmoen NL, Lai CH, Heidecke H et al. Anti-angiotensin type 1 receptor antibodies associated with antibody mediated rejection in donor HLA antibody negative patients. *Transplantation* 2010;90(12):1473-1477. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fd97f1

50. Dragun D, Müller DN, Braäsen JH et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005;352(6):558-569. doi: 10.1056/NEJMoa035717

51. Giral M, Foucher Y, Dufay A et al. Pretransplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *Am J Transplant* 2013;13(10):2567-2576. doi: 10.1111/ajt.12397

52. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K et al. The impact of non-HLA antibodies directed against endothelin-1 type A receptors (ETAR) on early renal transplant outcomes. *Transplant Immunol* 2014;30:24-29. doi: 10.1016/j.trim.2013.10.007

53. Jackson AM, Sigdel TK, Delville M et al. Endothelial cell antibodies associated with novel targets and increased rejection. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1161-1171. doi: 10.1681/ASN.2013121277

54. Cardinal H, Dieudé M, Brassard N et al. Antiperlecan antibodies are novel accelerators of immune-mediated vascular injury. *Am J Transplant* 2013;13(4):861-874. doi: 10.1111/ajt.12168

55. Yamani MH, Cook DJ, Tuzcu EM et al. Systemic up-

regulation of angiotensin II type 1 receptor in cardiac donors with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Am J Transplant* 2004;4(7):1097-1102. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00463.x

56. Lukitsch I, Kehr J, Chaykovska L et al. Renal ischemia and transplantation predispose to vascular constriction mediated by angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies. *Transplantation* 2012;94(1):8-13. doi: 10.1097/TP.0b013e3182529bb7

57. Buzas EI, György B, Nagy G et al. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(6):356-364. doi: 10.1038/nrrheum.2014

58. Dieude M, Bell C, Turgeon J et al. The 20S proteasome core, active within apoptotic exosome-like vesicles, induces autoantibody production and accelerates rejection. *Sci Transl Med* 2015;16(7(318)):318ra200. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9816

59. Kreisel D, Krupnick AS, Gelman AE et al. Non-hematopoietic allograft cells directly activate CD8+ T cells and trigger acute rejection: an alternative mechanism of allorecognition. *Nat Med* 2002;8(3):233-239. doi: 10.1038/nm0302-233

60. Ishii D, Rosenblum JM, Nozaki T et al. Novel CD8 T cell alloreactivities in CCR5-deficient recipients of class II MHC disparate kidney grafts. *J Immunol* 2014;193(7):3816-3824. doi: 10.4049/jimmunol.1303256

61. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K et al. The impact of non-HLA antibodies directed against endothelin-1 type A receptors (ETAR) on early renal transplant outcomes. *Transplant Immunol* 2014;30:24-29. doi: 10.1016/j.trim.2013.10.007

62. Hiemann NE, Meyer R, Wellenhofer E et al. Non-HLA antibodies targeting vascular receptors enhance alloimmune response and microvasculopathy after heart transplantation. *Transplantation* 2012;15;94(9):919-924. doi: 10.1097/TP.0b013e3182692ad2

63. Giral M1, Foucher Y, Dufay A et al. Pretransplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *Am J Transplant* 2013;13(10):2567-2576. doi: 10.1111/ajt.12397

64. Thaunat O, Graff-Dubois S, Brouard S et al. Immune responses elicited in tertiary lymphoid tissues display distinctive features. *PLoS One* 2010;5(6):e11398. doi: 10.1371/journal.pone.0011398

65. Thaunat O, Patey N, Caligiuri G et al. Chronic rejection triggers the development of an aggressive intragraft immune response through recapitulation of lymphoid organogenesis. *J Immunol* 2010;185(1):717-728. doi: 10.4049/jimmunol.0903589

66. Adeyi OA, Girnita AL, Howe J et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol* 2005;14(1):53-62. doi: 10.1016/j.trim.2005.01.001

67. Del Bello A, Congy-Joville N, Sallusto F et al. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(8):1310-1319. doi: 10.2215/CJN.00260112

68. 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

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: +7(812) 338-01-65

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, DMedSci.
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

Мухаметдинова Анастасия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: muhametdinovanastya@mail.ru

Anastasiya O. Muhametdinova
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 6/8. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University

Проф. Клим Фолкер

34346, Германия, Ганновер Мюнден, Фогельзанг, 105. Нефрологический центр Нижней Саксонии, директор. E-mail: v.kliem@awogsd.de

Prof. Dr. med. Volker Kliem
Affiliations: 34346, Germany, Hann.Muenden, Vogelsang, 105, Nephrology Center of Lower Saxony, director. E-mail: v.kliem@awogsd.de

Набоков Александр, канд. мед. наук

34346, Германия, Ганн. Мюнден, Фогельзанг, 105. Нефрологический центр Нижней Саксонии, заместитель директора. E-mail: a.nabokow@awogsd.de.

Dr. med. Alexander Nabokow
Affiliations: 34346, Germany, Hann.Muenden, Vogelsang, 105, Nephrology Center of Lower Saxony, vice director. E-mail: a.nabokow@awogsd.de

Проф. Германн-Йозеф Грёне

69120, Германия, Гейдельберг, Им Нойенгеймер Фелд, 280. Германский центр изучения рака, руководитель лаборатории клеточной и молекулярной патологии. E-mail: h.-j.groene@dkfz.de

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Groene
Affiliations: 69120, Germany, Heidelberg, Im Neuenheimer Feld, 280. German center of cancer research, chief of Division of cellular and molecular pathology. E-mail: h.-j.groene@dkfz.de

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 11.05.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.