

- Liver Transplant Surgery 1997;3:628—37.
27. Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463—72.
 28. Serfaty L., Aumaitre H., Chazouilleres O. et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435—40.
 29. Kruger M., Tillmann H., Trautwein C. et al. Famciclovir treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: A pilot study. *Liver Transplant Surgery* 1996;2:253.
 30. Perrillo R., Rakela J., Martin P. et al. Lamivudine for suppression and/or prevention of hepatitis B when given pre/post transplantation. *Hepatology* 1997;26:260A.
 31. Terrault N., Zhou S., Combs C. et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996;24:1327.
 32. O'Grady J., Smith H., Davies S. et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;14:104.
 33. Ottobrelli A., Marzano A., Smedile A. et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;101:1649—53.
 34. Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F. et al. Superimposed hepatitis delta and the effect on viral replication in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;3(suppl): 34—41.
 35. Samuel D., Muller R., Alexander G. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New Engl J Med* 1993;329:1842.
 36. Feray C., Gigou M., Samuel D. et al. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Inter Med* 1998;128:810.
 37. Gane E.J., Portmann B.C., Naoumov N.V. et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *New Engl J Med* 1996;334:815—20.
 38. Fukumoto T., Berg T., Ku Y. et al. Viral dynamics of hepatitis C early after orthotopic liver transplantation: Evidence for rapid turnover of serum virions. *Hepatology* 1996;24:1351—4.
 39. Berenguer M., Ferrell L., Watson J. et al. Fibrosis progression in recurrent hepatitis C virus (HCV) disease: Differences between the U.S. and Europe [abstract]. *Hepatology* 1998;28:220A.
 40. Charlton M., Seaberg E., Wiesner R. et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:823—30.
 41. Feray C., Samuel D., Gigou M. et al. An open trial of interferon alfa recombinant for C after liver transplantation hepatitis: Antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1999;22:1084—9.
 42. Mazzaferro V. et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular. Carcinomas in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 1996;334:693—9.
 43. Llovet J., Bruix J., Fuster J. et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572.
 44. Mazzaferro V., Regalia E., Montalto F. et al. Risk of HBV reinfection after liver transplantation in HBsAg-positive cirrhosis. Primary hepatocellular carcinoma is not a predictor for HBV recurrence. *Liver* 1996;16:117—22.
 45. Carithers R.L. Jr. Liver transplantation. *Liver Transplant Surgery* 1999;6:122—35.
 46. Lucey M.R., Brown K.A., Everson G.T. et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplant Surgery* 1997;3:628—37.

Поздняя дисфункция трансплантированной почки: морфологическая структура, критерии диагностики

Е.С. Столяревич, Н.А. Томила

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов, кафедра нефрологии ФПО МГМСУ

Late grafted kidney dysfunction: morphological structure, criteria for diagnosis

E.S. Stolyarevich, N.A. Tomilina

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Department of Nephrology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical University of Dentistry

Grafted kidney abnormalities include a wide spectrum of diseases that differ in their nature, mechanisms of development, and rates of progression. In the early period after renal transplantation, the most important cause of graft dysfunction remains to be acute rejection that results from a recipient's immunological response to a donor's transplantation antigens and develops with the activation of both cellular and humoral immune responses. In the late periods, one of the main causes of late graft losses is chronic graft dysfunction, the morphological substrate of which is progressive nephrosclerosis. The development of graft nephrosclerosis is generally associated with the combined effects of a large variety of both immune and nonspecific factors; however, the morphological features make it possible to identify the preponderance of this or that mechanism in its origin and, in this connection, individual nosological entities. The latter include chronic rejection, calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity, and nephrosclerosis caused by rejection-unassociated conditions, such as ischemic-reperfusion lesion, obstructive nephropathy, viral graft damage, etc. Moreover, as more time elapses after renal allotransplantation (RAT), there is a higher incidence of recurrent and de novo diseases, the most common types of which are IgA-nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, diabetic nephropathy, etc. Puncture biopsy using immunofluorescence and electron microscopy is the gold standard of the diagnosis of graft kidney abnormalities since only the morphological verification of the diagnosis permits adequate immunosuppressive therapy, by improving the long-term results of RAT. The paper presents diagnostic criteria and morphological features of different types of renal graft diseases.

Key words: renal graft diseases, rejection, nephrosclerosis, nephrotoxicity of calcineurin inhibitors, recurrent glomerulonephritis

Несмотря на прогресс современной нефротрансплантологии, отдаленные результаты пересадки почки за последнее десятилетие улучшились лишь незначительно. Одной из основных причин отдаленных потерь трансплантационной почки является хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН).

Этот термин на определенном этапе развития нефротрансплантологии пришел на смену диагнозу хронического отторжения как обобщающее понятие для обозначения всякого хронического необратимого поражения пересаженной почки, возникающего вследствие действия комплекса различных факторов и клинически проявляющегося прогрессирующей дисфункцией трансплантата. К тому времени с углублением знаний о природе поздней дисфункции пересаженной почки стало ясным, что патология трансплантата далеко не всегда связана исключительно с аллоиммунным ответом, но возникает также и вследствие воздействия других, в том числе неиммунных механизмов, причем последние нередко играют доминирующую роль в его судьбе.

Соответственно под ХТН стали понимать патологию трансплантата комплексной, многофакторной, как аллоиммунной, так и неиммунной природы, которая клинически проявляется прогрессирующим снижением его функции, а морфологически — прогрессирующим тубулоинтерстициальным склерозом с сопутствующими хронической васкулопатией и гломерулосклерозом (прогрессирующий фиброз трансплантата). Такой подход был полностью оправдан, поскольку, с одной стороны, разграничение патологии, обусловленной неиммунными и аллоиммунными механизмами, в тот период встречало значительные трудности, а с другой стороны, не вызывала сомнения общность механизмов формирования нефросклероза с главной ролью неспецифических факторов.

Представления о ХТН как о гетерогенной патологии трансплантационной почки, однако, ограничивали возможности направленной терапии. Такие ее варианты, как хроническое отторжение и хроническая нефротоксичность, индуцированная ингибиторами кальцинейрина (CNI), требуют прямо противоположной лечебной тактики, а постшемический фиброз интерстиция или нефросклероз другой природы — лишь неспецифической нефропротективной терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к уточнению критериев диагностики отторжения трансплантата. На базе исключительно морфологических методов в настоящее время в структуре ХТН выделены хроническое отторжение, нефротоксичность, индуцированная CNI, а также нефросклероз вследствие обструктивной нефропатии, вирусных поражений, возвратных заболеваний и артериальной гипертензии.

Таким образом, морфологическая верификация диагноза является единственной возможностью провести дифференциальную диагностику целого ряда различных патологий, имеющих сходные клинические проявления, но принципиально отличных по своей природе и требующих различных, зачастую противоположных подходов к лечению. И пункционная биопсия на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики патологии трансплантационной почки. Она необходима во всех случаях поздней дисфункции трансплантата для уточнения ее природы и определения подходов к лечению. Так, по данным различных авторов, результаты био-

псии изменяют представление о диагнозе в 30—42%, и в 38—83% случаев больные нуждаются в коррекции иммуносупрессивной терапии [1].

Представления о критериях морфологической диагностики причин дисфункции трансплантационной почки в значительной степени изменялись по мере углубления знаний о механизмах иммунного ответа и репарации ткани почки в ответ на повреждение как иммунного, так и неиммунного характера. Эта эволюция нашла отражение в изменениях классификации патологии почечного трансплантата. На сегодняшний день наиболее широко используется классификация патологии почечного трансплантата, именуемая Banff-классификацией, принятая в г. Banff в 1993 г. и пересмотренная в 1997, 2002 и 2005 гг. [2—5]. В ее основе была положена полуколичественная оценка отдельных элементов повреждения почечной ткани (таких, как интерстициальная инфильтрация, тубулит, интимальный артериит и др.). Это дало возможность сформулировать критерии острого отторжения и выделить различные его варианты. В отношении поздней дисфункции трансплантата в Banff-классификации были предложены критерии хронического отторжения (ХОТ), позволяющие выделять нефросклероз, развившийся вследствие специфических иммунных механизмов, от нефросклероза другой этиологии. При этом в последнем варианте Banff-классификации, принятой в 2005 г., авторы предложили отказаться от термина «хроническая трансплантационная нефропатия», вместо которого выделили несколько возможных причин развития нефросклероза в трансплантате, не связанных с действием антиген-зависимых факторов.

Другая распространенная на сегодняшний день классификация, предложенная R. Colvin и одобренная National Institutes of Health (NIH) и Cooperative Clinical Trial in Transplantation (CCTT) [1, 6], в целом использует те же критерии острого отторжения, что и Banff-классификация, однако имеются некоторые различия в структуре патологии позднего посттрансплантационного периода. В частности, в ней учитываются возвратная и *de novo* гломерулярная патология, состояния, обусловленные продукцией антител к антигенам, не связанным с главным комплексом гистосовместимости, и целый ряд других осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день в морфологической структуре дисфункции трансплантационной почки выделяют 3 основные группы:

- патология, связанная с отторжением, к которой относятся острое отторжение трансплантата и ХОТ;
- патология, не связанная с отторжением;
- возвратная и *de novo* патология пересаженной почки.

При этом практически все вышеперечисленные варианты патологии трансплантата могут наблюдаться в поздние сроки после трансплантации почки (ТП) и проявляться стойкой, прогрессирующей дисфункцией трансплантата.

Острое отторжение

Под отторжением трансплантата понимают патологический процесс, который возникает в донорском органе вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора и проявляется резким падением функции пересаженной почки [7—9]. При этом возможна активация как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа. В зависимости от

преобладания одного из этих механизмов выделяют 2 основных варианта острого отторжения трансплантата: клеточно-опосредованное и гуморальное.

В основе клеточно-опосредованного (или клеточно-го) отторжения лежит инфильтрация тканей почки активированными Т-лимфоцитами с повреждением различных компонентов почечной паренхимы (интерстиций, канальцы, стенка сосудов, клубочки), которые могут быть вовлечены в процесс по отдельности либо в различных комбинациях. Наиболее часто острое клеточное отторжение протекает с картиной острого тубулоинтерстициального нефрита и повреждения стенки канальцев (тубулоинтерстициальный вариант по ССТТ-классификации или Banff-1).

По данным различных авторов, такой вариант отторжения встречается в 45–70% всех случаев [1]. При этом отмечаются диффузная или очаговая интерстициальная инфильтрация и отек интерстиция. В составе инфильтрата преобладают активированные Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги [10, 11]. Тяжесть поражения оценивается по выраженности тубулита, т.е. по количеству лимфоцитов в поперечном срезе канальцев при светооптическом исследовании биоптата. Если их менее 4, то можно говорить лишь о пограничных изменениях или подозрении на острое отторжение. В зависимости от числа лимфоцитов, инфильтрирующих клеточную стенку, в Banff-классификации выделяются подтипы 1a (тубулит 4–10 лимфоцитов на срез канальца) и 1b (тубулит >10 лимфоцитов на срез канальца) (рис. 1).

Более тяжелым вариантом клеточного отторжения считают сосудистое клеточное отторжение (тип 2 по Banff-классификации), характерными признаками которого служат интимальный артериит или инфильтрация лимфоцитами интимы артерий. Если в результате сужение просвета сосуда составляет менее 25%, то говорят о подтипе 2a, при сужении сосуда более чем на 25% диагностируется подтип 2b по Banff-классификации (рис. 2).

В наиболее тяжелых случаях в процесс вовлекается вся сосудистая стенка, т.е. имеет место трансмуральный артериит, часто сопровождающийся явлениями фибриноидного некроза (Banff-3) (рис. 3). Однако такое поражение сосуди-

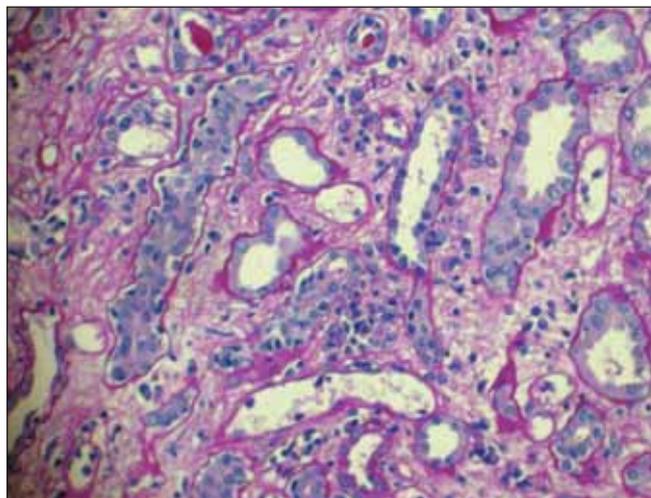


Рис. 1. Острое отторжение трансплантата (тубулоинтерстициальный вариант по ССТТ-классификации или Banff-1). Отек интерстиция, инфильтрация лимфоцитами с явлениями тубулита >4 клеток на поперечный срез канальца (PAS-реакция)

стой стенки значительно более характерно для гуморального отторжения.

В основе развития гуморального отторжения лежит взаимодействие антидонорских антител с антигенами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток, с активацией системы комплемента и привлечением в очаг повреждения нейтрофилов. Тяжелое повреждение эндотелиальных клеток в результате активации системы комплемента приводит к развитию некроза сосудистой стенки и тромбоза. Другим следствием активации системы комплемента по классическому пути является образование C4d-фрагмента системы комплемента, который не имеет собственной функциональной активности, но благодаря ковалентному связыванию с тканями почки считается надежным маркером активации гуморального звена иммунитета и может быть использован для диагностики гуморального отторжения. При этом свечение C4d на перитубулярных капиллярах при иммунофлуоресцент-

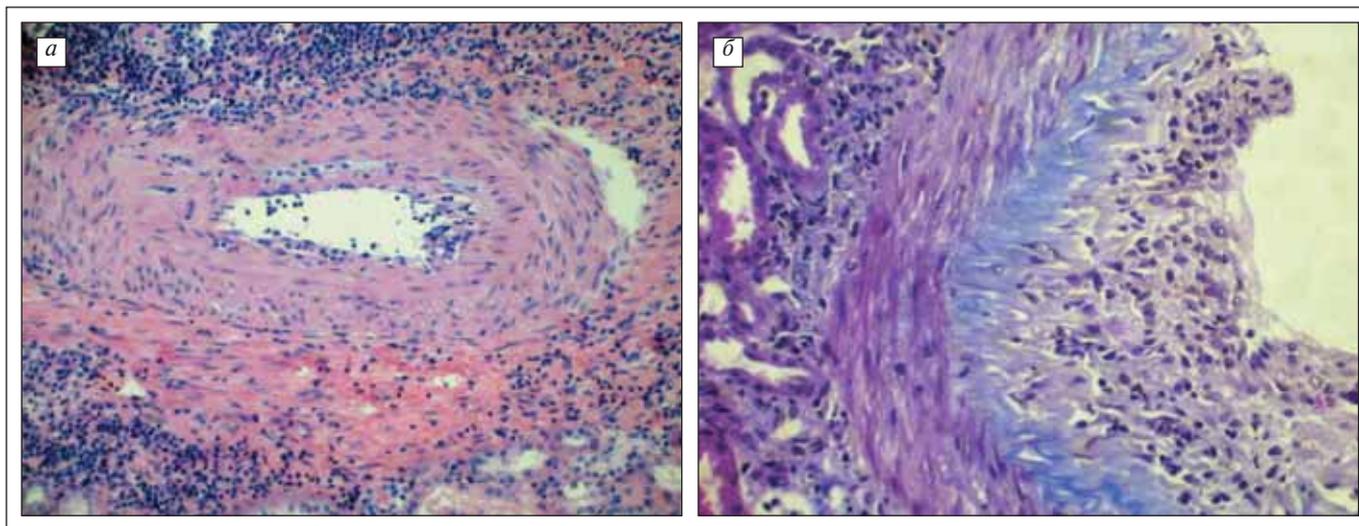


Рис. 2. Острое отторжение трансплантата: сосудистый клеточный вариант (Banff-2). Интимальный артериит с сужением просвета менее чем на 25% (а) и более чем на 25% (б)

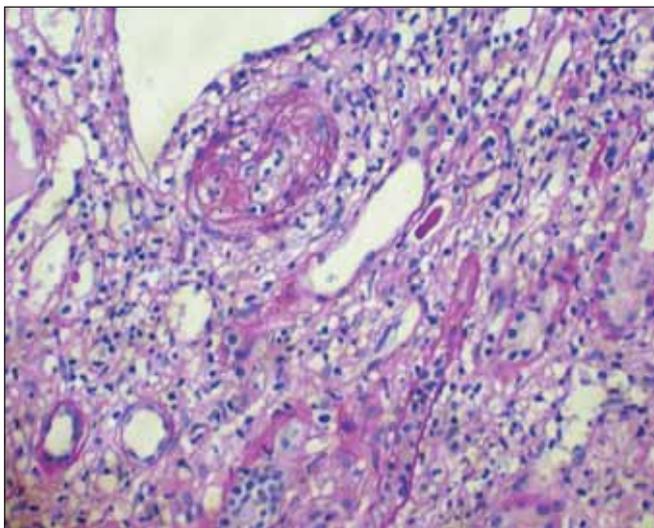


Рис. 3. Острое отторжение трансплантата (Banff-3). Трансмуральный артериит (PAS-реакция)

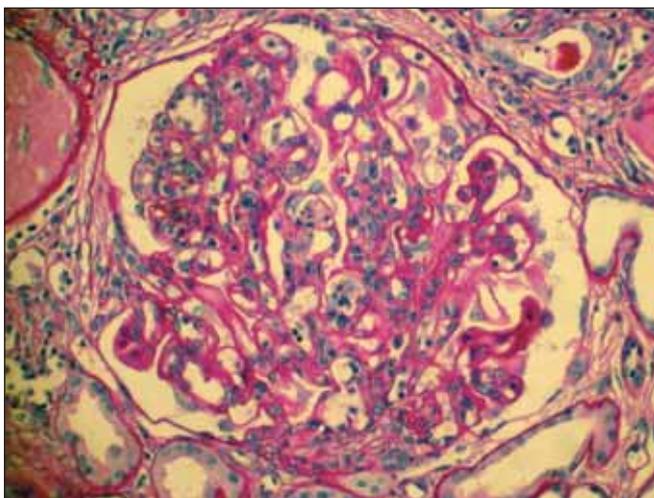


Рис. 4. ХТН: удвоение контура капиллярных петель клубочка, расширение мезангия и пролиферация мезангиоцитов (PAS-реакция)

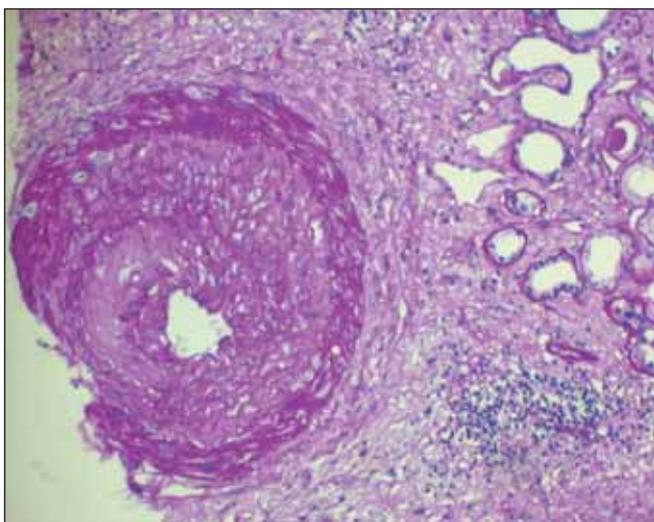


Рис. 5. Хроническая артериопатия трансплантата: концентрическое утолщение интимы артерий (PAS-реакция)

ном исследовании тесно коррелирует с выявлением антидонорских антител в сыворотке пациента [12]. Таким образом, по современным представлениям, острое гуморальное отторжение может быть диагностировано и считается достоверным при наличии 3 критериев: фиксации C4d-фрагмента на перитубулярных капиллярах, признаков повреждения почечной ткани и появления циркулирующих антидонорских антител [4]. При наличии лишь 2 из перечисленных критериев диагноз считается вероятным, но недостоверным.

В зависимости от характера повреждения ткани почки выделяют 3 типа острого гуморального отторжения, отражающих как стадию, так и тяжесть поражения.

1-й тип (повреждение канальцевого эпителия) характеризуется картиной острого канальцевого некроза (ОКН) и в отсутствие иммунофлуоресценции на C4d-фрагменте комплемента неотличим от ишемического-реперфузионного повреждения канальцев.

2-й тип (капиллярит) проявляется в основном задержкой мононуклеаров и нейтрофилов в капиллярах клубочков (гломерулит) или перитубулярных капиллярах. Перитубулярные капилляры расширены, содержат большое количество мононуклеаров и нейтрофилов. Эти изменения могут сопровождаться явлениями тромбоза и некроза. Повреждение их стенок часто приводит к образованию интерстициальных геморрагий. Характерными признаками считаются также отек интерстиция, инфильтрация моноцитами и макрофагами с примесью значительного числа нейтрофилов и плазматических клеток.

3-й тип (фибриноидный некроз стенок артерий) характеризуется нарушением структуры стенок артерий с фрагментацией внутренней эластической мембраны, некрозом меди и явлениями тромбоза.

Несмотря на то что свечение C4d на перитубулярных капиллярах выявляется в 25–50% случаев острого отторжения [13], так называемое чистое гуморальное отторжение — достаточно редкая патология. Как правило, речь идет о смешанном варианте отторжения, имеющем черты как клеточного, так и гуморального процесса. При этом, даже если в морфологической картине преобладают признаки клеточного отторжения, прогноз определяется прежде всего наличием гуморального компонента. Так, по данным различных авторов, потери трансплантата при клеточном варианте отторжения не превышают 4–7%, тогда как при наличии гуморального компонента (C4d+) этот показатель возрастает до 30–50% [12, 14].

Хроническое отторжение трансплантата

В отличие от острого отторжения этот процесс характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов, ведущих к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза.

Основной мишенью при развитии ХОТ считаются эндотелиальные клетки, и наиболее характерные морфологические его проявления — это изменения со стороны капилляров клубочка, интимы сосудов (артерий) и перитубулярных капилляров.

К одним из характерных морфологических признаков ХОТ относится хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ), под которой подразумевают диффузное удвоение контура капиллярных петель клубочка [12]. В ряде случаев данный процесс может сопровож-

даться расширением мезангия и пролиферацией мезангиоцитов с формированием дольчатой структуры клубочка (рис. 4). Более чем в половине всех случаев морфологическая картина ХТГ характеризуется диффузным свечением С4d на перитубулярных капиллярах (по различным данным, от 49 до 66%), что свидетельствует о роли гуморального звена иммунитета в развитии этого процесса [1, 15, 16].

Другой особенностью морфологического проявления ХОТ считают изменения артерий, описанные как «хроническая трансплантационная артериопатия». Под этим термином понимают характерное концентрическое утолщение интимы артерий, ведущее к значительному сужению просвета сосудов (рис. 5). В отличие от артериосклероза, связанного с артериальной гипертонией или возрастными изменениями, утолщение интимы не сопровождается утолщением и расщеплением внутренней эластической мембраны (явлениями фиброэластоза).

Изменения, касающиеся интерстиция и канальцев при ХОТ, характерны, но неспецифичны и включают фиброз интерстиция и атрофию канальцев, так же как при нефросклерозе другой этиологии.

Особое значение у пациентов с ХОТ, как и в случаях острого отторжения, имеют данные иммунофлюоресценции, в зависимости от которых выделяют хроническое активное (С4d+) и неактивное (С4d-) отторжение, что, в свою очередь, во многом определяет тактику лечения этой патологии. Другим проявлением активности процесса считается сочетание признаков острого и хронического отторжения (активное клеточно-опосредованное ХОТ по классификации ССТГ) независимо от свечения С4d. В этом случае терапевтическая тактика определяется тяжестью острого отторжения.

Нефросклероз, не связанный с отторжением

Патология трансплантата, вызванная причинами, не связанными с отторжением, включает в себя целый ряд патологических процессов, приводящих к нефросклерозу. Как было отмечено выше, в Vanff-классификации 1993 и 1997 гг. эти варианты поражения трансплантата объединялись под термином «хроническая трансплантационная нефропатия». По Vanff-классификации 2005 г. такие возможные причины нефросклероза в трансплантате верифицируются как гипертонический нефроангиосклероз, вирусное поражение трансплантата, хронический пиелонефрит, обструктивная нефропатия. И лишь в случаях, когда, несмотря на использование всех возможностей морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования, причину развития склеротических изменений определить невозможно, допустимо использование термина «неспецифический тубулоинтерстициальный склероз и атрофия канальцев».

Основным критерием тяжести поражения трансплантата во всех перечисленных случаях служит выраженность фиброза интерстиция и атрофии канальцев, отражающая не только тяжесть, но и давность патологического процесса независимо от его природы. В соответствии с Vanff-классификацией распространенность интерстициальных изменений при нефросклерозе любой этиологии оценивается полуколичественно по его распространенности, т.е. по площади почечной паренхимы, занимаемой участками фиброза интерстиция (С1) и атрофии канальцев (СТ) [2, 3]. Соответственно эти изменения расцениваются как минимальные

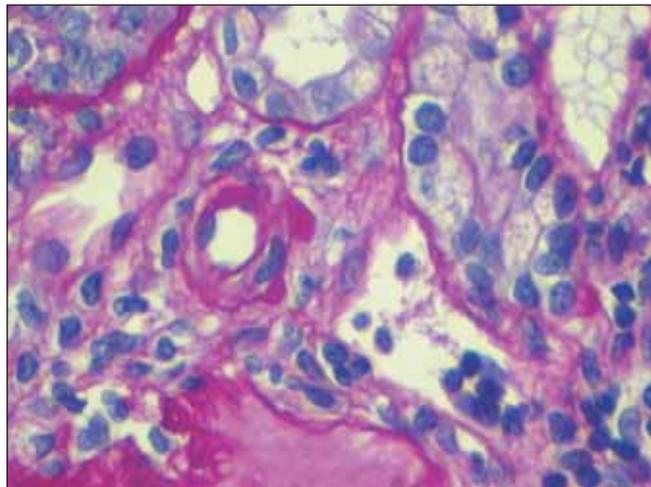


Рис. 6. Хроническая нефротоксичность CNI: периферический нодулярный артериологиалиноз (PAS-реакция)

при С1 6—25% и СТ ≤25%, умеренные при С1 26—50% и СТ = 26—50%, выраженные при С1 >50% и СТ > 50%.

Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (CNI-токсичность)

Нефротоксичность, индуцированная базисными препаратами (циклоспорин или такролимус) современных режимов иммуносупрессии, является наиболее частой причиной поздней дисфункции трансплантата, не связанной с действием иммунных факторов. В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют 3 варианта нефротоксичности CNI.

Острая нефротоксичность развивается преимущественно в ранние сроки после ТП у пациентов, получающих высокие дозы CNI и имеющих их высокую концентрацию в крови. Изменения канальцевого эпителия характеризуются образованием мелких мономорфных вакуолей в цитоплазме тубулоцитов (изометрическая вакуолизация), возможно также образование микрокальцификатов в стенке канальцев. Поражение артериол проявляется вакуолизацией, а затем и некрозом отдельных миоцитов, иногда происходит набухание эндотелиальных клеток. Как правило, эти изменения оказываются полностью обратимыми и регрессируют после коррекции дозы препарата.

Хроническая нефротоксичность может развиваться в исходе острой нефротоксичности при сохраняющихся высоких концентрациях CNI, однако чаще она развивается у пациентов, не имеющих эпизодов острой нефротоксичности в анамнезе, с концентрацией этих препаратов в пределах «терапевтического окна». При этом вероятность ее развития определяется прежде всего длительностью приема CNI. Так, по данным В.Ж. Nankivell и соавт., полученным при анализе результатов протокольных биопсий трансплантированной почки, признаки хронической нефротоксичности CNI в той или иной степени имеются практически у всех пациентов, получающих эти препараты, уже через 7—10 лет после ТП [17]. Ее основным морфологическим признаком является CNI-ассоциированная артериопатия, характеризующаяся нодулярными (на месте некротизированных миоцитов) либо трансмуральными (по мере прогрессирования процесса) гиалиновыми депозитами на периферии стенки артериол, в сочетании с вторичными изменениями той или иной выраженности (интер-

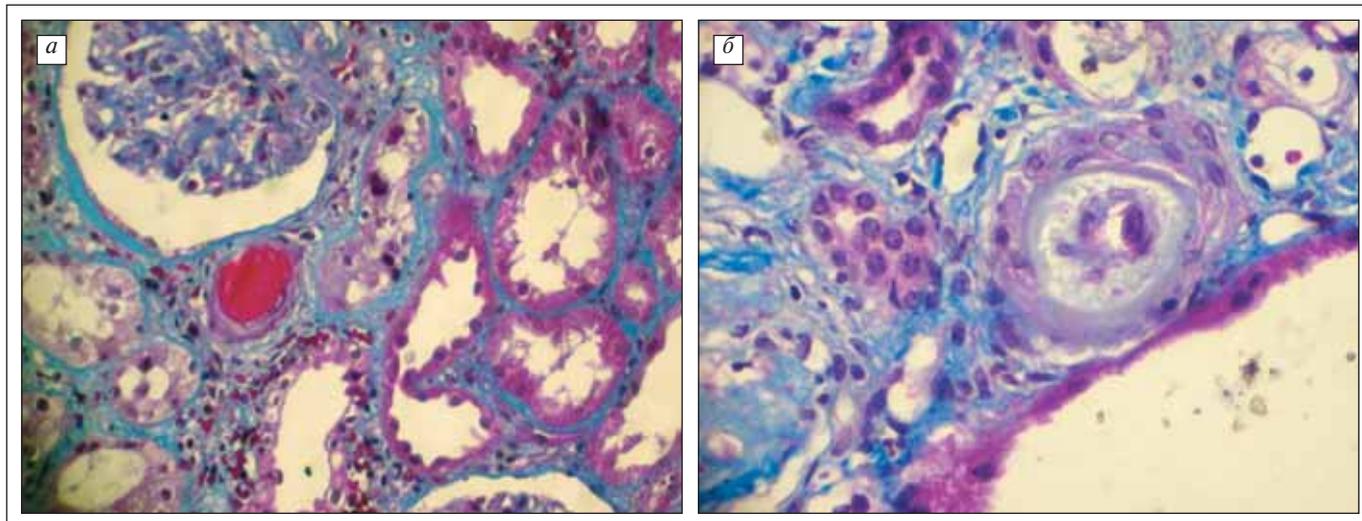


Рис. 7. ТМА трансплантата: тромбоз приносящей артериолы (а), расширение субэндотелиального пространства и набухание эндотелиальных клеток (б). Трихром по Массону

стициальный фиброз, атрофия канальцев, глобальный или сегментарный гломерулосклероз) (рис. 6).

Тяжесть артериолопатии оценивается по выраженности и распространенности артериологиалиноза с помощью следующих критериев [1, 18]:

- Ah1 — нодулярные периферические гиалиновые депозиты, замещающие единичные некротизированные миоциты в одной артериоле.
- Ah2 — нодулярные периферические гиалиновые депозиты, замещающие единичные некротизированные миоциты в более чем одной артериоле (без трансмурального и/или циркулярного поражения).
- Ah3 — трансмуральный, циркулярный артериологиалиноз, замещающий все слои стенки артериолы (независимо от числа пораженных артериол).

Особым вариантом нефротоксического эффекта CNI считается тромботическая микроангиопатия (ТМА). Основное ее отличие заключается в преимущественном поражении эндотелия, ведущем к характерному изменению клубочков и артериол, сходному с таковым при гемолитико-уремическом синдроме (рис. 7).

В острую фазу ТМА проявляется в основном образованием фибриновых тромбов, наряду с которыми в клубочках часто отмечаются явления ишемии. Просвет капиллярных петель сужен из-за выраженного набухания эндотелиальных клеток. В других клубочках, напротив, иногда наблюдается паретическое расширение капиллярных петель, содержащих эритроцитарные и фибриновые тромбы. Могут также наблюдаться явления мезангиолиза. Для артериол и мелких артерий характерны расширение субэндотелиального пространства, набухание эндотелиальных клеток, фрагменты эритроцитов в субэндотелиальной области, а также тромбоз и фибриноидный некроз интимальной оболочки. Наиболее характерным для циклоsporин-ассоциированной ТМА, как и в целом для нефротоксичности, индуцированной CNI, считается поражение приносящих артериол.

В дальнейшем по мере репарации поврежденных эндотелиальных клеток и реканализации тромбов в клубочках отмечаются утолщение и сморщивание стенок капиллярных петель, формируются двухконтурные базальные мемб-

раны. Сосудистые изменения включают в себя миоинтимальную пролиферацию по типу «луковой шелухи», склероз интимы, артериологиалиноз. Наряду с этим прогрессируют и неспецифические признаки формирующегося нефросклероза: сегментарный и глобальный гломерулосклероз (преимущественно по ишемическому типу), фиброз интерстиция и атрофия канальцев.

Вирусное поражение трансплантата

Вирусное поражение трансплантата с развитием нефросклероза наиболее часто вызывают вирус полиомы и цитомегаловирус (ЦМВ). Эти вирусы встроены в клеточный геном большинства взрослых людей общей популяции и подвергаются репликации в условиях иммуносупрессии.

Вирус полиомы относится к числу широко распространенных вирусов, в обычных условиях редко вызывающих заболевания. Инфицирование вирусом полиомы, как и ЦМВ и другими герпес-вирусами, в большинстве случаев происходит в первые годы жизни человека. Далее оно остается латентным, причем вирус локализуется в канальцевом эпителии и уротелии почки, где он может быть выявлен только специальными методами (например, полимеразной цепной реакции и т.п.).

Полиомавирусная нефропатия возникает, по-видимому, вследствие реактивации «спящего» в уротелии и/или в паренхиме донорского органа вируса. Исключения составляют ситуации с иммунодефицитом, в частности иммуносупрессия, особенно ее режимы с использованием такролимуса и микофенолатов, является серьезным фактором риска развития полиомавирусной нефропатии [19, 20]. При этом ее риск повышен именно после ТП, что связывают с такими, возможно, предрасполагающими факторами, как повреждение пересаженной почки вследствие ишемии-реперфузии, отторжения или обструкции. Обсуждается и значение других, иммунологических, механизмов.

Полиомавирусная нефропатия возникает у 1—9% реципиентов, как правило, вследствие активации и репликации штамма ВК-вируса полиомы и нередко обозначается так же, как ВК-нефропатия. Лишь исключительно редко она может быть вызвана также штаммами JC- или SV-вируса. При отсутствии своевременного вмешательства (в первую

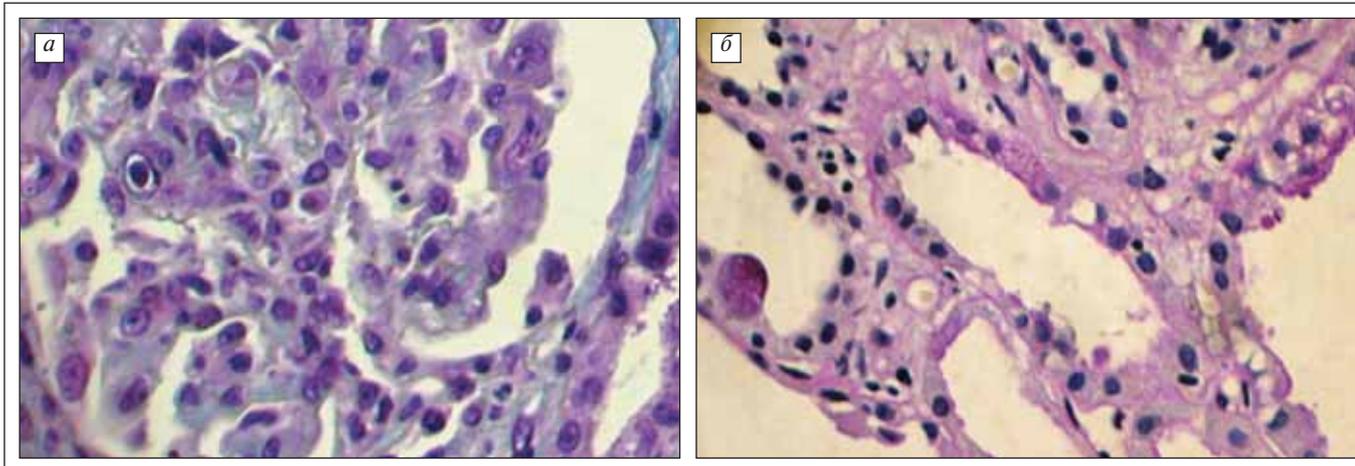


Рис. 8. Вирусное поражение трансплантата:

Внутриядерное (а) и цитоплазматическое (б) вирусные включения [окраска гематоксилином и эозином (а) и PAS-реакция (б)]

очередь это ослабление иммуносупрессии) в 50—80% случаев она приводит к прекращению функции трансплантированной почки.

В основе развития полиомавирусной нефропатии лежат поражение вирусом эпителия канальцев и инициированная им клеточная воспалительная реакция, напоминающая картину интерстициального нефрита. Уже на ранних стадиях этого процесса можно обнаружить характерные вирусные включения. Чаще всего они выглядят как гиперхромные базофильные внутриядерные включения. Эти изменения, как правило, сочетаются с отеком интерстиция, инфильтрацией его лимфоцитами и плазматическими клетками, а также явлениями тубулита. Повреждение канальцев выражается некрозом отдельных эпителиальных клеток, слущиванием их в просвет канальцев и оголением тубулярной базальной мембраны. В дальнейшем по мере прогрессирования процесса активная воспалительная реакция сменяется развитием нефросклероза.

Выделяют следующие **стадии полиомавирусной нефропатии** [21].

Ранняя стадия. Характеризуется наличием вирусных включений в коре и/или мозговом слое (в том числе по данным ИГХ-исследования или *in situ* гибридизации); минимальным повреждением канальцевого эпителия (лизис отдельных тубулоцитов без оголения тубулярной базальной мембраны); небольшой интерстициальной инфильтрацией, возможно, в сочетании с минимальным склерозом интерстиция и атрофией канальцев (не более 10%).

Развернутая стадия. Характерны значительное количество внутриядерных включений и тяжелое повреждение канальцевого эпителия (явления некроза/лизиса клеток канальцев, ведущие к оголению тубулярной базальной мембраны); умеренная/выраженная интерстициальная инфильтрация в сочетании со склерозом интерстиция и атрофией канальцев, занимающими площадь не более 50% паренхимы. В зависимости от распространенности интерстициальной инфильтрации развернутая стадия подразделяется на 3 типа:

- В1: инфильтрация интерстиция, занимающая $\leq 25\%$ площади паренхимы;
- В2: инфильтрация интерстиция, занимающая 25—50% площади паренхимы;
- В3: инфильтрация интерстиция, занимающая более 50% площади паренхимы.

Поздняя стадия. Характеризуется выраженным склерозом интерстиция и атрофией канальцев (более 50% площади почечной паренхимы) независимо от количества ядерных включений и распространенности инфильтрации интерстиция.

Несмотря на характерную морфологическую картину при типичном варианте ВК-нефропатии, надежных критериев диагноза при рутинном исследовании не существует. Диагностика особенно затруднена, если вирусные включения немногочисленны или выглядят нетипично. В этих случаях для постановки диагноза ВК-нефропатии необходимо проведение ИГХ-исследования с определением соответствующего вирусного антигена.

Особенность полиомавирусной нефропатии заключается в изолированном нарушении функции трансплантата, которое может выявляться в разные сроки после ТП — от 6 дней до 6 лет, но в среднем через 380 дней. Системные проявления инфекции, в частности лихорадка, при этом отсутствуют. В типичных случаях не наблюдают гематурии и лейкоцитурии. В начальной стадии функция трансплантированной почки может быть сохранной, и в таких случаях заболевание выявляется лишь при протокольной биопсии. Нарушение на этой стадии обычно обнаруживают относительно рано, спустя 8—9 мес после трансплантации.

При ЦМВ-инфекции поражение трансплантата определяется в 25—30% всех случаев клинически манифестного заболевания (ЦМВ-болезни) [1]. При этом наиболее часто патологические изменения затрагивают клетки эпителия канальцев либо эндотелий. Для ЦМВ-инфекции характерны как внутриядерные, так и цитоплазматические изменения (рис. 8).

В пораженных клетках определяется кариомегалия с центральными внутриядерными включениями, окруженными ободком по типу «совиного глаза». Как правило, подобные изменения сочетаются с очаговой инфильтрацией интерстиция мононуклеарами, впоследствии сменяющейся формированием неспецифического фиброза интерстиция и атрофии канальцев.

Обструктивная нефропатия

Морфологическая картина при обструктивной нефропатии представляет собой интерстициальный фиброз в сочетании с атрофией канальцев. Канальцы дилатированы,

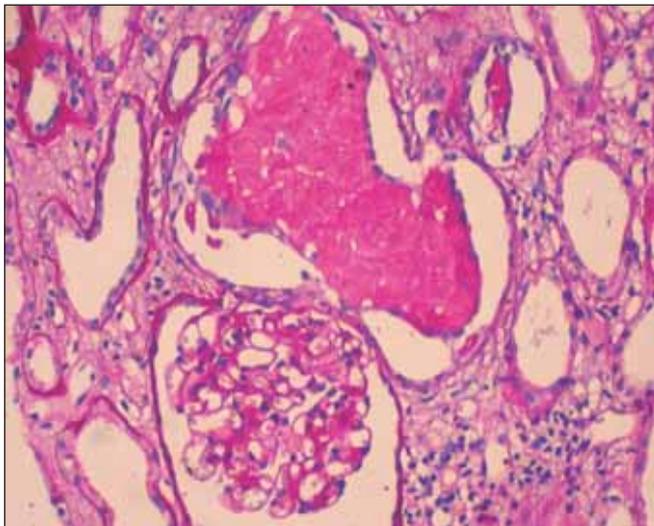


Рис. 9. Обструктивная нефропатия трансплантата: белок Тамма — Хорсфалла в кистозно-расширенных канальцах как косвенный признак повышения внутриканальцевого давления (PAS-реакция).

просвет их заполнен белковыми цилиндрами, содержащими белок Тамма — Хорсфалла. Характерной особенностью являются разрывы тубулярной базальной мембраны с выходом белка Тамма — Хорсфалла в интерстиций. Поражения клубочков вторичны и проявляются большим количеством атубулярных клубочков с перигломерулярным фиброзом и утолщением капсулы Боумена (рис. 9).

Пиелонефрит трансплантата

Хронический пиелонефрит трансплантата характеризуется формированием крупноочагового склероза интерстиция и атрофии канальцев по типу «щитовидной почки». Инфильтрация интерстиция нейтрофилами и явления тубулита могут присутствовать в той или иной степени в зависимости от активности процесса. Изменения в клубочках развиваются вторично по отношению к изменениям в тубулоинтерстициальном пространстве и характеризуются утолщением капсулы Боумена, явлениями ишемии капиллярных петель и тотальным либо сегментарным гломерулосклерозом различной степени выраженности. Часто эти изменения развиваются у пациентов с обструктивной нефропатией, везикуретральным рефлюксом или возвратом почечно-каменной болезни в трансплантате.

Острый канальцевый некроз

Картина ОКН в трансплантате в большинстве случаев связана с острым ишемически-реперфузионным повреждением и клинически проявляется отсроченной функцией трансплантата. Как и в случаях ишемического ОКН в собственных почках, морфологическими его признаками служит снижение высоты канальцевого эпителия с утратой «щеточной каемки». Часто отмечается также вакуолизация канальцевого эпителия (в отличие от острой нефротоксичности CNI она чаще носит неизометрический характер), возможны некроз отдельных тубулоцитов, их слущивание в просвет канальца и оголение тубулярной базальной мембраны.

Интерстиций отечен, часто отмечается незначительная инфильтрация мононуклеарами. Поражение клубочков и сосудов нехарактерно, хотя возможны небольшие изменения неспецифического характера. Данные имму-

нофлуоресценции негативны, что позволяет дифференцировать ишемически-реперфузионное поражение и ОКН-подобный вариант острого гуморального отторжения. В большинстве случаев эти изменения обратимы и не требуют дополнительного лечения, однако проведение пункционной биопсии необходимо для исключения сочетания их с признаками острого отторжения либо острой нефротоксичности CNI.

Возвратные заболевания

Возвратная патология диагностируется при развитии в трансплантате морфологической картины, сходной с таковой в собственных почках. Существует широкий спектр патологий, как гломерулонефритов, так и метаболических заболеваний, способных рецидивировать в трансплантате, однако вероятность рецидива и его влияние на прогноз операции в значительной степени различаются [22—24].

Наиболее часто встречающейся возвратной патологией в структуре причин поздней дисфункции трансплантата является IgA-нефропатия — одна из самых распространенных причин развития терминальной хронической почечной недостаточности в собственных почках, имеющая при этом высокую склонность к рецидивированию после ТП. В среднем рецидив развивается через 3—4 года после трансплантации. Частота рецидивов составляет, по данным различных авторов, от 9 до 61% [25]. При этом больше всего они регистрируются в центрах, проводящих протокольные биопсии и использующих иммунофлуоресцентные методы диагностики, поскольку зачастую рецидив IgA-нефропатии длительно протекает субклинически и его обнаружение оказывается случайным. При клинически манифестном течении чаще всего единственным проявлением IgA-нефропатии служит персистирующая микрогематурия, лишь у 10—20% пациентов с морфологически верифицированным рецидивом IgA-нефропатии развивается клиническая картина гломерулонефрита, характеризующаяся выраженной гематурией, протеинурией и постепенным снижением функции трансплантата. При этом потери трансплантата составляют от 2 до 21% при 8-летнем периоде наблюдения [1].

Вторым по частоте встречаемости из возвратных гломерулонефритов считается фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Он рецидивирует, по разным данным, в 20—40% случаев, что почти в 85% наблюдений введет к потере трансплантата в течение 3 лет после операции [26—28]. Как правило, заболевание развивается в ранние сроки после операции (средние сроки рецидива составляют 7,5 мес после ТП у взрослых и 2 нед у детей). По мнению ряда авторов, развитие ФСГС связано с наличием ФСГС-фактора (фактора проницаемости) в сыворотке крови [29]. Это, возможно, объясняет и столь ранние сроки развития рецидива заболевания, и его высокую вероятность при повторных трансплантациях, достигающую 80% в случаях, когда первый трансплантат был потерян из-за рецидива этого заболевания. Другими факторами риска развития рецидива ФСГС в трансплантате считаются быстрое прогрессирование в собственных почках, молодой возраст (вероятность рецидива у детей в 5 раз выше, чем у взрослых: 50% против 11%), коллабирующий и клеточный его варианты. Вторичные формы ФСГС в трансплантате не рецидивируют.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МППН) 1-го типа рецидивирует в 20—50% случаев в течение первых 4 лет после трансплантации и в 10—50% слу-

чаев приводит к прекращению функции пересаженной почки в течение года после выявления [14, 30]. При световой микроскопии отмечают диффузную мезангиальную и эндокапиллярную пролиферацию, дольчатую структуру клубочков, интерпозицию мезангия с образованием двойного контура капиллярной стенки. Сходная картина может наблюдаться и при ХТГ, и при хронической ТМА различной этиологии, в связи с чем диагностика этого заболевания невозможна без данных иммунофлюоресценции (крупногранулярное свечение с преобладанием С3-фрагмента комплемента и IgG в мезангии и на периферии капиллярных петель) и электронной микроскопии (крупные субэндотелиальные и мезангиальные электронно-плотные депозиты). МПГН 2-го типа (болезнь плотных депозитов) рецидивирует практически в 100% случаев, причем возможно развитие рецидива на ранних сроках после операции. В основе его, как и в нативных почках, лежит образование интрамембранных депозитов, содержащих С3-фрагмент комплемента, которое проявляется характерным изменением, определяемым по электронной микроскопии (электронно-плотные интрамембранные депозиты) и иммунофлюоресценции (линейное свечение С3 вдоль базальной мембраны капилляров и, возможно, в мезангии). На светооптическом уровне это проявляется как эндокапиллярной, так и мезангиальной пролиферацией в сочетании с резко утолщенными стенками капиллярных петель. Возможно также образование полулуний. В большинстве случаев рецидив МПГН 2-го типа приводит к потере трансплантата.

Мембранозная нефропатия (МН) может развиваться в трансплантате и как рецидив основного заболевания (примерно в 1/3 случаев), и как *de novo* патология (2/3 случаев), причем истинную частоту рецидива невозможно оценить, поскольку МН может развиваться *de novo* и у пациентов, имевших эту же патологию в собственных почках. Тем не менее, по данным различных авторов, МН рецидивирует с частотой 10—30% [31]. Как правило, это происходит через 2—3 года после ТП, однако возможно как более раннее, так и более позднее развитие рецидива. Морфологическая картина не отличается от таковой в собственных почках и проявляется утолщением капиллярных петель с диффузным мелкогранулярным свечением IgG по данным иммунофлюоресценции и мелкими субэпителиальными депозитами при электронной микроскопии.

Вероятность рецидива тромботической микроангиопатии зависит прежде всего от типа ТМА в собственных почках и колеблется в диапазоне от 0—2% при классическом Д+-гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) до 70—90% при семейных формах тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и атипичного ГУС, в большинстве случаев связанных с дефицитом циркулирующих факторов, таких как протеаза ADAMTS 13 (при ТТП) или фактор Н (при атипичном ГУС). Развивается возвратная ТМА, как правило, в течение первого года после ТП (возможно раннее развитие рецидива уже в первые дни после операции), при этом как клинические, так и морфологические ее проявления не отличаются от таковых в нативных почках.

Редкими вариантами возвратной патологии считается развитие волчаночного нефрита (1—8,6%), анти-ГБМ-нефрита (до 5% в отсутствие антител), ANCA-ассоциированного васкулита (17—19%), что редко приводит к потере трансплантата [1].

Первичный амилоидоз (AL-амилоидоз) имеет частоту рецидива 10—30% к 10 годам после ТП. Однако, несмотря на то что тяжелое, полиорганное поражение служит противопоказанием к ТП при амилоидозе, риск смерти от внепочечных и прежде всего кардиоваскулярных причин для этих пациентов значительно превышает вероятность потери трансплантата из-за рекуррентной нефропатии. В случаях AA-амилоидоза вероятность развития рецидива непосредственно зависит от эффективности лечения основного заболевания и при низкой его активности может быть сведена к минимуму, практически не сказываясь на отдаленных результатах ТП. Также и в случаях болезни отложения легких цепей вероятность рецидива, как и отдаленный прогноз в целом, зависит от эффективности подавления моноклональной секреции иммуноглобулинов.

Наиболее частой возвратной патологией, связанной с метаболическими нарушениями, считается диабетическая нефропатия. Вероятность ее выявления напрямую зависит от времени, прошедшего с момента операции. Так, если через 7 лет возвратная диабетическая нефропатия наблюдается у 40% пациентов [32, 33], то в поздние сроки (более 15 лет) морфологические признаки диабетической нефропатии в той или иной степени выявляются практически у всех пациентов после ТП. Самый ранний признак диабетической нефропатии — это субэндотелиальный циркулярный артериологиалиноз, который в отличие от артериологиалиноза, ассоциированного с действием СNI, не распространяется за пределы субэндотелиального пространства и поражает в равной степени как афферентную, так и эфферентную артериолы. Артериологиалиноз, связанный с артериальной гипертонией, при сходном распределении гиалиновых депозитов (субэндотелиальное) также редко наблюдается в эфферентных артериолах. Образование бесклеточных узлов Киммелстиля — Уилсона с формированием нодулярного гломерулосклероза (наиболее характерный признак диабетической нефропатии в собственных почках) в трансплантате наблюдается достаточно редко и лишь на поздних сроках после операции [32], однако незначительное расширение мезангиального матрикса может наблюдаться уже в течение первого года после ТП. Характерным признаком, свидетельствующим о формировании диабетической нефропатии, служит утолщение базальной мембраны клубочков по данным электронной микроскопии, а также линейное свечение IgG и альбумина по гломерулярной и тубулярной базальной мембране по данным иммунофлюоресценции, которые определяются спустя 2—3 года после операции.

При первичной гипероксалурии отмечается крайне высокая частота рецидива с последующей быстрой потерей функции трансплантата, достигающей 92%. При этом уже на ранних сроках после операции отмечается отложение кристаллов оксалата кальция как интратубулярно, так и в стенке канальцев, и в интерстиции.

***De novo* гломерулярная патология**

МН в трансплантате чаще развивается как *de novo* патология и проявляется в различные сроки после ТП (от 1 мес до 10 лет и более). Характерно развитие этого осложнения у пациентов с вирусным гепатитом В или С. Имеются также данные о большей частоте этого заболевания у пациентов с ХОТ. Изменения гломерулярной базальной мембраны, как правило, выражены незначительно и сочетаются с небольшой мезангиальной пролиферацией. При этом почти в 50% случаев *de novo* МН сочетается

с признаками ХТГ [34]. Указанные особенности значительно затрудняют диагностику этого осложнения, и без данных иммунофлюоресценции и электронной микроскопии постановка правильного диагноза в ряде случаев вообще невозможна.

МППГ может развиваться *de novo* у пациентов с вирусным гепатитом С. При этом морфологическая картина его не отличается от таковой в собственных почках и от возвратного МППГ в трансплантате. Данные иммунофлюоресценции и электронной микроскопии (наличие иммунных комплексов) позволяют отличить его от хронической трансплантационной гломерулопатии и хронической ТМА, которые также проявляются удвоением базальных мембран и могут сочетаться с мезангиальной пролиферацией.

De novo диабетическая нефропатия имеет морфологическую картину, сходную с возвратной патологией, и развивается в среднем через 6 лет после ТП. По мере увеличения срока после операции вероятность возникновения этой патологии повышается. При этом факторами риска ее развития считаются возраст пациента, повышенная масса тела, высокие дозы кортикостероидов, СNI (такролимуса в большей степени, чем циклоспорина), гепатит С, семейный анамнез.

Анти-ГБМ-нефрит в трансплантате развивается чаще не как возвратная патология, а как *de novo* патология у пациентов с терминальной ХПН в исходе наследственного

нефрита, связанного с нарушением синтеза одной из α -цепей коллагена 4-го типа. После трансплантации почки соответствующие α -цепи базальных мембран распознаются как чужеродные и провоцируют выработку антител класса IgG против антигенов базальной мембраны пересаженной почки. В большинстве случаев единственным проявлением продукции подобных антител оказывается линейное свечение IgG по базальным мембранам клубочка, отмечающееся в 10–15% случаев, не проявляющееся клинической картиной анти-ГБМ-нефрита и не влияющее на отдаленные результаты операции. Лишь у 3–5% пациентов, как правило, в течение первого года после ТП развивается картина тяжелого экстракапиллярного гломерулонефрита с последующей потерей трансплантата [35, 36]. Морфологически анти-ГБМ-нефрит в этих случаях проявляется фибриноидным некрозом капиллярных петель с экстракапиллярной пролиферацией и образованием полулуний.

Таким образом, патология трансплантата включает практически весь спектр заболеваний, встречающихся в клинической нефрологии, для диагностики которых необходимо широкое использование электронной микроскопии и иммунофлюоресценции. Лишь точная морфологическая верификация диагноза при дисфункции трансплантата позволяет подобрать адекватную иммуносупрессивную терапию и тем самым улучшить отдаленные результаты трансплантации почки.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Colvin R.B., Nickeliet V. Renal transplant pathology. Jennette J.C. et al. (eds). *Heptinstall's Pathology of the kidney*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2006. p. 1348–490.
- Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411–22.
- Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713–23.
- Racusen L.C., Solez K., Mihatscg M.J. et al. Antibody-mediated rejection criteria — an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708.
- Solez K., Colvin R. B., Racusen L. C. et al. Banff'05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007;21(3):518–26.
- Colvin R.B., Cohen A.H., Saiontz C. et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1930–41.
- Шумаков В.И., Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф. Синдром отторжения при трансплантации почки. М.: Медицина, 1982; с. 106–7.
- Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и др. Трансплантация почки. В кн.: Трансплантология. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995; с. 194–6.
- Hamburger I. A reappraisal of the concept of organ «rejection», based on the study of homo-transplanted kidneys. *Transplantation* 1967;5(4): 870–84.
- Resch L., Yu W., Fraser R.B. et al. T-cell/periodic acid-Schiff stain: a useful tool in the evaluation of tubulointerstitial infiltrates as a component of renal allograft rejection. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:122–4.
- Sako H., Nakane Y., Okino K. et al. Immunohistochemical study of the cells infiltrating human renal allografts by the ABC and the IGSS method using monoclonal antibodies. *Transplantation* 1987;44(1):43–50.
- Maiyyedi S., Crespo M., Collins A.B. et al. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:779–87.
- Rotmans S., Collins A.B., Colvin R.B. C4d deposition in allograft: current concepts and interpretation. *Transplantation reviews* 2005;19:65–77.
- Herzenberg A.M., Gill J.S., Djurjev O. et al. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:234–41.
- Habib R., Zurowska A, Hinglais A. A specific glomerular lesion of the graft — allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 1993;44(suppl 42):104–11.
- Maiyyedi S., Pelle P.D., Saidman S. et al. Chronic Humoral Rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:574–82.
- Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–33.
- Sis B., Dadras F., Khoshjou F. et al. Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2006;6:1444–50.
- Hirsch H.H., Suthanthiran M. The natural history, risk factors and outcomes of polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(5):240–1.
- Viscount H.B., Eid A.J., Espy M.J. et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy. *Transplantation* 2007;84:340–5.
- Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Hirsch H.H. et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004;4:2082–92.
- Hariharan S., Savin V.J. Recurrent and de novo disease after renal transplantation: a report from the Renal Allograft Disease Registry. *Pediatr Transplant* 2004;8(4):349–50.
- Ramos E.L., Tisher C.C. Recurrent disease in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994;24:142.
- Floege I. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *NDT* 2003;18:1260–5.
- Ponticelli C., Traversi L., Banfi G. Renal transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Pediatr Transplant* 2004;8:334–8.
- Abbott K.C., Sawyers E.S., Oliver J.D. III et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:366–73.
- Tejani A., Stablein D.H. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(suppl):258–63.
- Hariharan S., Adams M.B., Brennan D.C. et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation. A report from the

Renal Allograft Disease Registry (RADR).

Transplantation 1999;68:635—41.

29. Savin V.J., Sharma R., Sharma M. et al.

Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis.

N Engl J Med 1996;334:878—83.

30. Andresdottir M.B., Assman K.J., Hojstma A.J. et al. Renal transplantation in patients with dense deposit disease: morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome.

Nephrol Dial Transplant 1999;14:1723—31.

31. Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas. Exp Clin Transplant 2005;1:283—8.

32. Hariharan S., Smith R.D., Viero R. et al.

Diabetic nephropathy after renal transplantation. Transplantation 1996;62:632—5.

33. Bhalla V., Nast C.C., Stollenwerk N. et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. Transplantation 2003;75:66—71.

34. Truong L., Gelfand J., D'Agati V. et al. De

novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of 10 cases and review of the literature. Am J Kidney Dis 1989;14:131—44.

35. Byrne M.C., Budisavljevic M.N., Fanz Z. et al. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 2002;39:769—75.

36. Querin S., Noel L.H., Grunfeld J.P. et al. Linear glomerular IgG fixation in renal allografts: Incidence and significance in Alport's syndrome. Clin Nephrol 1986;25:134—40.

Заместительная клеточная терапия

В.Б. Хватов, А.Ю. Ваза, Е.А. Жиркова, В.С. Бочарова

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Cell Replacement Therapy

V.B. Khvatov, A.Yu. Vaza, Ye.A. Zhirkova, V.S. Bocharova

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Cell replacement therapy is regarded as a way of correcting functional incompetence of organs and tissues in their injury. This area has been identified as an independent clinical discipline. Intensive studies of the biological stem cells (SCs) have provided strong evidence for the universal flexibility of these cells that were able to repopulate damaged tissues. Today's capabilities have substantially kept ahead of the level of our knowledge about the biology of SCs. However, incontrovertible warranties as to the biological safety of grafting of these cells have not been obtained so far. In this connection, it is proposed to stimulate resident SCs of adult tissues in injury, by creating conditions for realizing their regeneration potential.

Key words: stem cell, tissue regeneration, cell therapy.

В XX в. бурно развивались и начали активно применяться в клинической практике методы восстановительного лечения поврежденных органов и тканей, использующие трансплантацию донорских органов и тканей. Благодаря крупнейшим достижениям молекулярной и клеточной биологии открыты широкие перспективы для разработки принципиально новых технологических приемов, предназначенных для лечения заболеваний человека, — клеточной и генной терапии. Современные технические возможности длительного культивирования диплоидных клеток млекопитающих послужили основой для реализации теоретических представлений о возможности использования искусственно размноженных клеток с терапевтическими целями.

Метод клеточной трансплантации рассматривается как способ коррекции функциональной несостоятельности органов и тканей при травме и ряде заболеваний. Такие повсеместно используемые медицинские манипуляции, как компонентная гемотерапия, экстракорпоральная гемокоррекция, а также трансплантация костного мозга, бесспорно, относятся к методам клеточной терапии. В настоящее время заместительная клеточная терапия (ЗКТ) сформировалась в самостоятельное клиническое направление, основанное на введении в организм пациента живых аутологичных, аллогенных и ксеногенных клеток для направленного терапевтического воздействия на организм с целью восстановления или замены утраченной функции органа или ткани [1].

В России принята Федеральная целевая научно-техническая программа «Новые клеточные технологии — медицине», включающая разработку биомедицинских технологий получения и использования клеточного материала, создание банков как соматических, так и стволовых клеток

(СК) для применения в медицинской практике. Бурное развитие методов длительного культивирования СК, клеток-предшественников и соматических клеток, выделяемых из тканей эмбрионов, плодов и взрослых организмов животных и человека, определило возможность применения технологий ЗКТ при неотложных состояниях.

Первым примером применения ЗКТ в хирургической практике является использование клеток эпидермиса, кератиноцитов, для заживления ожоговых ран [2]. В клиниках развитых стран мира с 80-х годов XX в. искусственно выращенные аутокератиноциты стали применять для лечения больных с обширными ожоговыми поражениями кожи [3]. Однако, как показал накопленный опыт, предложенный метод имеет ряд существенных недостатков, в частности длительность и исключительную трудоемкость подготовки к пересадке аутотрансплантатов и неудовлетворительные результаты приживления культивированных кератиноцитов (дискератоз, отслоение).

Аллогенные кератиноциты на ране служат только временным биологическим покрытием, стимулируя пролиферацию собственного эпителия пациента [4]. Кроме того, высокая стоимость трансплантатов, содержащих живые культивированные кератиноциты, и ограниченный срок их пригодности для использования препятствуют широкому распространению данного метода.

При обширных повреждениях кожи восстановление дермы является ключевым этапом раневого заживления. В 90-е годы XX в. коллективом авторов Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН был предложен и внедрен в клиническую практику патогенетически обоснованный метод лечения обширных ожоговых ран, основанный на использовании культуры аллогенных фибробластов, клеток со-