

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

Т. А. Летковская, М. В. Дмитриева, В. В. Савош

БИОПСИЙНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 616.61-089.843-076(075.9)
ББК 54.547я78
Л52

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.09.2024 г., протокол № 1

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. отделом нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии К. С. Комиссаров; каф. судебной медицины Института повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь

Летковская, Т. А.

Л52 Биопсийная диагностика патологии почечного трансплантата : учебно-методическое пособие / Т. А. Летковская, М. В. Дмитриева, В. В. Савош. – Минск : БГМУ, 2025. – 20 с.

ISBN 978-985-21-1866-8.

Рассматриваются морфологические критерии диагностики различных вариантов реакций отторжения трансплантата почки, а также вопросы их дифференциальной диагностики с возвратными и de novo возникшими заболеваниями почек.

Предназначено для повышения квалификации врачей-патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов, врачей-терапевтов, врачей-нефрологов, врачей-трансплантологов, врачей-урологов, врачей-хирургов, врачей общей практики.

УДК 616.61-089.843-076(075.9)
ББК 54.547я78

Учебное издание

Летковская Татьяна Анатольевна
Дмитриева Маргарита Владимировна
Савош Виктория Викторовна

БИОПСИЙНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. А. Летковская
Редактор А. В. Лесив
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 02.05.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,92. Тираж 50 экз. Заказ 322.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1866-8

© Летковская Т. А., Дмитриева М. В.,
Савош В. В., 2025
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки как метод лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности в последние несколько десятилетий приобретает ведущее значение в мире и позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов. Первая операция пересадки почки в Республике Беларусь была выполнена профессором, академиком НАН Беларуси Н. Е. Савченко в сентябре 1970 г. С тех пор в нашей стране, как и в мире в целом, значительно выросло количество трансплантаций почки. В течение прошедшего десятилетия в Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии на базе Республиканского центра нефрологии и почечно-заместительной терапии выполнено около 2000 трансплантаций почки, также функционируют центры трансплантации почки в Брестской, Гомельской, Гродненской, Витебской и Могилевской областях, где на сегодня выполняется до 40 % всех операций по пересадке почки в нашей республике. Если сравнить с данными зарубежных авторов, Японское сообщество клинических трансплантаций почки продемонстрировало рост количества пересадок с 994 в 2005 г. до 1661 в 2015 г., 10-летняя выживаемость аллографта увеличилась с 80,2 до 93,8 % соответственно (А. Katsuma, 2017).

Среди причин потери трансплантированной почки главной является хроническое отторжение (47 %), которое в 6,2 % развивается после острого, в то время как возврат основного заболевания наблюдается лишь в 1,8 % случаев. Эти данные свидетельствуют о том, что диагностика и лечение патологии почечного аллографта остаются наиболее важными для пациентов. Частота острого отторжения (гуморального и клеточного) к концу первого года после трансплантации в настоящее время составляет до 8,5 %, что во многом обусловлено применением оптимальных схем иммуносупрессии (О. В. Калачик, О. О. Руммо, 2022).

Реакции отторжения трансплантата почки детерминированы двумя механизмами иммунного ответа (Т-клеточным и антитело-опосредованным (син. «гуморальное»)) и отражают степень генетического несоответствия между антигенами донора и реципиента. Патогистологическая диагностика заболеваний почечного аллографта основывается на критериях классификации Vanff, которая впервые была представлена в 1991 г. и до настоящего времени совершенствуется и пересматривается каждые 2 года.

Золотым стандартом диагностики заболеваний почечного аллографта является гистопатологическая оценка ткани трансплантата, полученного путем чрескожной пункционной биопсии органа. Биопсии почечного трансплантата подразделяются на протокольные, которые выполняются в определенные сроки после пересадки почки, и те, которые выполняются по показаниям и связаны с дисфункцией трансплантата, когда этиология не может

быть точно определена клиническими или неинвазивными методами. Оценка биоптата почечного трансплантата способствует установлению диагноза, позволяет определить степень выраженности патологического процесса, а также высказаться об эффективности проведенного лечения и прогнозе заболевания. Применение обычных гистологических методов исследования трансплантированных органов наряду с гистохимическими, иммуногистохимическими, электронно-микроскопическими и морфометрическими методами позволит значительно расширить диагностические возможности патоморфологии в направлении углубления научных знаний об этиологии, патогенезе и морфогенезе различных видов развивающихся осложнений.

МЕТОДИКИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ, ГИСТОХИМИЧЕСКОЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ОКРАСКИ ТКАНИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Для приготовления гистологических препаратов нефробиоптаты дегидратируют в батарее спиртов восходящей концентрации с использованием тканевого процессора, закладывают в парафин с сохранением ориентации с использованием заливочного центра. Правильную ориентацию биоптата можно соблюсти при использовании заливочного центра с холодной точкой. Из блоков изготавливают гистологические срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивают гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, по Массону, серебрением по Джонсу и закладывают в канадский бальзам или аналогичную среду, покрывают покровным стеклом.

Проведение иммуногистохимического окрашивания требует предварительной отработки методики с подбором оптимального режима демаскировки, разведения первичных и вторичных антител, экспозиции хромогена. Полученные из парафиновых блоков срезы помещают на силанизированные стекла, депарафинируют в ксилоле, регидратируют в серии спиртов нисходящей концентрации, промывают в дистиллированной воде. Для демаскировки антигенов помещенные в буфер срезы нагревают в микропроцессор-контролируемой барокамере Pascal (Dako, Дания). С целью устранения фонового окрашивания препараты помещают в раствор протеиназы К в течение 5 мин при комнатной температуре. Для блокировки эндогенной пероксидазы срезы выдерживают в 3%-ном растворе перекиси водорода в течение 30 мин. Для предотвращения неспецифического связывания антител препараты 30 мин обрабатывают 1%-ным раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию срезов с первичным антителом проводят при температуре 4 °С; время экспозиции и оптимальное разведение должны быть подобраны для каждого антитела в условиях конкретной лаборатории (табл.).

Для визуализации могут применяться полимерные визуализирующие системы (например, EnVision (Dako, Дания) и/или UnoUve (DBS, США)). Длительность инкубации в диаминобензидине устанавливается для каждого антитела индивидуально до появления коричневого окрашивания под микроскопом. Срезы контрокрашиваются гематоксилином Майера и заключаются под покрывное стекло с помощью монтирующей среды.

Таблица

Реактивы, использованные для проведения иммуногистохимического окрашивания в материале нефробиопсий (представлены справочно)

Первичное антитело	Происхождение антител	Разведение	Время экспозиции хромогена
IgA	Моноклональные мышинные	1 : 1000	3 мин
IgM	Моноклональные мышинные	1 : 2000	40 с
IgG	Моноклональные мышинные	1 : 1000	3 мин
C1q компонент комплемента	Поликлональные кроличьи	1 : 20000	1 мин
Тромбоцитарный фактор роста-BB (PDGF-BB)	Моноклональные мышинные	1 : 200	40 с
Липоколин-2 (NGAL)	Поликлональные мышинные	1 : 100	1 мин
Сосудистый фактор роста (VEGF)	Моноклональные мышинные	1 : 200	3 мин

ВОПРОСЫ АДЕКВАТНОСТИ НЕФРОБИОПТАТА

Хорошо известно, что многие изменения как в ткани почки, так и в печеночном трансплантате развиваются очагово (фокально), т. е. различные компартменты почечной ткани лишь частично вовлекаются в патологический процесс. В связи с этим для установления диагноза необходимо достаточное количество ткани в биоптате, что является необходимой предпосылкой для определения цифрового кода. Оценка адекватности гистологического препарата основывается на критериях Banff-1997 классификации и стандартах в отношении минимального количества гистологических срезов.

Количественные показатели адекватности гистологического препарата:

- 1) клубочков или артерии не имеется — неудовлетворительный;
- 2) 1–9 клубочков вместе с артерией — пограничный;

3) 10 и более клубочков, по крайней мере, с двумя артериями — адекватный;
Минимальное количество гистологических срезов — 7 препаратов (3 — окрашенных гематоксилином и эозином, 3 — окрашенных PAS-красителем или серебром, 1 — окрашенный трихромом по Массону).

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ОЦЕНИВАЕМЫЕ В ТКАНИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

По Banff-классификации оценивается присутствие и степень гистопатологических изменений в различных компартментах ткани почечного трансплантата с использованием цифровых кодов. Далее будут рассмотрены критерии диагностики различных показателей в соответствии с Banff-классификацией 2018 г.

Основными критериями, характеризующими клеточное отторжение, являются тубулит («t») и интерстициальное воспаление («i»). Тубулит — присутствие мононуклеарных клеток в базолатеральном аспекте почечного канальцевого эпителия. Это определение отражено в Banff 1997 г. Тубулит должен присутствовать как минимум в 2 фокусах.

По классификации Banff 2017 г. тубулит оценивается в атрофичных канальцах.

Количественные критерии оценки тубулита («t»):

- t0 — нет мононуклеарных клеток в канальцах;
- t1 — фокусы, содержащие от 1 до 4 клеток/поперечный срез канальца или на 10 клеток канальцев;
- t2 — фокусы, содержащие от 5 до 10 клеток/поперечный срез канальца (рис. 1);
- t3 — фокусы, содержащие > 10 клеток/поперечный срез канальца, или присутствие, по крайней мере, двух областей деструкции базальной мембраны, которые сопровождаются наличием где-либо в пределах биоптата изменений, отнесенных к категориям i2/i3, и тубулита категории t2.

Критерий «i» описывает степень воспаления в несклерозированных участках коркового вещества. С учетом изменений, внесенных в классификации 2007 г., не учитывается воспаление в склерозированных участках и субадвентициальных зонах вокруг крупных вен и лимфатических сосудов. Следует обращать внимание на присутствие в инфильтрате эозинофилов, нейтрофилов и плазматических клеток и отмечать это при их присутствии в количестве более чем 5–10 %.

Количественные критерии оценки интерстициального воспаления («i»):

- i0 — нет воспаления или инфильтрат занимает < 10 % несклерозированной кортикальной паренхимы;

- i1 — воспаление занимает от 10 до 25 % несклерозированной паренхимы коркового вещества (рис. 2);
- i2 — воспаление занимает от 26 до 50 % несклерозированной паренхимы коры;
- i3 — воспаление занимает более 50 % несклерозированной кортикальной паренхимы.

Если определяется заметное количество эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов или плазматических клеток, то в заключении следует отметить наличие и количество этих клеток.

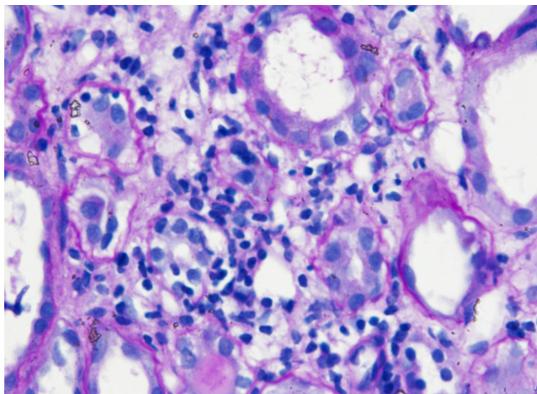


Рис. 1. Умеренный тубулит (от 4 до 10 клеток), интерстициальное воспаление. Окрашено реактивом Шиффа, $\times 400$

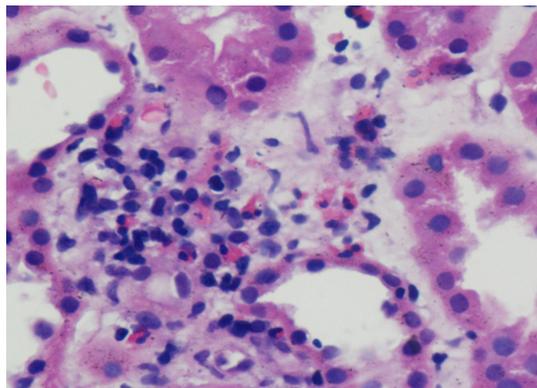


Рис. 2. Инfiltrат, богатый плазматическими клетками. Окрашено гематоксилин-эозином, $\times 400$

Гломерулит представляет собой форму микроваскулярного воспаления и является признаком активности и антитело-опосредованного (АТ-опосредованного) взаимодействия с тканью при гуморальном отторжении. Этот признак можно также наблюдать при возврате или de novo гломеруло-нефрите, который должен быть исключен при иммуногистохимическом исследовании и электронной микроскопии.

Количественные критерии оценки гломерулита («g»):

- g0 — нет воспаления (гломерулита);
- g1 — сегментарный или глобальный гломерулит определяется меньше чем в 25 % клубочков;
- g2 — сегментарный или глобальный гломерулит определяется в 25–75 % клубочков;
- g3 — сегментарный или глобальный гломерулит определяется более чем в 75 % клубочков.

Количественные критерии для оценки гиалинового утолщения артериол («ah»):

- ah0 — нет PAS-позитивного гиалинового утолщения;
- ah1 (слабовыраженное) — умеренно выраженное PAS-позитивное гиалиновое утолщение, по крайней мере, одной артериолы;
- ah2 (умеренно выраженное) — значительно выраженное PAS-позитивное гиалиновое утолщение более чем одной артериолы;
- ah3 — значительно выраженное PAS-позитивное гиалиновое утолщение многих артериол.

В заключении следует отметить наличие артериолита («ah»).

Количественные критерии оценки интимального артериита («v»):

- v0 — нет артериита;
- v1 (слабовыраженный) — умеренно выраженный артериит, по крайней мере, в одном поперечном срезе артериолы;
- v2 — значительно выраженный артериит интимы с вовлечением как минимум 25 % просвета, по крайней мере, в одном поперечном срезе артериолы;
- v3 — артериальные фибриноидный некроз артерии и/или трансмуральный артериит с некрозом гладкомышечных клеток средней оболочки.

В заключении следует отметить количество присутствующих и измененных артерий, а также наличие инфарктов и/или интерстициальных геморрагий.

Количественные критерии для оценки хронической гломерулопатии («cg»):

- cg0 — нет гломерулопатии, двойные контуры в 10 % периферических капиллярных петель;
- cg1 — утолщение базальной мембраны с двойными контурами, определяющимися вплоть до 25 % периферических капиллярных петель в несклерозированных клубочках;

– cg2 — большая степень выраженности приведенных выше изменений, определяющихся в 26–50 % периферических капиллярных петель в несклерозированных клубочках;

– cg3 — резко выраженные изменения, характерные для классической трансплантационной гломерулопатии, с наличием двойных контуров, определяющихся более чем в 50 % периферических капиллярных петель в несклерозированных клубочках.

В заключении следует отметить количество клубочков и склерозированных клубочков.

Количественные критерии для оценки интерстициального фиброза («сi»):

– ci0 — интерстициальный фиброз ткани, занимающий вплоть до 5 % коркового вещества;

– ci1 — слабовыраженный фиброз ткани, занимающий от 6 до 25 % коркового вещества;

– ci2 — умеренно выраженный фиброз ткани, занимающий от 26 до 50 % коркового вещества;

– ci3 — умеренно выраженный фиброз ткани, занимающий более 50 % коркового вещества.

Количественные критерии атрофии канальцев («ct»):

– ct0 — нет атрофии канальцев;

– ct1 — атрофия канальцев, захватывающая вплоть до 25 % площади, занимаемой корковыми канальцами;

– ct2 — атрофия канальцев, захватывающая от 26 до 50 % площади, занимаемой корковыми канальцами;

– ct3 — атрофия канальцев, захватывающая более 50 % площади, занимаемой корковыми канальцами.

Количественные критерии для оценки фиброзного утолщения интимы («cv»):

– cv0 — нет хронических изменений сосудов;

– cv1 — сужение сосудов вплоть до 25 % площади их просвета за счет фиброзного утолщения интимы артерии с возможным нарушением непрерывности внутренней эластической мембраны или наличием пенистых клеток или единичных мононуклеарных клеток (следует дифференцировать с изменениями, характерными для хронического отторжения (разрывы эластической мембраны, клетки воспаления при наличии фиброза));

– cv2 — большая степень выраженности приведенных выше изменений, сопровождающаяся сужением площади просвета сосудов на 26–50 %;

– cv3 — резко выраженные изменения сосудов с сужением площади их просвета более чем на 50 %.

Количественные критерии для оценки увеличения мезангиального матрикса («mm»):

– mm0 — нет увеличения мезангиального матрикса;

- mm1 — поражено до 25 % несклерозированных клубочков (как минимум умеренное увеличение матрикса);
- mm2 — поражено 25–50 % несклерозированных клубочков (как минимум умеренное увеличение матрикса);
- mm3 — поражено более 50 % несклерозированных клубочков (как минимум умеренное увеличение матрикса).

Порог определения умеренно выраженного «mm» — это расширенное мезангиальное пространство между прилежащими капиллярами. Если ширина этого пространства превосходит 2 мезангиальные клетки в среднем как минимум в 2 гломерулярных дольках, то «mm» увеличен умеренно.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА (BANFF, 2018–2019)

Для формулировки гистопатологического диагноза почечного аллогraftа требуется дальнейший анализ оцененных морфологических критериев, группировка которых позволяет их отнести к той или иной категории. Banff-классификация патологии пересаженной почки включает 6 категорий:

- **категория I** — нормальная картина при биопсии или неспецифические изменения;
- **категория II** — АТ-опосредованное отторжение;
- **категория III** — пограничные изменения (подозрение на клеточное отторжение);
- **категория IV** — Т-клеточное отторжение;
- **категория V** — хроническая нефропатия аллотрансплантата;
- **категория VI** — иные состояния (изменения, не связанные с отторжением, например, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, неспецифические изменения, острый канальцевый некроз и т. п.).

Banff-классификация представлена следующим образом:

1. Т-клеточное отторжение:

- а) пограничные признаки (легкая форма тубулита без признаков интимартериита (не соответствует критериям BANFF IA));
- б) острое, опосредованное Т-клетками отторжение:
 - Banff IA — значительная интерстициальная инфильтрация (> 25 % паренхимы), умеренный тубулит;
 - Banff IB — значительная интерстициальная инфильтрация (> 25 % паренхимы), тяжелый тубулит;
 - Banff IIА — значительная интерстициальная инфильтрация (> 25 % паренхимы), от легкого до умеренного артериита интимы (васкулярная реакция — v1);

– Banff IIВ — тяжелая степень интимного артериита (> 25 % просвета), (васкулярная реакция — v2);

– Banff III — трансмуральный артериит или фибриноидные изменения и некроз средней мускулярной стенки + сопровождающееся лимфоцитарное воспаление (васкулярная реакция — v3);

в) хроническое, опосредованное Т-клетками отторжение: фиброз интимы + мононуклеарная инфильтрация, неointима.

2. АТ-опосредованное отторжение:

а) острое АТ-опосредованное отторжение:

– тип 1 — острый тубулярный некроз, С4d-позитивность, минимальная инфильтрация;

– тип 2 — капиллярная маргинация и/или тромбоз, С4d-позитивность;

– тип 3 — артериит v3, С4d-позитивность;

б) хроническое АТ-опосредованное отторжение: двойной контур гломерул и/или интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия, и/или утолщение интимы артерий, и/или многорядность перитубулярных, капиллярных базальных мембран, С4d-позитивность.

В дополнение к описанным критериям Banff-2018 в 2019 г. были уточнены критерии Т-клеточного и АТ-опосредованного отторжения, обсуждались вопросы гармонизации гистопатологического диагноза и последующей терапевтической стратегии.

Отчет о просмотре биопсийных срезов рекомендуется писать в описательной повествовательной форме с цифрами-кодами (Banff-1997) в скобках. Классификацию какой-либо категории делают вначале на основании только патогистологических изменений, и только потом вторым шагом интегрируют клинические данные. При необходимости может быть использована более чем одна диагностическая категория.

Гломерулярная и сосудистая патология помогает определить тип хронической нефропатии. Вновь возникшее фиброзное утолщение интимы артерий позволяет предположить наличие хронического отторжения.

Т-клеточное отторжение почечного аллографта является одним из важных факторов, ассоциированных с дисфункцией пересаженного органа и включает два варианта: острое и хроническое.

Острое отторжение по критериям Banff-классификации характеризуется активным воспалением неатрофичных канальцев, интерстиция и сосудов. Оно наблюдается у 10–12 % трансплантированных пациентов, преимущественно в первые несколько дней-месяцев после трансплантации; клинические проявления зачастую стерты при иммуносупрессии.

В зависимости от локализации и степени выраженности воспалительных изменений выделяют следующие типы острого клеточного отторжения:

– тип IA — значительное интерстициальное воспаление (i2 or i3) и фокусы умеренного тубулиты (t2);

– тип IB — значительное интерстициальное воспаление (i_2 or i_3) и фокусы выраженного тубулиты (t_3);

– тип ПА — слабое васкулярное отторжение, интимальный артериит (эндотелиалит) от слабого до умеренного с вовлечением до 25 % окружности просвета (v_1);

– тип ПВ — умеренное васкулярное отторжение, тяжелый интимальный артериит с вовлечением более 25 % окружности просвета (v_2);

– тип III — тяжелое васкулярное отторжение, трансмуральный артериит и/или артериальные фибриноидные изменения и некроз (v_3).

Типы II и III часто могут быть компонентом АТ-опосредованного отторжения.

В классификации Banff 2017 г. было впервые предложено использование термина «*хроническое активное Т-клеточное отторжение*», который включает тубулоинтерстициальное воспаление более 2-й степени тяжести в атрофичных канальцах и интерстициальном фиброзе ($i > 2$, $t > 2$), а также в неатрофичных тубулах и интерстиции. Однако входящие в данную категорию изменения в ряде случаев могут наблюдаться и при другой патологии (ВК-вирусная нефропатия, АТ-опосредованно отторжение и др.), поэтому диагноз хронического активного Т-клеточного отторжения является диагнозом исключения. В эту категорию также включены васкулярные изменения, характеризующие активный (интимальное воспаление) и хронический (склерозирующая трансплантационная артериопатия: аккумуляция коллагена I и III типов, разрушение эластических волокон, наличие миофибробластов и ксантомных клеток) компоненты.

В свою очередь хроническое активное Т-клеточное отторжение подразделяется на следующие градации:

– градация IA — умеренный тубулит и как минимум умеренное общее кортикальное воспаление и умеренное воспаление в склерозированных участках коркового слоя (t_2 , $t_i \geq 2$ и $i\text{IFTA} \geq 2$);

– градация IB — тяжелый тубулит и как минимум умеренное общее кортикальное воспаление и умеренное воспаление в склерозированных участках коркового слоя (t_3 , $t_i \geq 2$ и $i\text{IFTA} \geq 2$);

– градация II — артериальный интимальный фиброз с мононуклеарной клеточной инфильтрацией и формированием неointимы (cv_1 , cv_2 или cv_3).

В рамках Т-клеточного отторжения также выделяют *пограничное повреждение* (подозрение на Т-клеточное отторжение — категория III). Подходы к определению этой категории были пересмотрены в ряде классификаций Banff (2001, 2007, 2017, 2019 гг.) и на сегодня включают довольно гетерогенные диагностические группы, обозначающие возможное Т-клеточное отторжение. Данная категория используется, когда отсутствуют признаки интимального артериита, но имеются фокусы тубулиты (t_1 , t_2

или t3) (рис. 3) в сочетании со слабым интерстициальным воспалением (i1) либо слабый тубулит (t1) с умеренно тяжелым интерстициальным воспалением (i2 или i3).

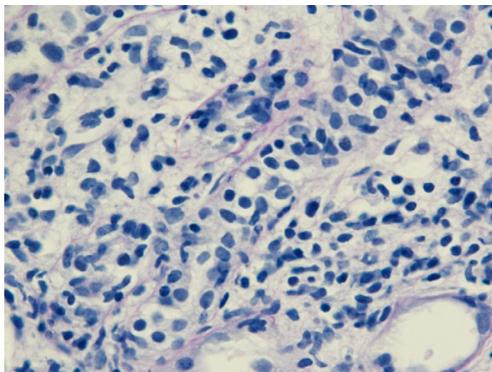


Рис. 3. Выраженный тубулит (более 10 клеток) при Т-клеточном отторжении IV. Окрашено гематоксилин-эозином, $\times 400$

Диагноз АТ-опосредованного (гуморального) отторжения требует присутствия морфологических, иммуногистологических и серологических маркеров. Морфологические признаки активного и хронического гуморального отторжения довольно специфичны, однако активное повреждение может наблюдаться в составе хронического активного. Иммуногистологические и серологические маркеры одинаковы для активного и хронического гуморального отторжения.

Сверхострая реакция отторжения развивается за счет предрасполагающих антител, обычно характеризуется полиморфноядерными скоплениями в гломерулярных и перитубулярных капиллярах через 1 ч после трансплантации с последующим развитием эндотелиального повреждения и капиллярного тромбоза.

АТ-опосредованное отторжение в современной классификации (Banff-2017) подразделяется на два типа: острое (активное) и хроническое (неактивное и активное).

Диагноз активного (острого) АТ-опосредованного отторжения должен быть подтвержден наличием всех 3 критериев:

а) критерий 1 — гистологические признаки острого тканевого повреждения, включая один из них или более:

- микроваскулярное воспаление — $g > 0$ и/или $ptc > 0$;
- интимальный или трансмуральный артериит ($v > 0$);
- острая тромботическая микроангиопатия при отсутствии других причин;

– острое канальцевое повреждение при отсутствии любых других видимых причин;

б) критерий 2 — признаки текущего/недавнего взаимодействия антигена с эндотелием, включая один из них или более:

– линейное C4d-окрашивание в перитубулярных капиллярах;

– умеренное микроваскулярное воспаление ($[g + ptc] \geq 2$) при отсутствии возвратного или *de novo* гломерулонефрита, а также в присутствии острого Т-клеточного отторжения или инфекции (только $ptc \geq 2$ недостаточно, должно быть $g \geq 1$);

– повышенная экспрессия генов-транскрипторов/классификаторов, ассоциированных с АТ-опосредованным отторжением;

в) критерий 3 — серологические признаки донор-специфических антител к HLA или другим антигенам.

Гистологические признаки хронического АТ-опосредованного отторжения включают следующие 3 типа:

1. Тип трансплантационной гломерулопатии.

2. Тип тяжелого расслоения базальных мембран перитубулярных капилляров.

3. Тип вновь развившегося артериального интимального фиброза (рис. 4).

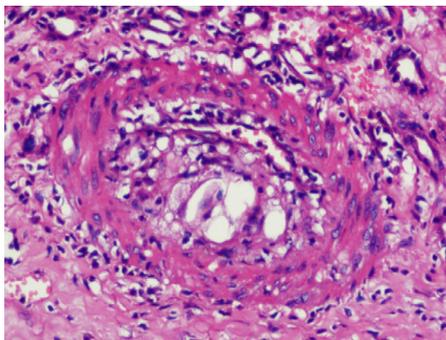


Рис. 4. Интимальный артериит циркулярный, v2. Окрашено гематоксилин-эозином, $\times 200$

Диагноз хронического активного АТ-опосредованного отторжения требует наличия всех 3 критериев:

1. Морфологические признаки хронического тканевого повреждения, включая один или более из перечисленных:

а) трансплантационная гломерулопатия ($cg > 0$) без признаков хронической тромботической микроангиопатии или хронического гломерулонефрита, включая изменения, выявляемые при электронной микроскопии ($cg1a$);

б) признаки тяжелой ламинации базальных мембран перитубулярных капилляров (ptcml);

в) вновь возникший артериальный интимальный фиброз при исключении других причин (сг) (рис. 5).

2. Критерий 2 для активного АТ-опосредованного отторжения.

3. Серологические признаки, аналогичные критерию 3 активного АТ-опосредованного отторжения, включая строгие рекомендации теста донор-специфических антител, если критерии 1 и 2 присутствуют.

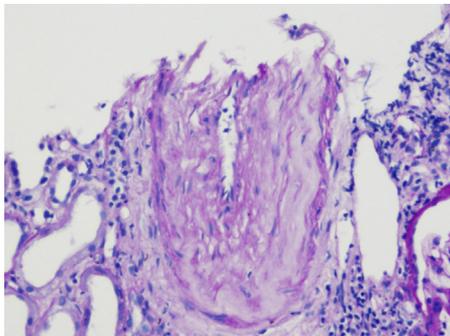


Рис. 5. Хроническая трансплантационная васкулопатия. Окрашено реактивом Шиффа, $\times 200$

Характерными признаками неактивного хронического АТ-отторжения являются:

1) трансплантационная гломерулопатия (сг > 0 и/или ptcml 1) (рис. 6);

2) отсутствие критерия 2 для острого АТ-отторжения (C4d- отрицательный, отсутствие микроваскулярного воспаления);

3) ранее задокументированный диагноз активного или хронического активного АТ-отторжения и/или донор-специфических антител.

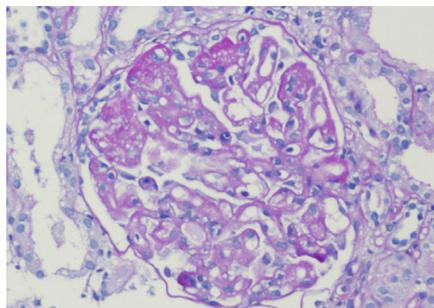


Рис. 6. Хроническая трансплантационная гломерулопатия. Окрашено реактивом Шиффа, $\times 400$

Исследование ткани почки при иммуногистохимическом окрашивании С4d рассматривается как один из критериев эндотелиальной активации, вызванной взаимодействием с донор-специфическими антителами. Однако в ряде случаев наблюдается С4d-позитивность без признаков отторжения, что выделяется в отдельную группу при отсутствии следующих признаков:

1. Отсутствие критерия 1 для острого АТ-опосредованного отторжения.
2. Отсутствие молекулярных признаков АТ-опосредованного отторжения.
3. Отсутствие острого или хронического активного Т-клеточного отторжения или пограничных изменений.

Категория V характеризует хроническую нефропатию аллотрансплантата, в зависимости от выраженности которой выделяют 3 градации:

– градация I (слабая) — слабовыраженная хроническая ишемическая или трансплантационная гломерулопатия, слабовыраженные интерстициальный фиброз и атрофия канальцев;

– градация II (умеренная) — умеренно выраженная хроническая ишемическая или трансплантационная гломерулопатия, умеренно выраженные интерстициальный фиброз и атрофия канальцев;

– градация III (выраженная) — значительно выраженная хроническая ишемическая или трансплантационная гломерулопатия, значительно выраженные интерстициальный фиброз, атрофия и исчезновение канальцев.

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Вирусное поражение почечного трансплантата является второй по значимости причиной после отторжения, приводящей к дисфункции пересаженного органа. Оба заболевания ассоциированы друг с другом, но находятся на противоположных краях иммунной шкалы у реципиентов почечного трансплантата, что требует виртуозного балансирования при назначении лечения. Наиболее важную роль в развитии вирусной нефропатии занимают поражения полиомавирусом (ВК) и цитомегаловирусом (СМV). Биопсийное исследование аллогraftа рекомендуется пациентам с высоким уровнем вируса ВК (> 4 копий/мл) вне зависимости от уровня креатинина сыворотки крови. Гистологические изменения при ВК-вирусной нефропатии (PVN) характеризуются тубулярной атрофией и фиброзом интерстиция с воспалительным лимфоцитарным инфильтратом, что может быть ошибочно принято за острое или хроническое Т-клеточное отторжение. Адекватный образец почечного аллогraftа должен содержать 2 столбика ткани с наличием в них коркового и мозгового вещества.

Вирусная репликация в эпителиальных клетках индуцирует различные ядерные изменения:

- 1) аморфные стекловидно-матовые тельца-включения;
- 2) центральные нерегулярные тельца-включения, окруженные гало;
- 3) нежно гранулярное повреждение ядра;
- 4) везикулярные ядерные изменения. Иммуногистохимически диагноз

подтверждается положительной ядерной экспрессией SV-40.

Был изучен прогностический потенциал биопсийных изменений при ВК-вирусной нефропатии. В зависимости от распространенности интерстициального фиброза (сi) и степени поражения тубулярного эпителия (уровня полиомавирусной нагрузки — pvl) выделены 3 класса полиомавирусной нефропатии:

– PVN класса 1 — диагностируется при pvl 1 (наличие как минимум одной эпителиальной клетки с вирусными включениями при световой микроскопии или иммуногистохимии с внутриядерной экспрессией SV-40 менее чем в 1 % канальцев) и сi0–1 (рис. 7, 8);

– PVN класса 2 — диагностируется при следующих комбинациях признаков: pvl 1 и сi 2–3 или pvl 2 и сi0–3, или pvl 3 и сi0–1 (pvl 2 — при вовлечении 1–10 %; pvl 3 — ≥ 10 %);

– PVN класса 3 — диагностируется при pvl 3 и сi2–3.

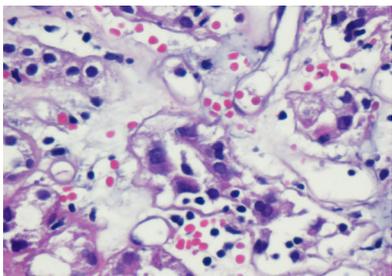


Рис. 7. Внутриядерные вирусные включения в эпителии канальцев. Окрашено реактивом Шиффа, $\times 400$

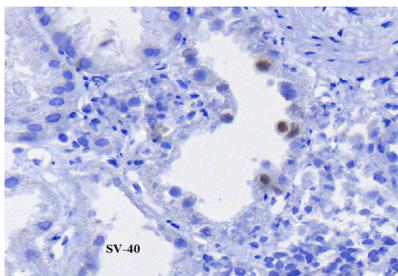


Рис. 8. Ядерная экспрессия маркера полиомавирусной инфекции SV-40. Окрашено реактивом Шиффа, $\times 200$

Ингибиторы кальциневрина являются основной группой медикаментов иммуносупрессии у пациентов с пересаженной почкой. Однако эти препараты могут вызвать токсическое поражение почечной ткани. Гистологические признаки поражения клубочков, артериол и тубулоинтерстиция могут быть разделены на 2 основные группы, характеризующие острую и хроническую токсичность.

Острая токсичность ингибиторов кальциневрина идентифицируется при выявлении тромботической микроангиопатии (фибриновые микротромбы, набухание эндотелиальных клеток), вазоконстрикции афферентных артериол

(набухание и баллонная дегенерация гладкомышечных клеток) и изометрической вакуолизации тубулярного эпителия (мелкие вакуоли в эпителиоцитах нормального размера).

Хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина включает гломерулосклероз с утолщением и удвоением гломерулярной базальной мембраны, гиалиновое утолщение стенки артериол и интерстициальный фиброз/тубулярную атрофию.

Возвратные заболевания в трансплантате почки являются повторным развитием того почечного заболевания, которое привело к потере функции нативных почек. Возвратные заболевания включают гетерогенную группу преимущественно гломерулярных болезней, реже — тубулоинтерстициальных или васкулярных. В почечном трансплантате повторно могут развиваться первичные болезни почек (IgA-нефропатия, мембранозный гломеруло-нефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз и др.), а также вторичные при системной аутоиммунной патологии, метаболические и инфекционные заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Seshan, S. V.* Recurrent Glomerular Diseases in Renal Transplantation with Focus on Role of Electron Microscopy / S. V. Seshan, S. P. Salvatore // *Glomerular Dis.* – 2021. – Vol. 1. – P. 205–236. – DOI: 10.1159/000517259.
2. *The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection* / A. Loupy [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2020. – Vol. 20, № 9. – P. 2318–2331. – DOI: 10.1111/ajt.15898.
3. *The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection* / B. J. Nankivell [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2019. – Vol. 19. – P. 1452–1463. – DOI: 10.1111/ajt.15197.
4. *Jeong, H. J.* Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond / H. J. Jeong // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 17–31. – DOI: 10.23876/j.krcp.20.003.
5. *Loupy, A.* Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics / A. Loupy, M. Mengel, M. Haas // *Kidney International.* – 2022. – Vol. 101, № 4. – P. 678–691. – DOI: 10.1016/j.kint.2021.11.028.
6. *Deep learning-based classification of kidney transplant pathology: a retrospective, multicentre, proof-of-concept study* / J. Kers [et al.] // *Lancet Digit Health.* – 2022. – Vol. 4, № 1. – P. e18–e26. – DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00211-9.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Методики гистологической, гистохимической и иммуногистохимической окраски ткани почечного трансплантата.....	4
Вопросы адекватности нефробиоптата.....	5
Основные изменения, оцениваемые в ткани почечного трансплантата.....	6
Диагностические категории почечного аллотрансплантата (Banff, 2018–2019)	10
Другие причины нарушения функции трансплантата.....	16
Список использованной литературы.....	19