

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Никоненко А. С., Траилин А. В., Никоненко Т. Н., Остапенко Т. И., Поляков Н. Н.
Запорожская медицинская академия последипломного образования

В обзоре авторы на основании собственного опыта и литературных данных аргументируют необходимость тщательной оценки состояния почечного аллотрансплантата на всех стадиях его жизни. При этом делается акцент на необходимости комплексного подхода к диагностике с применением неинвазивных и инвазивных методов, что будет способствовать продлению срока функционирования почечного аллотрансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, предсуществующая патология донорской почки, морфологическая диагностика, неинвазивные методы, ранняя и поздняя дисфункция.

Отдаленные результаты трансплантации почки практически не изменились за последние 20 лет, несмотря на значительный прогресс в улучшении кратковременного выживания почечного аллотрансплантата (ПАТ), достигнутый благодаря внедрению более эффективных методов иммуносупрессии. [21]. Причиной этого является хроническое кумулятивное воздействие повреждающих факторов иммунной и неиммунной природы, что ведет к склерозу ПАТ [4, 12, 14] и снижению массы действующих нефронов. Вследствие многообразия повреждающих факторов и их возможных комбинаций, дифференциальная диагностика причины дисфункции ПАТ трудна, особенно в поздние сроки после трансплантации. В этой связи профилактика и ранняя диагностика поражений ПАТ приобретают первостепенное значение. Одним из подходов к решению этих задач является мониторинг состояния ПАТ с применением инвазивных и неинвазивных методов исследования.

Претрансплантационный этап

Общепринятым методом определения пригодности почки для трансплантации является визуальная оценка трансплантата. Однако некоторые структурные изменения в донорской почке не имеют макроскопических проявлений, и могут быть диагностированы только при микроскопическом исследовании. Поэтому обязательным элементом морфологического мониторинга являются преимплантационные биопсии, которые позволяют оценить состояние донорских почек, и, в случае их пригодности для трансплантации, становятся «биопсией сравнения» для последующих исследований [1, 5, 7, 8, 10].

При заборе почек у донора с небующим сердцем часто наблюдаются выраженные ишемические повреждения (ИП). При сочетании ИП с признаками предсуществующей патологии в донорских почках, они не рекомендуются для трансплантации [8]. В Запорожском центре

трансплантации в последние годы большинство почек для пересадки были получены от доноров с бьющимся сердцем, характеризующихся меньшей степенью ИП. Тем не менее, не ИП, а, в основном, предсуществующая патология, оказывает влияние на результаты трансплантации [9].

В нашем трансплантационном центре в рамках программы морфологического мониторинга исследуются биоптаты ПАТ, полученные на донорском и интраоперационном этапах. Это позволяет оценить пригодность почки для трансплантации, а в посттрансплантационном периоде помогает своевременно распознать предсуществующие, возвратные и *de novo* поражения ПАТ [1, 8, 9]. Целью интраоперационных биопсий является оценка степени ишемически-реперфузионного повреждения ПАТ. Кроме того, полученные данные имеют и прогностическое значение.

Начальная функция ПАТ в раннем послеоперационном периоде может значительно варьировать: от немедленной (НФА) до отсроченной (ОФА). В группу ОФА мы относим пациентов, которым проводилась хотя бы одна процедура диализа в первую неделю после трансплантации; в группу с замедленной функцией ПАТ (ЗФА) — пациентов, у которых уровень креатинина крови превышал 600 мкмоль/л на третий день после трансплантации и/или 300 мкмоль/л на седьмой день после трансплантации. Пациенты, у которых функция ПАТ не отвечает вышеуказанным критериям, относятся в группу с НФА.

Установлено, что предсуществующие изменения в донорских почках практически одинаковы у пациентов с ОФА и ЗФА без потребности в диализе (ЗФА без Д) и выражены в большей степени, чем у пациентов с НФА (табл. 1). Кроме того, выявлены морфологические предикторы развития ОФА и ЗФА [9].

Так, в результате анализа показано, что независимым предиктором риска развития ЗФА является клеточность клубочков ($OR=2,47, 1,23-4,97, p=0,010$). Гиперклеточность может иметь место

Таблиця 1

**Сравнительная оценка морфологических изменений
в донорских почках у реципиентов с НФА, ОФА и ЗФА без Д**

Оцениваемые параметры	НФА (n=55)	ЗФА	
		ЗФА без Д (n=7)	ОФА (n=13)
Тяжесть ИП до реперфузии	2,3±0,6	2,7±0,5	2,3±0,7
Тяжесть ИП после реперфузии	3,0±0,4	3,0±0,0	2,7±0,5
Степень интерстициального фиброза (ИФ)	1,1±0,5	1,8±0,5*	1,3±0,7
Степень атрофии канальцев (АК)	1,2±0,7	1,2±0,5	1,1±0,7
Степень утолщения базальных мембран клубочков (БМ)	1,8±0,9	1,8±0,8	2,6±1,2*
Степень увеличения мезангиального матрикса (ММ)	1,7±0,9	1,8±1,0	2,2±1,1
Клеточность клубочков	0,4±0,5	0,7±0,5	0,8±0,4*
Глобально склерозированные клубочки (%)	3,2	11,9§	6,3
Степень артериосклероза	0,9±1,0	2,8±1,3*	1,0±0,9
Степень артериологиалиноза	0,7±1,0	2,1±1,9	1,8±1,7*

Достоверность отличий по отношению к группе пациентов с НФА:

* — отличия достоверны с использованием U-критерия Манна-Уитни;

§ — отличия достоверны с использованием критерия χ^2

при воспалительном поражении донорских почек, о чем свидетельствует достоверная связь гиперклеточности с утолщением БМ ($R=0,56$, $p<0,001$) и увеличением ММ ($R=0,51$, $p<0,001$).

Гиперклеточность клубочков может также быть следствием ИП донорской почки, обусловленного длительным агональным периодом. Ранее мы показали присутствие в ПАТ на момент пересадки (рис. 1 а, 1 б) активированных CD45R0 + Т-лимфоцитов и CD68 + моноцитов [5, 6]. Таким образом, можно предположить, что пациенты, у которых отмечается значительная инфильтрация клубочков ПАТ лейкоцитами, имеют более высокий риск развития острого отторжения (ОРО) в ранний послеоперационный период и соответствующее нарушение начальной функции ПАТ. Установлено, что в некоторых случаях ОФА действительно ассоциируется с ОРО, поэтому отдельные центры для предотвращения ОФА используют анти-лимфоцитарную терапию [27]. Эти данные подтверждают необходимость прогнозирования риска нарушения начальной функции ПАТ и отбора пациентов, которые нуждаются в модулировании терапевтической тактики.

Достоверного независимого влияния ни одного из параметров на риск развития ОФА не было установлено, тогда как степень артериосклероза была выявлена в качестве независимого предиктора ЗФА без Д ($OR=2,80$, $1,12-7,04$, $p=0,025$). Эти данные согласуются с наблюдениями [28], в которых отмечено, что уровень креатинина сыворотки в ранние сроки после операции был выше у пациентов с признаками артериосклероза в донорских почках. Таким образом, наши данные свидетельствуют, что начальная функция ПАТ

зависит от исходного состояния донорской почки, что согласуется с данными других исследователей [18, 28].

Нами выработан критерий идентификации пациентов с ЗФА в раннем послеоперационном периоде: уровень креатинина крови $> 600 \mu\text{mol/l}$ на третий день после трансплантации и/или $> 300 \mu\text{mol/l}$ на седьмой день после трансплантации, и выявлены гистологические предикторы этого раннего осложнения: гиперклеточность клубочков и артериосклероз.

С целью снижения частоты нарушения функции ПАТ целесообразно непосредственно после изъятия органов (особенно от пожилых доноров) выполнять биопсийное исследование для оценки состояния органа и определения риска нарушения функции ПАТ. Минимизировать риск можно путем сокращения времени холодовой ишемии, подбора оптимальной пары донор-реципиент, применением противоишемической и антирадикальной защиты во время операции, отказом от нефротоксических агентов [16, 27].

Установлено, что почки у пациентов с ЗФА, вне зависимости от потребности в проведении диализа, изначально имеют сходные гистопатологические изменения. Это является одним из объяснений, почему нарушение начальной функции ПАТ, даже не требующее проведения диализа, повышает риск ранних и поздних посттрансплантационных осложнений [16, 27, 30]. Поэтому необходим тщательный мониторинг состояния пациентов с ЗФА (аналогично наблюдению за пациентами с ОФА). В случае выявления ЗФА, что может быть сделано уже на третий день после операции, терапевтическая тактика нуждается в коррекции [16, 20, 27].

Посттрансплантационный этап

В ранний период после операции необходим тщательный мониторинг состояния ПАТ путем оценки в динамике его азото- и водовыделительной функции и результатов общеклинических исследований, что помогает выделить пациентов с ОФА и ЗФА. Среди причин нарушения ранней функции ПАТ различают: 1) острый канальцевый некроз, 2) острое антитело-опосредованное отторжение (АОО), 3) кортикальный некроз/инфаркт; 4) эндотелиальное повреждение; 5) острую токсичность ингибиторов кальциневрина; 6) тромботическую микроангиопатию, 7) медикаментозный интерстициальный нефрит, 8) молниеносное возвратное заболевание, 9) предрасполагающую патологию [17]. Поэтому точный диагноз может быть выставлен только при проведении биопсийного исследования.

Согласно М. Pascual и соавт. [25], результаты биопсии, выполненной в первые 30 дней после трансплантации, требуют изменения врачебной тактики в 39% случаев, а в срок до одного года — у 56%

пациентов. Целесообразность ранних биопсий объясняется тем фактом, что после первого года морфолог чаще всего имеет дело с неспецифическими изменениями или сочетанием нескольких патологических процессов, что затрудняет диагностику.

Ранние неинвазивные показатели функции ПАТ имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение. В частности, при сравнении групп пациентов с разной длительностью функционирования ПАТ: до 1 года, до 2 лет, до 3 лет, до 4 лет и более 4 лет были выявлены достоверные отличия в сроке восстановления азотовыделительной функции (АВФ) после трансплантации ($p=0,046$), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 6 месяцев ($p=0,022$), концентрации креатинина в сыворотке в 6 месяцев ($p=0,0004$), точной протеинурии (СПУ) в 6 месяцев ($p=0,020$), проценте рефрактерных к терапии стероидами ОРО (табл. 2).

АВФ восстанавливалась быстрее у тех пациентов, аллотрансплантаты которых функционировали более 3 лет.

Таблица 2

Клинико-лабораторные данные и результаты гистологического исследования ПАТ

Оцениваемые параметры	Срок функционирования ПАТ				
	до 1 года	до 2 лет	до 3 лет	до 4 лет	Больше 4 лет
Степень интерстициального фиброза	1,5 (0-3)	2 (1-2,5)	1,75 (1-3)	1,5 (1-3)	2 (1-3)
% интерстициального фиброза	21,9 (0-38,8)	22,1 (16,6-45,8)	32,5 (16,0-42,1)	30,3 (15,8-34,3)	19,1 (11,3-2,4)
% гломерулосклероза	2,4 (0-10)	4,5 (0-21,6)	9,5 (2,9-36,7)*	10,1 (5,1-23,8)*	31,7 (1,0-7,5)*
Степень артериосклероза	3,5 (0-4)	3 (2-4)	3,5 (0-4)	3 (2-4)	4 (1,75-4)
Степень артериологиперплазии	1,5 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-4)	2 (0,5-3)	2,5 (0-3,25)
Количество совпадений по HLA	2 (1-4)	1,5 (1-2,5)	2,5 (1-3,5)	1,5 (1-2)	2 (1-2)
Кросс-матч (%)	5 (0-10)	0 (0-0)	0 (0-10)	0 (0-5)	0 (0-5)
День восстановления АВФ	20 (10-25)	21 (16-32)	25 (18-32)	12 (11-23)	10 (9-17)
Раннее ОРО (количество эпизодов на 1 пациента)	0,63	0,91	0,63	0,75	0,33
Позднее ОРО (количество эпизодов на 1 пациента)	0,25	0,09	0,13	0,25	0,11
% рефрактерных ОРО	50	30,8	16,7	10	11,1
% пациентов с инфекционными осложнениями	50	45,5	37,5	25	22,2
Возраст реципиента	38 (26-46)	37 (31-45)	30 (25-40)	32 (24-42)	41 (39-45)
Креатинин в 6 месяцев (мкмоль/л)	134 (109-140)	167 (97-240)	120 (57-172)	84 (60-125)*	102 (78-121)*
СПУ в 6 месяцев (мг)	89 (36-153)	198 (96-298)*	89 (52-150)	52 (39-65)	64 (38-65)
СКФ в 6 месяцев (мл/мин)	62 (46-86)	64 (52-77)	82 (67-89)	87 (74-91)*	87 (78-90)*

* — $p < 0,05$ по отношению к группе «до 1 года».



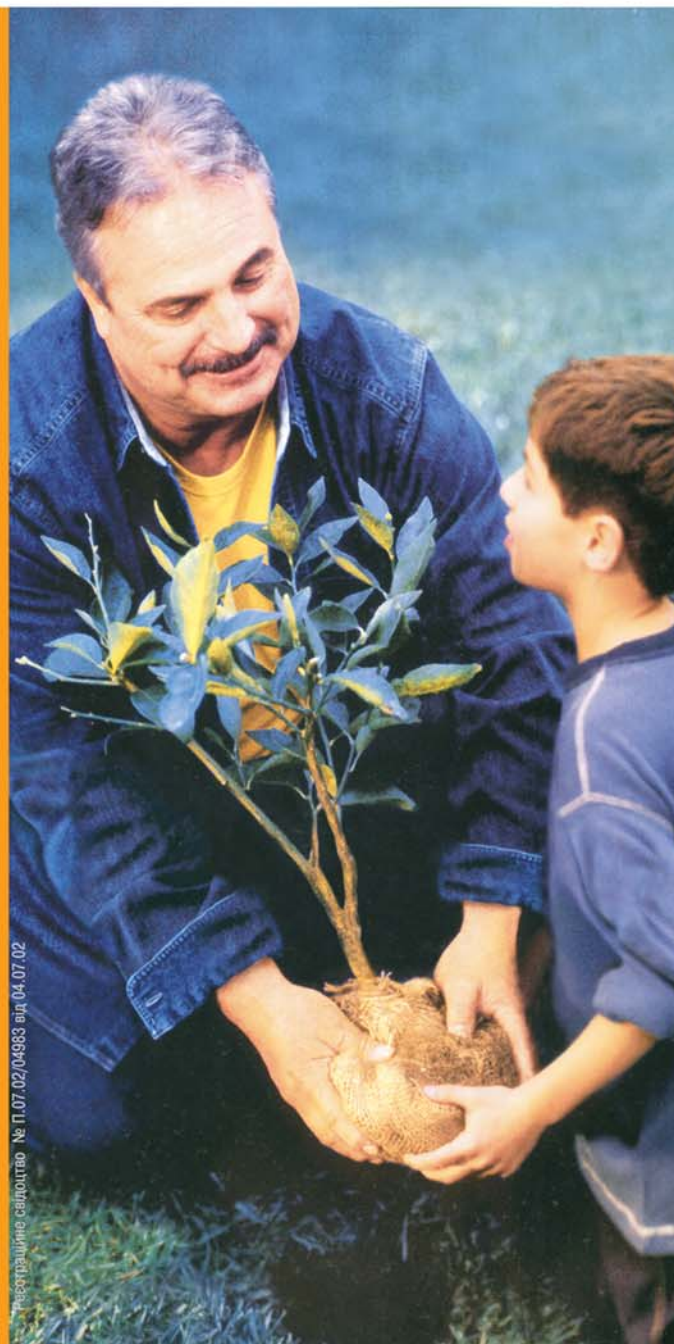
СеллСепт

мофетилу мікофенолат

Прогнозована
ефективність
і безпечність
підтверджена більше,
ніж 10-річним досвідом

www.CELLCEPT.com.ua

«ГАРЯЧА ЛІНІЯ»
8-800-50-454-50
(дзвінки по Україні безкоштовні)



Регістраційне свідоцтво № П.07.02/04983 від 04.07.02

ПРЕДСТАВНИЦТВО КОМПАНІЇ «ХОФФМАН-ЛА РОШ ЛТД.» в УКРАЇНІ
м. Київ, пер. Музейний, 2-Б, 2-й поверх
www.roche.com.ua

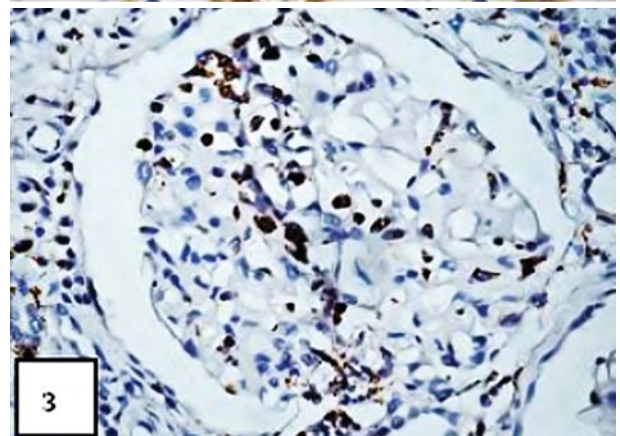
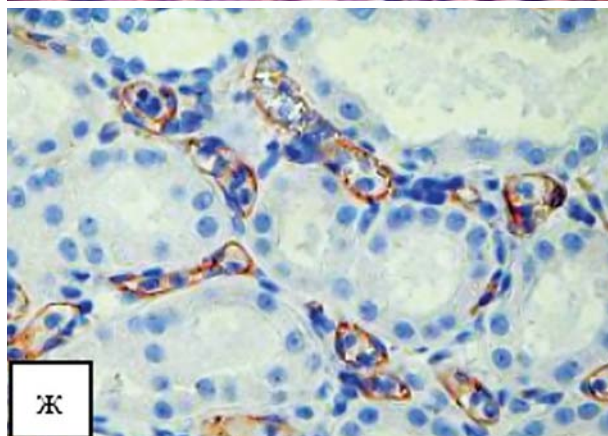
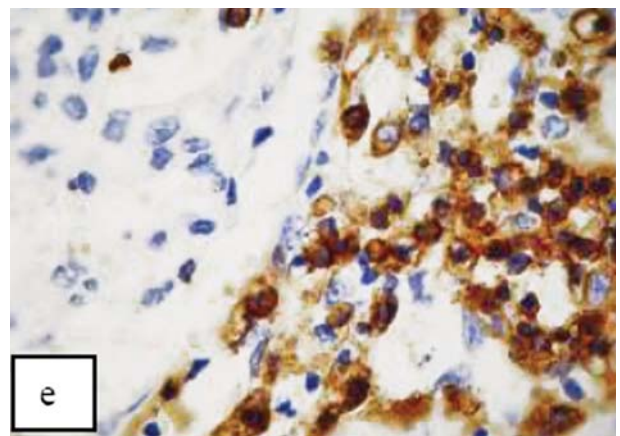
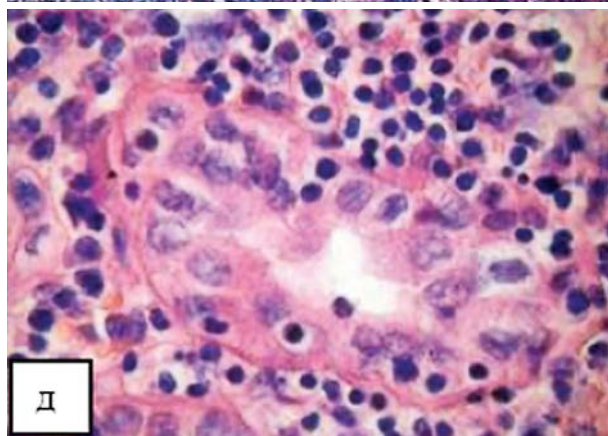
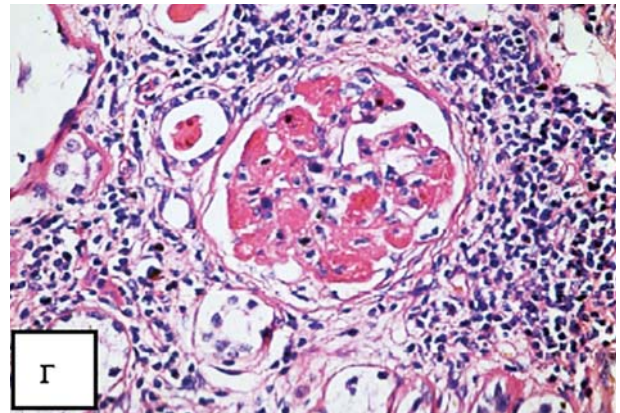
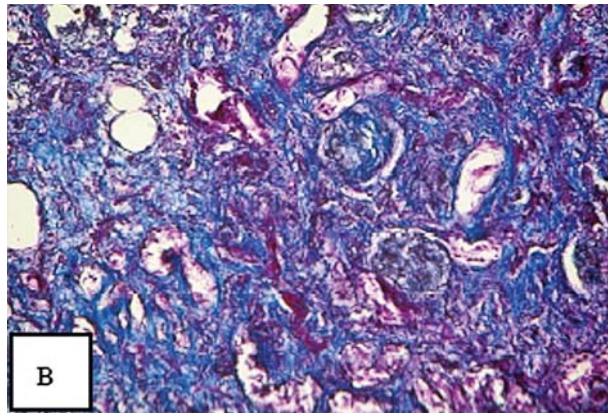
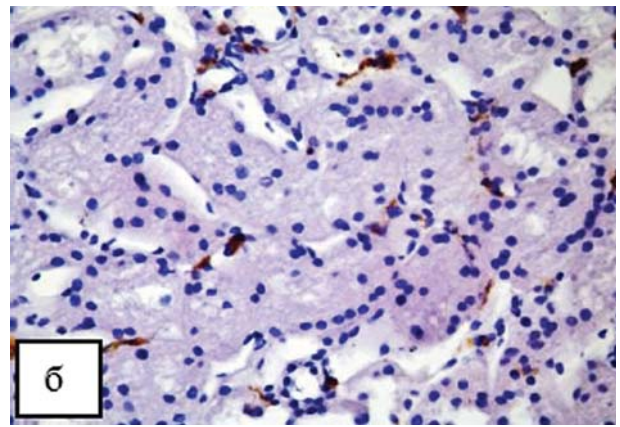
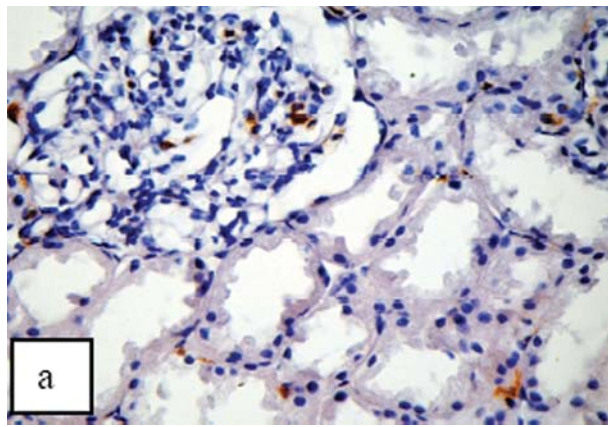


Рис. 1. Морфологические находки в ПАТ

а — CD45R0+ лимфоциты, б — CD68+ моноциты в имплантационных биопсиях. x 450; в — проявления хронической дисфункции ПАТ: ГС, ИФ, канальцевая атрофия, окраска по Массону. x 200; г — фибриноидный некроз клубочков при остром АОО, окраска гематоксилин-эозином. x 450; д — тубулит- при Т-клеточно-опосредованном отторжении, окраска гематоксилин-эозином. x 800; е — CD45R0+ лимфоциты при Т-клеточно-опосредованном отторжении. x 800; ж — депозиты C4d-компонента комплемента в перитубулярных капиллярах при АОО. x 600. з — CD68+ моноциты при АОО. x 800.

У пациентов с более длительным функционированием ПАТ креатинин и СПУ в шесть месяцев были наименьшими, а СКФ, напротив, — наибольшей. Таким образом, наши результаты подтверждают литературные данные о том, что функция ПАТ в первый год после трансплантации, и ее индикаторы — сывороточный креатинин и СКФ, являются важными параметрами, влияющими на долговременное выживание ПАТ [17].

Рефрактерные к терапии ОРО также реже отмечались среди пациентов с более длительным функционированием ПАТ, однако лишь между группами «до 1 года» и «до 4 лет» отличия приближались к достоверным ($p=0,058$).

Известно, что риск развития несостоятельности ПАТ достоверно выше у пациентов, которые перенесли ОРО [15], а стероидорезистентное ОРО достоверно повышает степень ИФ в ПАТ [22].

Морфологическим субстратом хронической дисфункции ПАТ является нефросклероз (рис. 1 в на цветной вставке). Наши данные свидетельствуют, что с увеличением срока жизни ПАТ, процент гломерулосклероза (ГС) также достоверно возрастает ($R=0,67$, $p=0,0002$), а процент ИФ имеет тенденцию к увеличению (табл. 2).

В поиске патогенетических механизмов развития ГС, была проанализирована взаимосвязь процента ГС и склероза стромы и установлено, что процент ГС не коррелирует со степенью ИФ/КА. Анализ взаимосвязи хронических изменений сосудов ПАТ и ГС позволил установить, что процент ГС позитивно коррелировал со степенью артериологиалиноза ($R=0,33$, $p=0,02$), но не с интимальным фиброзом. Таким образом, нами показано, что артериологиалиноз — это единственный морфологический признак, который позитивно коррелирует с процентом ГС. Эта находка позволяет полагать, что ведущую роль в склерозировании клубочков играют нефротоксичность циклоспорина А и артериальная гипертензия, ключевым морфологическим признаком которых является артериологиалиноз [29]. Клинико-лабораторные характеристики не коррелировали с процентом ГС, а с процентом ИФ позитивно коррелировала только СПУ в шесть месяцев ($R=0,42$, $p<0,05$).

Протеинурия может приводить к повреждению канальцев и склерозу интерстиция. Механизм этого явления, по-видимому, связан с необходимостью усиления эндоцитоза профильтрованного белка. Однако, параллельно с увеличением реабсорбции белка, в клетках канальцевого эпителия усиливается экспрессия провоспалительных и фиброгенных (эндотелин-1, TGF-бета-1, TGF-бета-3) молекул [26]. Эти данные объясняют, почему протеинурия достоверно снижает выживание ПАТ и пациентов [18]. Поэтому ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, снижающие протеинурию, способствуют улучшению выживания ПАТ [2, 18].

Основной задачей мониторинга в первые недели и месяцы после трансплантации является

ранняя диагностика ОРО, дифференциальная диагностика ее типов (что возможно только при биопсийном исследовании), прогнозирование исхода ОРО и отдаленных результатов трансплантации. Тип ОРО, а также ее характеристики могут помочь в прогнозировании развития хронического отторжения ПАТ (ХРО), а своевременное и правильное лечение ОРО снижают риск развития этого осложнения [23].

Нами была проанализирована структура ОРО у пациентов Запорожского центра трансплантации. В 49,1% случаев было выявлено изолированное острое АОО (рис. 1 г на цветной вставке), а в 33,3% случаев оно сочеталось с острым Т-клеточно-опосредованным отторжением. Изолированное Т-клеточно-опосредованное отторжение имело место у 17,6% реципиентов (рис. 1 д на цветной вставке).

Столь высокий процент случаев острого АОО, по-видимому, объясняется более тяжелым его клиническим течением, что являлось основанием для биопсии/трансплантатэктомии, в то время как изолированное Т-клеточно-опосредованное отторжение у ряда пациентов могло протекать субклинически. Наши данные согласуются с результатами S. Mauiyuedi и соавт. [24]. По данным его группы, острое АОО является причиной несостоятельности ПАТ в первый год после операции в 75% случаев. Важность ранней диагностики острого АОО объясняется не только более тяжелым его течением и худшим прогнозом, но и иными подходами к терапии [27]. Таким пациентам, в отличие от терапии отторжения, опосредованного Т-лимфоцитами, показаны плазмаферез, введение иммуноглобулинов, антител к антигенам В-лимфоцитов, спленэктомия, иммуноадсорбция [11, 27].

Для повышения диагностической ценности биопсийного исследования, полученный материал должен детально анализироваться. Для этого во многих центрах рутинным является анализ срезов биоптатов ПАТ с использованием стандартного гистологического окрашивания, иммуногистохимических методов с последующей световой, флуоресцентной и электронной микроскопией. Помимо микроскопии рутинно окрашенных срезов, мы используем для диагностики ОРО и дифференциальной диагностики ее вариантов выявление в срезах Т-лимфоцитов, моноцитов, С4d-компонента комплемента.

При остром Т-клеточно-опосредованном отторжении в инфильтратах можно выявить преобладание активированных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов (рис. 1е на цветной вставке), а также NK-клетки и CD68+ моноциты/макрофаги [5, 31]. Такой подход, применяемый в комплексе с оценкой состояния ПАТ согласно Banff-97-классификации [29], позволяет повысить качество диагностики ОРО.

Наиболее достоверным иммуногистохимическим доказательством острого АОО является обнаружение депозитов С4d на базальных мембранах и эндотелии перитубулярных или гломерулярных капилляров (рис. 1ж на цветной вставке). Также для этой формы ОРО характерен в 50% нейтрофильный и моноцитарный гломерулит (рис. 1з на цветной вставке). Обнаружение С4d имеет и прогностическое значение. Их присутствие в протокольных биопсиях даже у реципиентов с нормальной гистологией указывает на более высокий риск ОРО в течение года после трансплантации и является предиктором поздней дисфункции ПАТ [11, 13, 24].

Кардинальным морфологическим проявлением поздней дисфункции ПАТ являются тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз. По данным R. Colvin, такая картина выявляется у 30% пациентов с поздней дисфункцией ПАТ [14]. Установлено, что степень интерстициального фиброза коррелирует с функцией ПАТ и с отдаленным прогнозом [12].

Рутинно для выявления степени интерстициального фиброза используется окраска гистологических срезов по Массону (рис. 1 в на цветной вставке) с последующей оценкой его степени в баллах [29]. Однако, при использовании системы анализа изображения можно точно определить процент площади ткани, пораженной фиброзом, и таким образом повысить качество диагностики фиброза (табл. 2).

Далее мы проанализировали корреляцию клиничко-лабораторных данных пациентов с результатами полуколичественной и количественной оценки степени ИФ. Данные оценки степени ИФ в баллах не коррелировали ни с одним клиничко-лабораторным параметром, характеризующим состояние реципиента, тогда как данные количественной оценки коррелировали с величиной СПУ в шесть месяцев ($R=0,42, p<0,05$).

При дифференциальной диагностике причины хронической дисфункции ПАТ она про-

водится между 1) обструкцией мочеточника; 2) стенозом почечной артерии; 3) возвратным или *de novo* гломерулонефритом; 4) инфекцией; 5) нефротоксичностью; 6) поздним/возвратным ОРО; 7) нарушением режима иммуносупрессии; 8) ятрогенией; 9) хроническим активным антитело-опосредованным или Т-клеточно-опосредованным отторжением; 10) хронической гипертензией [3]. Поэтому точный диагноз устанавливается только по результатам гистологического исследования биоптатов. Но и в этом случае морфолог часто встречается с затруднениями, связанными с сочетаниями вышеперечисленных патологических процессов.

Внедрение метода окраски гистологических срезов резорцин-фуксином позволяет визуализировать эластические волокна в стенке артерии. Наличие разрывов внутренней эластичной мембраны артерии свидетельствует о хроническом отторжении ПАТ, а наличие нескольких слоев внутренней эластичной мембраны артерии свидетельствует о гипертензивной нефропатии аллотрансплантата [3].

Повысить качество диагностики форм поздней дисфункции ПАТ можно путем сочетания окрашивания гистологических срезов биоптатов согласно рекомендациям Banff-классификации [29], с иммуногистохимическим окрашиванием для выявления активированных CD45R0+Т-лимфоцитов и CD68+ моноцитов/макрофагов [6]. В большинстве случаев поздней дисфункции изучаемые показатели достоверно увеличивались по сравнению с донорским этапом (рис. 2).

Количество Т-лимфоцитов при артериальной гипертензии было наименьшим по сравнению с другими группами ($p<0,001$), а в группе ХРО в сочетании с ОРО было достоверно большим, чем в группе ХРО в сочетании с хроническим интерстициальным нефритом (ХИН) ($p<0,05$). Количество моноцитов в группе ХИН достоверно превышало этот показатель в группах ХРО, ХРО+ХИН, ХРО+ОРО.

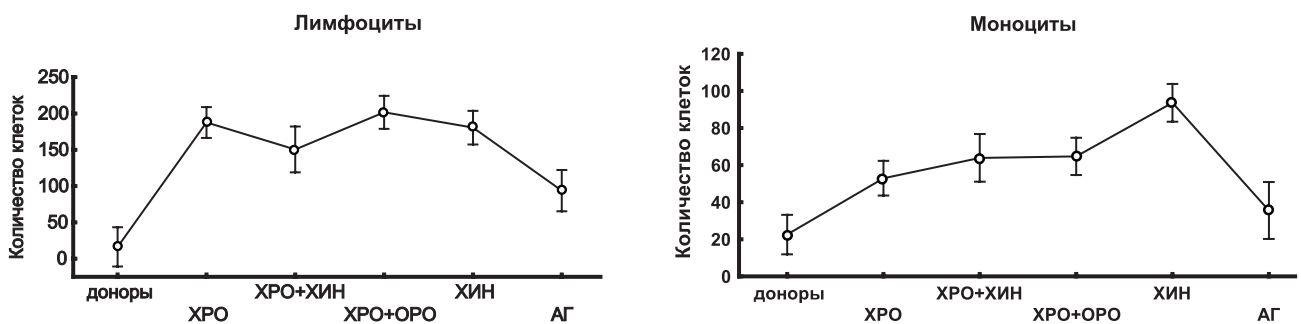


Рис. 2. Количество CD45R0+ Т-лимфоцитов и CD68+ моноцитов/макрофагов в поле зрения микроскопа при вариантах хронической дисфункции ПАТ

Заключення

Таким образом, собственные данные и результаты проведенного анализа литературы свидетельствуют о важной диагностической и прогностической роли мониторинга состояния ПАТ. Учитывая высокий уровень финансовых затрат при возврате на диализ и выполнения ретрансплантации, такой подход является экономически обоснованным.

Следует отметить, что возможности гистологических методов в прогнозировании, оценке риска, наблюдении за динамикой патологических процессов в ПАТ ограничены. Поэтому оптимальным подходом является сочетание применения инвазивных и неинвазивных методов для мониторинга состояния ПАТ.

Литература

1. Никоненко Т.Н. Клініко-морфологічний моніторинг трансплантованих нирок // Мистецтво лікування.- 2005.- №8.- С. 34-35.
2. Остапенко Т.И., Гриценко С.Н., Никоненко Т.Н. Влияние ингибиторов АПФ на течение хронической трансплантационной нефропатии // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. ст.-Запоріжжя.- 2006.- Вип.69.-С.312-318.
3. Пат. 30712. Україна, МПК (2006) G01N3350. Спосіб визначення форми патології ниркового алотрансплантату / Никоненко Т.М., Траїлін А.В.; заявник та патентовласник Запорізька медична академія післядипломної освіти.- u2007 12090; заявл. 01.11.2007; опубл. 11.03.2008, Бюл № 5.
4. Траїлін А.В. Актуальные проблемы поздней дисфункции почечного аллотрансплантата // Нефрология и диализ.- 2008.- Т 10, № 1.- С.30-34.
5. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н. Использование иммунофенотипирования мононуклеаров в комплексной диагностике острой реакции отторжения почечного аллотрансплантата. В кн.: Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів. - 2006. с. 144-147. Матеріали науково-практичної конф., 30-31 травня 2006 р., Тернопіль.
6. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н. Иммунофенотипирование лейкоцитов в комплексной диагностике поздней дисфункции почечного аллотрансплантата // Український морфологічний альманах.- 2006.- Т.4, №4.- С.91-95
7. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н. Морфологический и молекулярно-генетический мониторинг трансплантированной почки – путь к увеличению срока ее выживания // Український медичний часопис.- 2007, Т 57, №1.- С.81-87.
8. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н., Остапенко Т.И. Прогнозирование дисфункции почечного трансплантата на основании морфологического исследования донорской почки // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. ст.-Запоріжжя.- 2006, № 69.- С. 284-288.
9. Траїлін А.В., Никоненко Т.Н., Остапенко Т.И., Никоненко А.С. Предсуществующая патология донорской почки как фактор риска нарушения начальной функции почечного аллотрансплантата // Український морфологічний альманах.- 2008.- Т. 6, №2.- С.45-48.
10. Bohmig GA, Regele H, Horl WH. Protocol biopsies after kidney transplantation // Transpl. Int.- 2005.- V. 18, N.2.- P. 131-139.
11. Bohmig G.A., Wahrmann M., Regele H., et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial // Am. J. Transplant.- 2007.- V. 7, № 1.- P. 117-121.
12. Chapman J.R., O'Connell P.J., Nankivell B.J. Chronic Renal Allograft Dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol.- 2005.- V. 16.- P. 3015-3026.
13. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // J. Am. Soc. Nephrol.- 2007.- V. 18, № 4.- P. 1046-1056.
14. Colvin R.B. Chronic Allograft Nephropathy // N. Engl. J. of Med.- 2003.- V. 349.- P. 2288-2290.
15. First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients // Nephrol. Dial. Transplant.- 2003.- V. 18, Suppl. 1.- P. i3-i6.
16. Halloran P.F. and Hunsicker L.G. Delayed Graft Function: State of the Art // Am. J. of Transplant.- 2001.- N. 1.- P. 115-120.
17. Hariharan S., McBride M., Cherikh W.S., et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival // Kidney Int.- 2002.- V. 62.- P. 311-318.
18. Jevnikar A.M. and Mannon R.B. Late Kidney Allograft Loss: What We Know about It, and What We Can Do about It // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.- 2008.- V.3.- P. S56-S67.
19. Lopes J.A., Moreso F., Riera L., et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: Comparison of Banff criteria to a morphometric approach // Kidney International.- 2005.- Vol. 67.- P. 1595-1600.
20. McCune T.R., Wombolt D.G., Whelan T.V., et al. Vasodilatation vs. immunotherapy to prevent delayed graft function: delayed graft function as an indication of immune activation // Int. Immunopharmacol.- 2005.- Vol. 5.- P. 85-92.
21. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R., Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent years // Am. J. Transplant.- 2004.- V. 4.- P. 378-383.
22. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L., et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // N. Engl. J. Med. - 2003.- V. 349.- P. 2326-2333.
23. Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D. et al. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival // Transplantat.- 1994.- V. 57.- P. 857-859.
24. Mauyiyedi S., Crespo M., Collins B.A. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification // J. Am. Soc. Nephrol. -2002.- V. 13.- P. 779-787.
25. Pascual M., Vallhonrat H., Cosimi A.B., et al. The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study // Transplant.- 1999.- V. 67, N. 5.- P. 737-741.

26. Perico N., Abbate M. and Remuzzi G. More on Renal Disease Progression: Is Interstitial Inflammation Truly Protective? // J. Am. Soc. Nephrol.- 2007.- V. 18.- P. 1630-1632.
27. Perico N., Cattaneo D., Sayegh M.H, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation // Lancet.- 2004.- Vol. 364.- P. 1814-1827.
28. PokornĀE., Vtko S., Chadimova M., et al. Adverse effect of donor arteriolosclerosis on graft outcome after renal transplantation // Nephrol. Dial. Transplant.- 2000.- Vol.15.- P. 705-710.
29. Racusen L.C., Solez K, Colvin R.B, et al. The Banff97 working classification of renal allograft pathology // Kidney Int.- 1999.- V. 55, N. 2.- P. 713-723.
30. Shoskes D.A. and Halloran P.F. Delayed Graft Function In Renal Transplantation: Etiology, Management and long-term Significance // The J. of Urol.- 1996.- V. 155.- P. 1831-1840.
31. Veronese F.V., Noronha I.L., Manfro R.C., et al. Prevalence and immunohistochemical findings of subclinical kidney allograft rejection and its association with graft outcome // Clin. Transplant.- 2004.- V. 18, N.4.- P. 357-364.

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНКИ СТАНУ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

*Никоненко О. С., Траїлін А. В., Никоненко Т. М., Остапенко Т. І., Поляков М. М.
Запорізька медична академія післядипломної освіти*

В огляді автори на підставі власного досвіду та літературних даних аргументують необхідність ретельної оцінки стану ниркового алотрансплантату на всіх стадіях його життя. При цьому робиться акцент на необхідності комплексного підходу до діагностики із застосуванням неінвазивних і інвазивних методів, що сприятиме продовженню строку функціонування ниркового алотрансплантату.

Ключові слова: трансплантація нирки, передіснуюча патологія донорської нирки, морфологічна діагностика, неінвазивні методи, рання й пізня дисфункція.

MODERN APPROACH TO THE ESTIMATION OF THE KIDNEY ALLOGRAFT STATE

*Nikonenko A. S., Trailin A. V., Nikonenko T. N., Ostapenko T. I., Polyakov N. N.
Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education*

In the review authors on the basis of own experience and literature data argue the necessity of careful estimation of the kidney allograft state at all stages of its life. An accent is thus done on the necessity of the complex diagnostics with the use of noninvasive and invasive methods, that will contribute to the improving of long-time kidney allograft survival.

Keywords: kidney transplantation, pre-existent pathology of donor kidney, morphological diagnostics, noninvasive methods, early and late allograft dysfunction.