

Banff-классификация патологии аллотрансплантата почки

А.В. Суханов

**Алтайский межтерриториальный центр трансплантации почки.
Городская больница № 4, Барнаул**

Banff's Classification Of Renal Allograft Pathology

A.V. Suhanov

Ключевые слова: Banff-классификация, биопсия, отторжение, трансплантация почки.

Banff-классификация, являющаяся попыткой стандартизовать патологические находки в биоптате трансплантированной почки, была создана на конференции, имевшей место в городе Banff, Канада, 2–4 августа 1991 года и была впервые опубликована в 1993 г. [1].

Основным автором данной классификации является профессор Ким Солес, Университет Альберта, Канада. В дальнейшем на конференциях, проходивших раз в 2 года в том же городе, классификация подвергалась небольшим модификациям и приняла настоящий вид в начале 1999 года [2]. В последнее время классификация принята большинством трансплантационных патологов в мире, а также используется в качестве стандарта в большинстве крупных международных исследованиях по применению иммуносупрессивных средств.

Критерии адекватности биопсийного материала

Banff-классификация предлагает использовать 2 отдельных биоптата, либо 1 биоптат с 2-мя полями корковой ткани, содержащими не менее 10 клубочков и 2-х профилей артерий.

Рекомендуется готовить 7 стекол: окрашенных гематоксилин-эозином – 3 стекла; PAS (ШИК), либо PASM (серебрение) – 3 стекла и трихромом Массона – 1 стекло.

Толщина срезов 3–4 микрона.

Для диагностики используется метод полуколичественной оценки следующих изменений:

1. Количественные критерии тубулита (t)

t0 – отсутствие мононуклеарных клеток в канальцах;
t1 – участки с 1–4 лимфоцитами в сечении канальца или 10 соседних эпителиальных клеток;

t2 – участки с 5–10 лимфоцитами/срез канальца;

t3 – участки с более 10 лимфоцитами/срез канальца, либо присутствие по крайней мере двух участков деструкции базальных мембран канальцев, сопровождаемых i2–i3 воспалением и t2 тубулитом в других участках среза.

2. Количественные критерии интимального артериита (v)

v0 – отсутствие артериита;

v1 – легкий/умеренный интимальный артериит по крайней мере в одном сечении артерии;

v2 – тяжелый интимальный артериит (более 25% потери поперечного сечения артерии) по крайней мере в 1-й артерии;

v3 – фибриноидный некроз артерии или/и трансмуральный артериит с некрозом гладкомышечных клеток меди.

3. Количественные критерии интерстициальной инфильтрации (i)

i0 – отсутствие, либо тривиальная инфильтрация (<10% несклерозированной поверхности);

i1 – 10–25% паренхимы имеют воспалительную инфильтрацию;

i2 – 26–50% паренхимы;

i3 – более 50% паренхимы.

4. Количественные критерии гломерулита (g)

g0 – нет гломерулита;

g1 – гломерулит отдельных клубочков;

g2 – сегментарный или глобальный гломерулит в 25–75% клубочков;

g3 – гломерулит (в основном глобальный) во всех или почти во всех клубочках.

5. Количественные критерии интерстициального фиброза (ci)

ci0 – интерстициальный фиброз не более 5% площади корковой зоны;

ci1 – легкий интерстициальный фиброз 6–25% площади коры;

Адрес для переписки: г. Барнаул, ул. Сухе-Батора, 9-12

Телефон: (3852) 443449 (р.); (3852) 449081 (д). Суханов Алексей Викторович

E-mail: sukhanov@bart.ru

ci2 – умеренный фиброз 26–50% площади коры;
ci3 – фиброз более 50% корковой зоны.

6. Количественные критерии атрофии канальцев (ct)

ct0 – нет атрофии канальцев;
ct1 – атрофия канальцев не более чем на 25% площади корковой зоны;
ct2 – атрофия канальцев на 26–50% площади коры;
ct3 – атрофия канальцев на более чем 50% площади коры.

7. Количественные критерии трансплантационной гломерулопатии (cg)

cg0 – нет гломерулопатии, двойные контуры в менее 10% периферических капиллярных петель наиболее пораженных клубочков;
cg1 – утолщение базальной мембраны с двойными контурами в 10–50% периферических капиллярных петлях наиболее пораженных несклерозированных клубочков;
cg2 – увеличение степени вышеописанных изменений в 26–50% петель наиболее пораженных клубочков;
cg3 – тяжелые изменения классической трансплантационной гломерулопатии с поражением более 50% периферических петель.

Примечание: Отметить общее число клубочков и сколько из них склерозированных.

8. Количественные критерии увеличения мезангиального матрикса (mm)

mm0 – нет увеличения мезангиального матрикса клубочков;
mm1 – имеется по крайней мере умеренное увеличение мезангиального матрикса не более, чем в 25% несклерозированных клубочков;
mm2 – 26–50% клубочков имеют увеличение мезангиального матрикса;
mm3 – более 50% клубочков.

Примечание: Пороговым критерием умеренного увеличения мезангиального матрикса является расширение матрикса между двумя соседними капиллярами клубочка. Если ширина матрикса превышает размер двух мезангиальных клеток по крайней мере в двух дольках клубочка, то увеличение мезангиального матрикса (mm) считается умеренным.

9. Количественные критерии артериального интимального фиброза (cv)

cv0 – нет хронических изменений сосудов;
cv1 – сужение просвета сосуда интимальным фиброзом до 25%, разрыв внутренней эластической мембраны или присутствие «пенистых» клеток, или редких мононуклеарных клеток;
cv2 – увеличение вышеописанных изменений с 26–50%-ным сужением сосуда;
cv3 – тяжелые сосудистые изменения с более чем 50%-ным сужением сосуда.

10. Количественные критерии артериологического алиноза (ah)

ah0 – нет PAS (ШИК) позитивного гиалиноза артериол;

ah1 – легкий-умеренный PAS-позитивный артериологический алиноз по крайней мере в одной артериоле;
ah2 – умеренный-тяжелый PAS-позитивный артериологический алиноз более, чем в 1-й артериоле;
ah3 – тяжелый артериологический алиноз во многих артериолах.

Диагностические категории биопсий почечного аллотрансплантата-Banff 97

1. Норма

2. Антитело-ассоциированное отторжение

Отторжение, предположительно опосредованное антителами, обычно характеризуется аккумуляцией полиморфоядерных лейкоцитов в гломерулярных и перитубулярных капиллярах в ранние сроки после трансплантации с последующим повреждением эндотелия и капиллярным тромбозом:

- A. Сверхострое (немедленное) отторжение.
- B. Ускоренное острое отторжение.

3. Пограничные изменения – «подозрение» на острое отторжение

Эта категория используется при отсутствии интимального артериита, но при наличии очагов легкого тубулита (1–4 мононуклеарных клеток/срез канальца, т.е. t1):

i0–3 t1 или i1 t2

4. Острое отторжение

Тип (степень) 1a

Случаи со значительной интерстициальной инфильтрацией (более 25% паренхимы – i2–3) и очаги умеренного тубулита (более 4-х мононуклеарных лейкоцитов/срез канальца – t2) – i2–3 t2 v0.

Тип (степень) 1b

Случаи со значительной интерстициальной инфильтрацией (i2–3) и очаги тяжелого тубулита (более 10 клеток/сечение канальца – t3) – i2–3 t3 v0.

Тип (степень) 2a

Случаи со значительной интерстициальной инфильтрацией и легким-умеренным интимальным артериитом – v1.

Тип (степень) 2b

Случаи с тяжелым интимальным артериитом, занимающим более 25% площади артерии – v2.

Тип (степень) 3

Случаи с трансмуральным артериитом или фибриноидным некрозом – v3.

5. Хроническая нефропатия трансплантата

Степень 1 (легкая). Легкая хроническая трансплантационная гломерулопатия. Легкий интерстициальный фиброз и атрофия канальцев.

Степень 2 (средняя). Умеренная хроническая трансплантационная гломерулопатия. Умеренный интерстициальный фиброз и атрофия канальцев.

Степень 3 (тяжелая). Тяжелая хроническая трансплантационная гломерулопатия. Тяжелый интерстициальный фиброз и атрофия канальцев.

При наличии изменений, которые оцениваются как:

1. i2 t2 v0 g1 ci0 ct0 cg0 mm0 cv0 ah0 – диагностируется «Острый криз отторжения 1a по Banff-классификации»;

2. i1 t0 v0 g0 ci1–2 ct2 cg2 mm2 cv1–2 ah0 – ставится диагноз «Хронической нефропатии трансплантата 2 степени по Banff-классификации»;

3. i1 t0 v0 g0 ci1 ct1 cg0 mm0 cv0 ah3 – диагностируется «CsA-ассоциированная артериолопатия».

Примечание: Данный диагноз возможен при применении циклоспорина, в отсутствие выраженного артериологического ангиоза в базальной («нулевой») биопсии, в отсутствие значительной гипертензии и сахарного диабета у реципиента.

Дифференциальная диагностика отторжения трансплантата

1. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD): диффузная интерстициальная инфильтрация плазмоцитоподобными клетками (обычно атипичными) в отсутствие признаков отторжения в канальцах, сосудах или клубочках (обычно g0, i3, t0, v0).

2. Неспецифические изменения:

– фокальная интерстициальная инфильтрация без тубулита:

- нодулярный инфильтрат;
 - периваскулярный инфильтрат;
- сосудистые изменения:
- венулит,
 - вакуолизация.

3. Острый тубулярный некроз:

- некроз эпителия канальцев;
- отсутствие отдельных эпителиальных клеток;
- регенеративные явления;
- интерстициальный отек, легкая инфильтрация;
- нуклеированные клетки в vasa recta.

4. Острый интерстициальный нефрит (иногда невозможно дифференцировать от острого отторжения):

- нейтрофильный;
- эозинофильный/аллергический;
- мононуклеарный.

5. Циклоспорин-ассоциированные изменения, острые или хронические:

- тубулярные – изометрическая вакуолизация, эозинофильные включения, микрокальцификация;
- васкулярные – нодулярные гиалиновые депозиты афферентных артериол, тромботическая микроангиопатия, дегенеративные изменения меди;
- интерстициальные – «полосатый» фиброз;
- гломерулярные – склероз или ишемический коллапс, гиперплазия юкстагломерулярного аппарата.

6. Субкапсулярное повреждение (хирургически обусловленное)

7. Претрансплантационное острое эндотелиальное повреждение.

8. Папиллярный некроз.

9. De novo гломерулонефрит.

10. Возвратная патология:

- иммунокомплексный гломерулонефрит;
- фокальный склероз;
- диабет;
- гемолитико-уремический синдром;
- прочие.

11. Предсуществующая патология – нефро-склероз, гломерулярная патология.

12. Прочие:

- артериальный или венозный тромбоз;
- вирусная инфекция (цитомегаловирус и прочие);
- обструкция или рефлюкс, лимфоцеле, мочево-й затек.

Определения, используемые классификацией

Артериит интимальный (синоним – эндотелиалит)

Утолщение интимы артерий с воспалительными изменениями субэндотелиального пространства, варьирующим от редких интимальных воспалительных клеток до некроза эндотелия с аккумуляцией фибрина, тромбоцитов и клеток воспаления. Клеточный инфильтрат состоит из лимфоцитов и моноцитов. Тяжесть определяется числом пораженных артерий, а также интенсивностью поражений. Легкая степень интимального артериита может проявляться в значительной степени фокально.

Артериит трансмуральный

Повреждение и воспаление целой сосудистой стенки, включая среднюю оболочку, некроз гладкомышечных клеток, инсудация фибрина и клеточная инфильтрация мононуклеарами и полиморфоядерными нейтрофилами.

Пограничные изменения

Изменения, которые могут рассматриваться как предполагаемое отторжение, но не являющиеся диагностическими, как, например, в случае умеренной интерстициальной инфильтрации мононуклеарами, но только с легким тубулитом.

DE NOVO гломерулонефрит

Гломерулонефрит трансплантата, морфологически отличный от первоначальной патологии нативных почек, а также от трансплантационной гломерулопатии или трансплантационного гломерулита.

Возвратное заболевание

Изменения в трансплантате, морфологически подобные патологическим изменениям первоначального заболевания являются, предположительно, следствием персистенции патогенетических механизмов, приведших к хронической недостаточности нативных почек, например диабетический гломерулосклероз, возвратный гломерулонефрит, амилоидоз.

Трансмиссия (предсуществующая патология)

Изменения в трансплантированной почке, которые присутствовали у донора, например, гломерулонефрит. Необходимо отличать от возвратного заболевания.

Трансплантационная гломерулопатия

Иммунологическое повреждение клубочка, опосредованное через трансплантационные антигены. *А. Ранняя форма (гломерулит):* эндокапиллярная аккумуляция лимфоцитов и моноцитов, а также набухание эндотелия капилляров. *В. Поздняя форма (хроническая трансплантационная гломерулопатия):* пролиферация мезангиоцитов, периферическая интерпозиция мезангия с формированием двухконтурных мембран

и (иногда) клеточные серпы. Поздняя форма обычно ассоциируется со значительной протеинурией, часто нефротического уровня. Должна быть дифференцирована от возвратного и перенесенного гломеруло-нефрита.

Тубулит

Инфильтрация тубулярного эпителия лейкоцитами, обычно лимфоцитами.

Комментарии

Основными критериями острого криза отторжения являются интимальный артериит и тубулит. Значимость гломерулита в диагностике криза в настоящее время еще не определена, и необходимость включения этого критерия в классификацию требует дальнейших исследований.

В последней модификации Banff-схемы подчеркивается необходимость диагностировать интимальный артериит в большей степени по наличию лимфоидных клеток позади эндотелия, чем просто по маргинации лимфоцитов, а также дифференцировать данный вид артериита от таковых с воспалением меди и фибриноидным некрозом сосудистой стенки. Последние изменения могут встречаться при тяжелом кризе отторжения, но обычно в сочетании с эндотелиалитом (трансмуральный артериит).

Явления тубулита могут встречаться в атрофированных канальцах в биоптатах пациентов без явлений криза отторжения. Поэтому для определения индекса тубулита необходимо выбирать канальцы с неутолщенной базальной мембраной на препаратах, окрашенных ШИК (PAS)-реакцией. Некоторая степень тубулита может наблюдаться также при вирусных патологиях, в частности, при инфекции полиома-вирусом (3), а также при возникновении посттрансплантационного лимфо-пролиферативного заболевания (PTLD – posttransplant lymphoproliferative disease) [4–6]. PTLD является результатом избыточной иммуносупрессии, ведущей к неконтролируемой пролиферации трансформированных вирусом Эпштейн-Барра В-клеток. Клиническая картина варьирует от фебрильного синдрома с фарингитом и лимфоаденопатией до агрессивных В-клеточных лимфом. В биоптатах почки картина PTLD обычно проявляется нодулярными инфильтратами с участками некроза. Такие инфильтраты необходимо отличать от фолликулярной лимфоидной гиперплазии, которая может возникать при отторжении как следствие аллогенной стимуляции. Инфильтрация в большей степени раздвигает канальцы, чем инфильтрирует их, хотя та или иная степень тубулита может наблюдаться. Клетки инфильтрата проявляют выраженную атипичность, что является дифференциальным отличием от отторжения, хотя для подтверждения диагноза PTLD требуется иммуногистохимические методы (CD-20-В-клеточный маркер, а также окраска на каппа- и лямбда-легкие цепи, поскольку инфильтрат моноклонален) и in-situ гибридизация для выявления РНК, кодированного вирусом Эпштейн-Барра. Диагностика данной патологии может быть затруднительной вследствие того, что данное состояние обычно развивается после лечения тяжелого криза отторжения антилимфоцитарными препаратами-

ми, и в биоптате могут присутствовать признаки как отторжения, так и PTLD.

Диагностические критерии хронического отторжения не являются специфичными, поиск характерных признаков данной патологии продолжается. Предполагалось использовать для этого расщепление базальных мембран перитубулярных капилляров по электронной микроскопии, однако данные изменения встречаются при многих патологиях нативных почек [7, 8]. Интересным представляется сообщение, сделанное на 5-й Banff-конференции (июнь 1999 г.) о находках C4d компонента комплемента в перитубулярных и клубочковых капиллярах в большинстве случаев хронического отторжения, что может подтверждать иммунологическую природу последнего [9].

В этом же сообщении продемонстрированы находки C4d также в случаях ускоренного криза отторжения (антитело-зависимого отторжения, антиHLA-антитело-ассоциированного отторжения), варианта криза, при котором практически отсутствует моноклеарная инфильтрация, но имеются признаки повреждения эндотелия (набухание, вакуолизация) в сочетании с аккумуляцией моноклеаров в перитубулярных капиллярах. Данный вид криза обычно развивается на 3–4-й день, сочетается с появлением антител к HLA-антигенам донора. Этот вид криза отторжения достаточно редок и полностью еще не охарактеризован [10, 11].

Критерии нефротоксичности циклоспорина-А в настоящее время применяются и к такролимусу (Prograf, FK-506) [12, 13].

Заключение

Различные исследования продемонстрировали, что клинические критерии сами по себе не могут достоверно определить причину дисфункции трансплантата почки в 50–70% случаев [14]. Оценка биоптатов почки во многом субъективна, однако применение полуколичественной оценки патологических находок по Banff-схеме продемонстрировало хорошую воспроизводимость данного метода. Многочисленные исследования показали хорошую корреляцию такого подхода с результатами лечения, а также с прогнозом [14–16].

Литература

1. Solez K., Axelsen RA., Benediktsson H., Burdick J.F., Cohen A.H., Colvin R.B. 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.
2. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*, 1999; 55; 2: 713–23.
3. Pappo O., Demetris A.J., Raikow R.B., Randbawa P.S. Human polyoma virus infection of renal allografts: Histopathologic diagnosis, clinical significance and literature review. *Modern Pathol* 1996; 9: 105–109.
4. Randbawa P.S., Demetris A.J., Pietrzak B. and Nalesnik M.A. Histopathology of renal post-transplant lymphoproliferation: comparison with rejection using the Banff Schema. *Am J Kid Dis* 1996; 28: 578–584.
5. Deamant F.D., Albuja P.F., Chen Y.Y., Weiss L.M. Epstein-Barr virus distribution in neoplastic lymph nodes. *Mod Pathol* 1993; 6: 729–732.
6. Seiden M.V., Sklar J. Molecular genetic analysis of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 447–465.
7. Morozumi K. Peritubular capillary changes in chronic rejection. Материалы 5-й Banff конференции. 1999.
8. Gough J. Ultrastructural peritubular capillary changes in renal pathology and native kidney disease in 120 consecutive renal biopsies:

clinicopathologic correlations, including association with transplant glomerulopathy and renal endothelial injury. Материалы 5-й Banff конференции. 1999.

9. *Colvin R* Rejection-related vascular lesions: Implication for late allograft dysfunction. Материалы 5-й Banff конференции. 1999.

10. *Halloran P.F., Schlaut J., Solez K., Srinivasa N.S.* The significance of the anti-class I response II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992; 53; 550–555.

11. *Trpkov K., Campbell P., Pazderka F., Cockfield S., Solez K., Halloran P.F.* The pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody: Analysis using the Banff grading system. *Transplantation* 1996; 61; 1586–1592.

12. *Randhawa P.S., Shapiro R., Jordan M.L., Starzl T.E., Demetris A.J.* The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. *Am J Surg Pathol* 1993; 17; 60–68.

13. *Japanese F.K. 506 Study Group*: Morphological characteristics

of renal allografts showing renal dysfunction under FK506: Is graft biopsy available to reveal the morphological findings corresponding with FK506 nephropathy? *Transplant Proc* 1993; 25; 624–627.

14. *Colvin R.B., Coben A., Siaoanz C., Bonsib S.* et al. Evaluation of the pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8; 1930–1941.

15. *Schweitzer E.J., Drachenberg C.B., Anderson L.* et al. Significance of the Banff borderline biopsy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 585–588.

16. *Seron D., Moreso F., Bover J.* et al. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int* 1997; 51; 310–316.

Основные принципы диетотерапии больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом

С.С. Шадур, Л.Л. Вольпян
Бакстер Экспорт Корпорейшн

Main Principles Of Diet Of Patients With Chronic Renal Failure On Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

S. Shadur, L. Volpian

Ключевые слова: терминальная ХПН, лечение ПАПД, белково-энергетическая недостаточность, диетотерапия, компоненты диеты.

Мировая практика лечения постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД) больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) неоспоримо доказывает огромное значение питания как фактора успешного лечения и реабилитации этих больных.

В условиях диализа, как гемо-, так и перитонеального, у больных ХПН с течением времени может развиться целый ряд нарушений метаболизма и питания. Синдром недостаточного питания, который иначе определяется как белково-энергетическая недостаточность, представляет собой одну из основных проблем и является одним из факторов повышения заболеваемости и смертности этого контингента больных [32]. Так известно, что при уровне сывороточного альбумина выше 4,0 г/дл как в условиях перитонеального, так и гемодиализа показатели смертности наиболее низкие [19]. При уровне сывороточного альбумина ниже 30–35 г/л наблюдается их резкое возрастание [5, 13, 51, 52].

Нарушения пищевого статуса у больных, получа-

ющих лечение по поводу ХПН, имеют разное происхождение. Во многих случаях они выявляются уже перед началом диализа, что может быть связано с основным заболеванием (сахарный диабет, подагра, нефротический синдром), с действием уремической интоксикации, длительной малобелковой диетой, иногда – с массивной лекарственной терапией (например, кортикостероидами). После начала диализа на фоне снижения уремической интоксикации и расширения диеты у значительной части больных пищевой статус улучшается. Однако в дальнейшем, уже на фоне диализа возможно его повторное ухудшение. При этом в условиях ПАПД эти нарушения имеют свои особенности.

Известно, что перитонеальный диализ имеет ряд преимуществ перед гемодиализом. К ним относятся [42]:

- стабильный уровень показателей метаболизма, объясняемый постоянным характером диализа;
- более эффективный контроль за метаболическим ацидозом;
- предотвращение гиперкалиемии и других элек-

Адрес для переписки: 123007, г. Москва, ул. Розанова, д. 10/1, 5 этаж
Телефон: 956-38-39. Шадур Софья Самуиловна