

Э.Г. Голынкин

**РЕАКЦИЯ ОТТОРЖЕНИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПОЗДНЕЙ
ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОГРАФТА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. М.В. Дмитриева

*Кафедра патологической анатомии и судебной медицины с курсом повышения
квалификации и переподготовки*

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.G. Golyнкиn

**REJECTION AS THE CAUSE OF DEVELOPMENT OF LATE RENAL
ALLOGRAFT DYSFUNCTION**

Tutor: PhD, associate professor M.V. Dmitrieva

*Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine with a Course of Advanced
Training and Retraining*

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В работе проанализированы результаты 64 биопсий трансплантатов почки с различными признаками отторжения. Доминирующим вариантом иммунного поражения является смешанный (гуморальный и клеточный) тип реакции отторжения с хроническим активным течением (45,3%). Наиболее часто отторжению сопутствует развитие возвратной патологии (39%)

Ключевые слова: дисфункция аллографта, гуморальное, смешанное отторжение.

Resume. The results of 64 biopsies of kidney transplants with different signs of rejection were analyzed. The dominant variant of immune injury is the mixed (humoral and cellular) type of rejection with chronic active course (45,3%). The development of recurrent pathology most often accompanies rejection (39%).

Keywords: allograft dysfunction, humoral, mixed rejection.

Актуальность. Поздняя дисфункция почечного аллографта – одна из важных проблем, возникающая у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации, которая проявляется повышением уровня сывороточного креатинина, протеинурией, часто протекает бессимптомно. Несмотря на успехи в краткосрочной выживаемости почечных трансплантатов, проблема долгосрочной выживаемости остается достаточной серьезной. Реакция отторжения занимает первое место в структуре причин развития поздней дисфункции аллографта и представляет собой сложную иммунную реакцию на донорские антигены, которые распознаются иммунной системой реципиента [1]. По литературным данным, дисфункция аллографта почки встречается у 25% реципиентов в течение 1 года после трансплантации и у 90% в течение 10 лет [2]. Биопсия аллографта с подробным морфологическим исследованием является «золотым» стандартом при установлении причины развития дисфункции с целью коррекции проводимой терапии.

Цель: оценить морфологические признаки реакции отторжения в биоптатах почечного аллографта у пациентов с признаками поздней дисфункции.

Задачи:

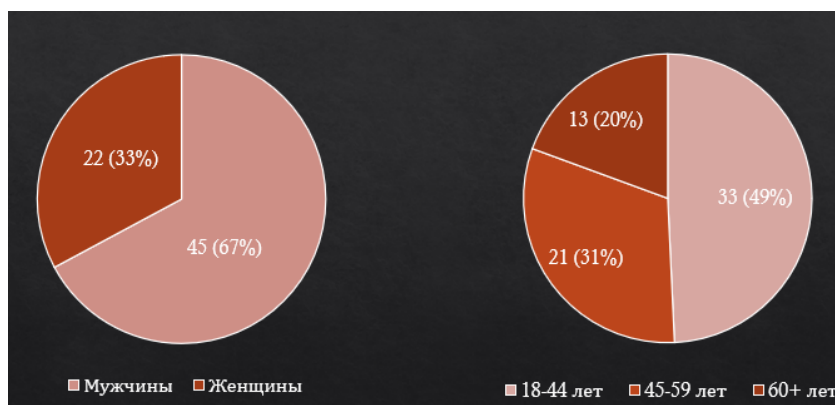
1. Проанализировать причины, приведшие к развитию поздней дисфункции трансплантата почки в группах 1-5 лет и более 5 лет после операции.

2. Проанализировать морфологические изменения при гуморальном, Т-клеточном и смешанном типах реакции отторжения.

3. Проанализировать структуру различных сочетаний гуморального и клеточного типов реакции отторжения в группах 1-5 лет и более 5 лет после операции.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 67 биопсий трансплантированной почки в сроке после операции более 12 месяцев. Морфологические признаки реакции отторжения были обнаружены в 64 нефробиоптатах (95,5%). Фрагменты ткани были окрашены гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, серебром по Джонсу, трихромом по Массону, а также конго красным. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к С4d компоненту комплемента, иммуноглобулинам классов А, G, М и фракциям комплемента С3с и С1q. При оценке гистопатологических изменений были использованы критерии международной Banff классификации патологии аллографта почки 2019 года. Полученная информация была обработана и проанализирована при помощи программы Microsoft Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. Исследован материал 45 мужчин (67,2%) и 22 женщин (32,8%), М:Ж=2,05:1. Возраст пациентов находился в пределах от 22 до 74 лет (средний возраст $46,5 \pm 12,5$ лет) (диаграмма 1).



Диagr. 1 – Гендерно-возрастная характеристика реципиентов

Срок после трансплантации составил от 12 до 176 месяцев (среднее значение $63,0 \pm 43,3$). В 14 случаях (20,9%) трансплантация была повторной.

В 25 случаях (39,1%) были выявлены признаки возвратной патологии в виде IgA-нефропатии (11/17,2%), фокального сегментарного гломерулосклероза (5/7,8%), мембранопролиферативного гломерулонефрита (8/12,5%) и хронического тубулоинтерстициального нефрита (1/1,6%). В 6 случаях (9,4%) в ходе иммуногистохимического исследования с SV-40 выявлены внутриядерные включения полиомавируса в эпителии канальцев. В 7 биоптатах (10,9%) отмечены признаки хронической токсичности ингибиторов кальциневрина [3,4].

Морфологические признаки смешанного (клеточного и иммунного) типа реакции отторжения обнаружены в 29 случаях (45,3%), при этом частота встречаемости в группах 1-5 лет и более 5 лет после операции составила 42,8% и

48,3%, соответственно, $p > 0,05$. Изолированное антитело-зависимое отторжение отмечено в 34,2% случаев в первой группе и в 44,8% случаев во второй ($p > 0,05$). Т-клеточное отторжение наблюдалось чаще у реципиентов первой группы (22,8% против 6,9%, $p = 0,08$) (таблица 1).

Табл. 1. Варианты реакции отторжения в группах 1-5 лет и более 5 лет после операции

	От 1 года до 5 лет после операции (35 пациентов)	Более 5 лет после операции (29 пациентов)
Изолированное ABMR, n (%)	12 (34,2)	13 (44,8)
Острое, n (%)	1 (2,9)	2 (6,9)
Хроническое активное, n (%)	8 (22,8)	10 (34,4)
Хроническое, n (%)	3 (8,6)	1 (3,4)
Изолированное TCMR, n (%)	8 (22,8)	2 (6,9)
Острое, n (%)	2 (5,7)	0 (0)
Хроническое активное, n (%)	0 (0)	0 (0)
Пограничное, n (%)	6 (17,1)	2 (6,9)
Смешанное, n (%)	15 (42,8)	14 (48,3)
Острое ABMR+Острое TCMR, n (%)	0 (0)	1 (3,4)
Острое ABMR+Хр. активное TCMR, n (%)	1 (2,9)	3 (10,3)
Острое ABMR+Пограничное TCMR, n (%)	3 (8,6)	2 (6,9)
Хр. активное ABMR+Острое TCMR, n (%)	1 (2,9)	2 (6,9)
Хр. активное ABMR+Хр. активное TCMR, n (%)	6 (17,1)	4 (13,8)
Хр. активное ABMR+ Пограничное TCMR, n (%)	2 (5,7)	0 (0)
Хр. ABMR+Острое TCMR, n (%)	1 (2,9)	0 (0)
Хр. ABMR+ Хр. активное TCMR, n (%)	0 (0)	0 (0)
Хр. ABMR+ Пограничное TCMR, n (%)	1 (2,9)	2 (6,9)

Морфологические признаки гуморального отторжения (категория 2 Banff) с линейной экспрессией C4d в перитубулярных капиллярах выявлены в 54 случаях (84,4%), в 12 из которых (18,8%) оно протекало изолированно. Хроническое активное течение отмечено в 33 случаях (51,5%) (рисунок 1), острое – в 13 (20,3%) (рисунок 2), хроническое неактивное – в 8 (12,5%) случаях.

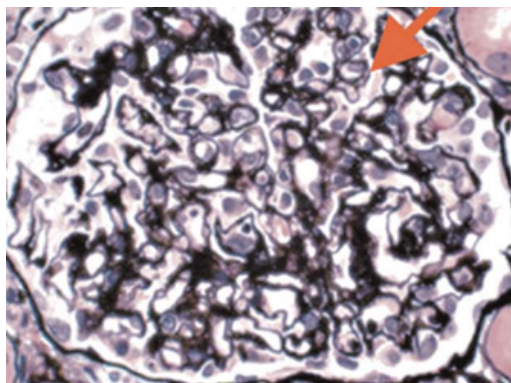


Рис. 1 – Микроскопическая характеристика хронического активного гуморального отторжения: двойные контуры гломерулярных базальных мембран (cg) (серебрение по Джонсу, ув. 400)

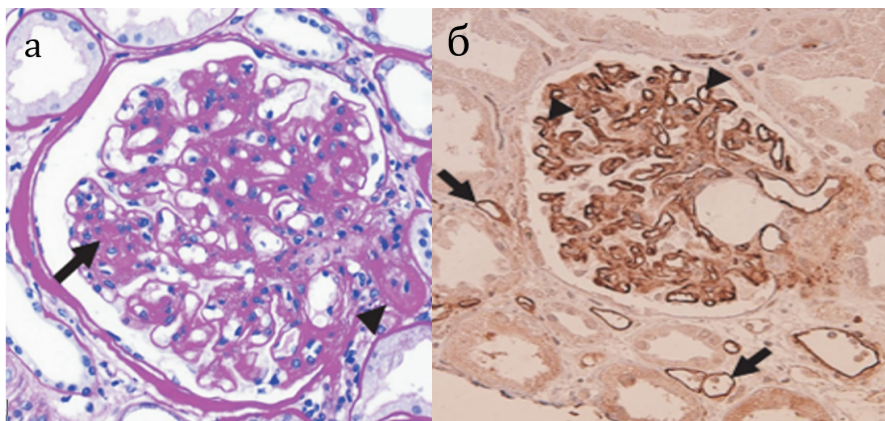


Рис. 2 – Микроскопическая характеристика острого гуморального отторжения: а – пролиферация эндотелия, инфильтрация клетками воспаления, мезангиальная гиперклеточность (реактив Шиффа, ув. 200), б – эндотелиальное линейное окрашивание перитубулярных капилляров (ИГХ окраска с АТ к С4d, ув. 200)

Гистологическая картина Т-клеточного отторжения (категория 3 Banff) представлена тубулитом (t1-t3), степень тяжести которого определяется количеством мононуклеарных клеток воспаления в поперечном срезе канальца коркового вещества почки (или на 10 клеток канальцевого эпителия), интимальным артериитом (v1-v3), характеризующимся наличием лимфоцитарных или моноцитарных клеток в субэндотелиальном слое 1 или более артерий, а также интерстициальным воспалением (i1-i3) в виде воспалительной инфильтрации в несклерозированной строме коркового вещества (рисунок 3).

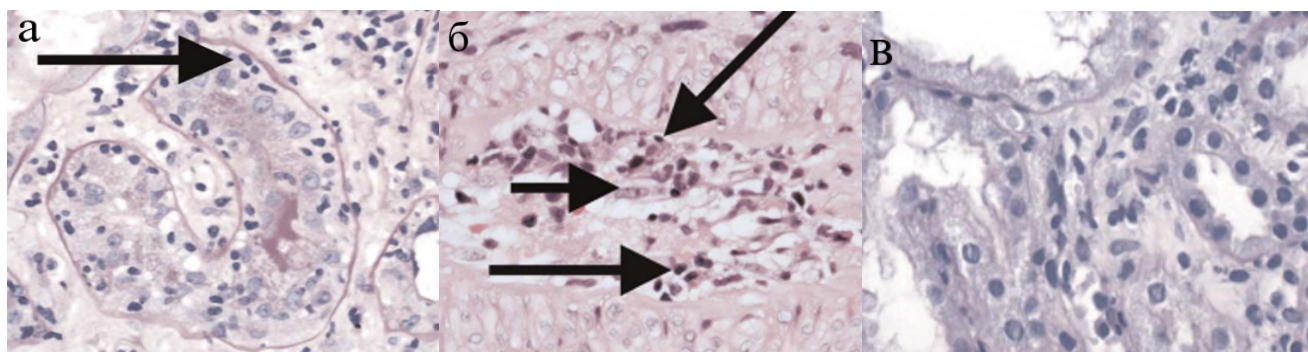


Рис. 3 – Микроскопическая характеристика Т-клеточного отторжения: а – тяжелый тубулит t3 (более 10 мононуклеаров в поперечном сечении канальца) (ШИК-реакция, ув. 400), б – интимальный артериит v2 (гематоксилин-эозин, ув. 200), в – интерстициальное воспаление (ШИК-реакция, ув. 400)

Пограничное (Borderline) Т-клеточное отторжение обнаружено в 18 случаях (28,1%) и представлено фокусами тубулита в сочетании со слабым интерстициальным воспалением при отсутствии признаков интимального артериита (v0) (рисунок 4) [5].

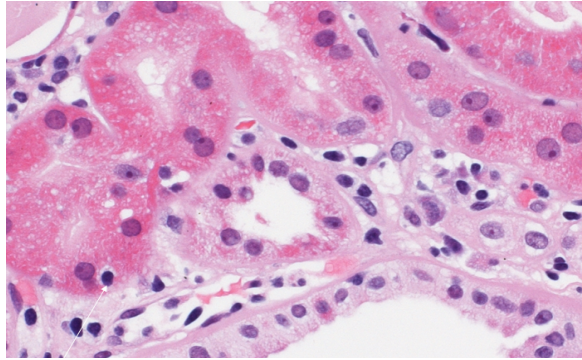


Рис. 4 – Слабовыраженный тубулит (t1) и слабое интерстициальное воспаление (i1) (гематоксилин-эозин, ув. 400)

Выводы:

1. Реакции отторжения составляют подавляющее большинство патологии, выявленной в нефробиоптатах при поздней дисфункции аллографта (64/95,5%).
2. Наиболее частым типом реакции отторжения в группах 1-5 лет и более 5 лет после операции является смешанный (42,8% и 48,3%, соответственно, $p > 0,05$).
3. В 25 случаях (39,1%) отторжение сочеталось с наличием возвратной патологии, в 6 случаях (9,4%) с полиомавирусной инфекцией и в 7 (10,9%) – с хронической токсичностью ингибиторов кальциневрина.
4. Подробное морфологическое изучение почечного аллографта позволяет диагностировать причину его поздней дисфункции с целью коррекции проводимой терапии.

Литература

1. Jeong, H. J. Diagnosis of renal allograft rejection: Banff classification and beyond / H. J. Jeong // *Kidney Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 39, № 1. P. 17–31.
2. Bicalho, P. R. Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil / P. R. Bicalho, L. R. Requião-Moura, E. F. Arruda // *Biomed Res. Int.* – 2019. – Vol. 3. – P. 5–7.
3. Drachenberg, C.B. Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods / C. B. Drachenberg, H. H. Hirsch, E. Ramos // *Papadimitriou JC Hum Pathology*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1245–1255.
4. Young, B. A. Cellular proliferation and macrophage influx precede interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity / B. A. Young, E. A. Burdmann, R. J. Johnson // *Kidney International Journal*. – 1995. – Vol. 48, № 2. – P. 439–448.
5. Т Шумаков, В. И. Трансплантация почки / В. И. Шумаков, Я. Г. Мойсюк, Н. В. Тарабарко // *Трансплантология. Руководство для врачей; под ред. В. И. Шумакова*. – М. Медицинское информационное агенство, 2006. – Гл. 12. – С. 331–365.