

М. М. Дмитриев
ПРИЧИНЫ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА
ПО ДАННЫМ НЕФРОБИОПСИЙ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. З. Н. Брагина

Кафедра патологической анатомии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Представлены результаты ретроспективного анализа причин дисфункции у 240 реципиентов трансплантата почки по данным биопсий с учетом срока после операции. В ранние сроки преобладали острое отторжение, донорская патология и острая токсичность ингибиторов кальциневрина. С течением времени отмечался рост случаев с вирусным поражением, возвратной патологией и хронической нефропатией трансплантата.

Ключевые слова: почечный трансплантат, дисфункция, нефробиопсия.

Resume. The results of a retrospective analysis of the causes of graft dysfunction in 240 recipients of transplanted kidney according to the time after the operation are presented. In the early period acute rejection, donor pathology and acute calcineurin inhibitors toxicity were dominated. With a period of time an increase of cases with viral infection, recurrent disease and chronic graft nephropathy is revealed.

Keywords: transplanted kidney, graft dysfunction, renal biopsy.

Актуальность. Дисфункции почечного трансплантата – это проявление гетерогенной группы заболеваний, приводящих к нарушению функции пересаженного органа, которая развивается примерно в 90% случаев в различные сроки после операции. Многие процессы, приводящие к дисфункции трансплантата, имеют одинаковые клинические проявления: повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, снижение диуреза вплоть до анурии. В основе указанных процессов лежат самые разнообразные этиологические факторы и патогенетические механизмы. Для стандартизации подходов к оценке морфологических изменений в почечном трансплантате используют классификацию Banff, которая включает 6 классов: норму, антительное (или гуморальное) отторжение, пограничные изменения, острое клеточное отторжение (интерстициальное и васкулярное), интерстициальный фиброз без специфических признаков хронического отторжения или токсичности и другие изменения, не связанные с отторжением [3]. Золотым стандартом определения причины дисфункции является гистологическое исследование биоптата, которое изменяет диагноз в 30-42% случаев и требует коррекции иммуносупрессии у 38-

83% реципиентов [1].

Цель: анализ морфологических изменений и частоты их встречаемости при дисфункции почечного трансплантата в биоптатах с учетом сроков после пересадки почки.

Задачи:

1. Оценка морфологических изменений в биоптатах трансплантата почки с использованием гистохимических и иммунофлюоресцентных (ИФ) окрасок.
2. Выявление различных причин при дисфункции трансплантата почки.
3. Анализ патологии трансплантата в зависимости от срока после пересадки.

Материал и методы. Проанализированы 240 заключений биопсий почечного трансплантата с оценкой 2136 микропрепаратов почечных трансплантатов за 2014 и 2015 годы, выполненных в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Клинические данные получены из биопсийных карт. Фиксированные в растворе 10% нейтрального формалина образцы ткани почки после стандартной проводки нарезаны по 3 микрона с последующей окраской гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, серебром по Джонсу, трихромом по Массону, конго красным. При наличии морфологических и клинико-лабораторных признаков вирусной патологии проводилось ИГХ исследование на выявление антигенов цитомегаловируса (CMV). Для диагностики возвратной патологии выполнено прямое ИФ исследование с иммуноглобулинами классов G, A, M, компонентами комплемента C3c и C1q, фибриногеном, κ и λ типами легких цепей.

Результаты и их обсуждение. Из 597 проведенных за 2 года нефробиопсий исследование трансплантата почки составило 240 (40,2%). Возраст больных варьировал от 18 до 70 лет, средний составил $39,7 \pm 12,25$ лет. Преобладали мужчины в соотношении 1,3:1 (мужчин – 137 (57,1%), женщин – 103 (42,9%)). Проведен анализ заболеваний почек, которые привели к терминальной почечной недостаточности и потребовали трансплантации почки. В 141 (58,8%) биопсийной карте первичный диагноз не был указан. В 56 (56,6%) случаях больные страдали хроническим гломерулонефритом (ГН) без морфологического уточнения. В 8 (8,1%) наблюдениях форма ГН была уточнена: это 3 пациента с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), 2 с быстро прогрессирующим ГН и по одному с мембранозной, IgA нефропатией и мембранопролиферативным ГН. У 6 (6,1%) больных ХПН развилась на фоне пиело- или интерстициального нефрита, у 5 (5,1%) – поликистоза почек взрослого типа, у 10 (10,1%) – врожденной аномалии мочевых путей, у 14 (14,1%) – сахарного диабета (у 13 - 1 типа, у одного - 2 типа).

Две биопсии (0,8%) оказались неинформативны из-за крайне малого образца или отсутствия ткани почки в биоптате. В 29 (12,1%) случаях установлено по одной патологии трансплантата: острое клеточное отторжение (интерстициальное - 4 (13,8%) и васкулярное - 2 (6,9%)), возвратный гломерулонефрит - 11 (37,9%) и хроническая трансплантационная нефропатия - 5 (17,2%) случаев. В 87% наблюдений выявлено сочетание различных патологических процессов (от 2 до 5). У 19 (7,9%)

пациентов диагностировано острое клеточное отторжение (классы 1, 2, 3 по Banff) с гуморальным компонентом и острой токсичностью ингибиторов кальциневрина (ОТИК). Данное сочетание можно объяснить отсутствием эффекта от терапии высокими дозами ингибиторов кальциневрина и кортикостероидами в случаях отторжения с гуморальным компонентом, когда эффективность терапии низка, но выражено токсическое лекарственное повреждение канальцевого эпителия, еще более усугубляющее дисфункцию трансплантата.

Диаграмма на рисунке 1 отражает частоту и структуру патологии трансплантата почки среди всех исследованных случаев. Так, в 102 (42,5%) случаях наблюдалось острое клеточное отторжение, которое подразделяется на интерстициальное и васкулярное. Морфологическими признаками интерстициального отторжения являются стромальное воспаление и тубулит в результате атаки канальцев лимфоцитами с их проникновением между тубулярным эпителием. Васкулярный тип отторжения характеризуется интимальным артериитом при любой степени интерстициального повреждения. В 84 (35%) наблюдениях выявлена ОТИК, при которой основным признаком является изометрическая вакуолизация канальцевого эпителия. У 71 (29,6%) пациента выявлялось подозрение на гуморальный компонент на основании определения скоплений лейкоцитов в просветах перитубулярных капилляров. Для подтверждения гуморального отторжения важно также выявление линейных отложений компонента C4d, которое в нашем исследовании не проведено из-за отсутствия реактива. Пограничное повреждение ткани трансплантата с наличием слабого тубулита выявлено в 41 (17,1%), донорская патология (сосудистый и интерстициальный склероз) в 63 (26,3%) случаях.

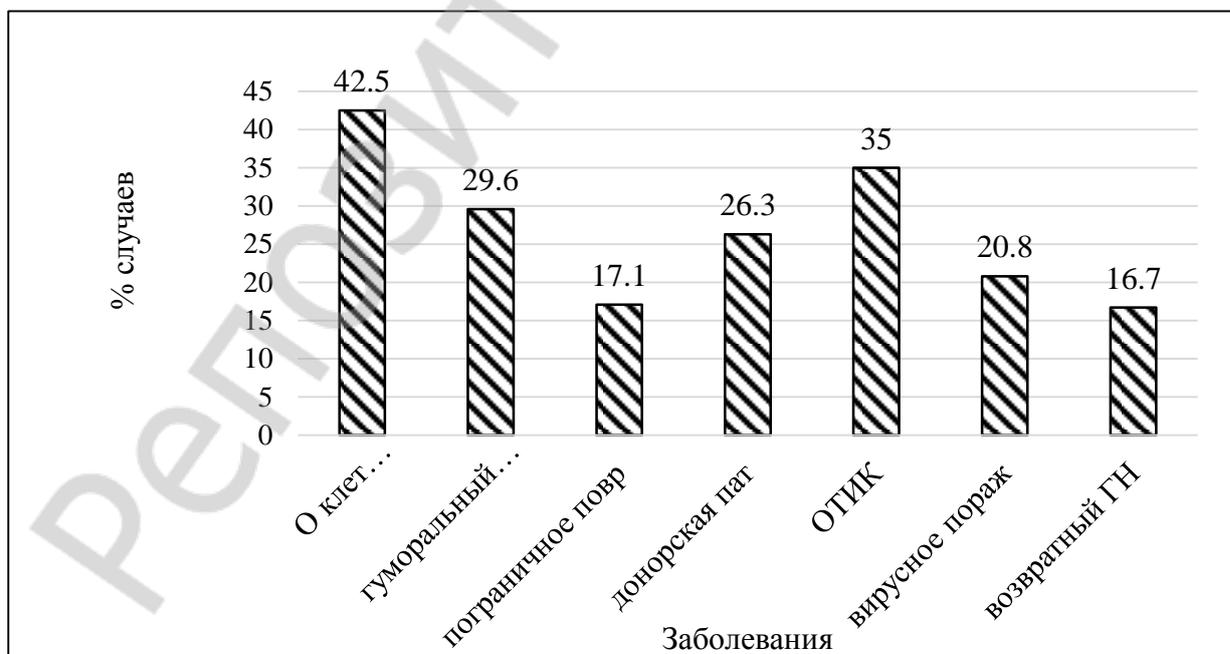


Рисунок 1 – Частота и структура почечной патологии при дисфункции трансплантата

Иммуносупрессивная терапия у пациентов с пересаженной почкой значительно повышает восприимчивость к разнообразной инфекционной патологии: бактериальным, грибковым и вирусным поражениям. Морфологические признаки вирусного поражения трансплантатов отмечались у 50 (20,8%) пациентов, причем в 29 наблюдениях проведено ИГХ исследование на выявление CMV, которое выявило положительный результат в 7. В случаях полиомавирусной инфекции наблюдались характерные включения в ядрах эпителиальных клеток с подтверждением при проведении ПЦР.

Возвратные нефропатии включают как ГН, так и метаболические заболевания, приводящие к дисфункции трансплантата. Сложность их диагностики чаще связана с отсутствием информации о форме ГН, приведшего к почечной недостаточности. Возвратная патология диагностирована в 40 (16,7%) наблюдениях, причем возвратная IgA нефропатия отмечалась в 25 случаях, преимущественно в сроке свыше одного года после трансплантации. Среди другой возвратной патологии наблюдались мембранозная нефропатия (6 случаев), мембранопролиферативный ГН (3 случая), ФСГС (2 случая), сахарный диабет (2 случая). Однако в трансплантате может развиться и новое заболевание, связанное с медикаментозным воздействием, наличием у больных вирусного гепатита и других состояний.

Поскольку клиническая и морфологическая картина имеет характерные особенности в различные сроки после трансплантации, многими авторами выделяется 3 периода (до 3 месяцев, от 3 месяцев до 1 года и более 1 года) [2]. Структура патологии трансплантированной почки с учетом указанных периодов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Структура патологии трансплантата в зависимости от срока после операции

Патология трансплантата	Сроки после трансплантации		
	<3 мес., n=117 (%)	От 3 мес. до 1 года, n=39 (%)	≥1 года, n=84 (%)
Пограничное повреждение	30 (25)	3 (7,7)	8 (9,5)
Отторжение интерстициальное 1А+1В	22 (18,8)	15 (38,5)	22 (26,2)
Отторжение васкулярное 2А+2В+3	29 (24,8)	6 (15,4)	8 (9,5)
Гуморальное отторжение	50 (42,7)	8 (20,5)	12 (14,3)
ОТИК	56 (47,9)	18 (46,2)	7 (8,3)
Донорская патология	58 (49,6)	4 (10,3)	1 (1,2)
Вирусное поражение	3 (2,6)	17 (43,6)	30 (35,7)

Тубулоинтерстициальный нефрит	3 (2,6)	2 (5,1)	4 (4,8)
Возвратная патология	2 (1,7)	6 (15,4)	32 (38,1)
Возвратная IgA нефропатия	1 (0,8)	4 (10,3)	20 (23,8)
Хроническая транспланта. Нефропатия	0	3 (7,7)	31 (36,9)
ХТИК	0	1 (2,6)	9 (10,7)

Как видно из таблицы 1, в сроки до 3 месяцев после пересадки преобладает донорская патология (49,6%), ОТИК (47,9%) и гуморальный компонент отторжения (42,7%), в меньшей степени отмечается сосудистое (24,8%) и интерстициальное (18,8%) Т-клеточное отторжение. С течением времени изменяется процент вирусного поражения трансплантата, который составляет 2,6% в сроке до 3 месяцев, 43,6% от 3 месяцев до года и 35,7% в сроке свыше одного года после пересадки. Токсичность ингибиторов кальциневрина зачастую протекает без яркой клинической картины и в отсутствие коррекции приводит к склерозу почечной паренхимы. Признаки хронической токсичности ингибиторов кальциневрина (ХТИК) не наблюдались в сроке менее 3 месяцев после трансплантации, до 1 года диагностировались только у одного (2,6%) пациента, а в сроке свыше года после операции в 10,7%. В случаях функционирования трансплантата более 1 года значительно чаще встречалась возвратная патология и хроническая трансплантационная нефропатия (38,1%, 36,9% соответственно).

Выводы:

1. Морфологические изменения в трансплантате почки характеризовались различными патологическими процессами и их сочетанием, среди которых наиболее частыми были острое клеточное и гуморальное отторжение, ОТИК, донорская патология.

2. В 48,8% случаев биопсия пересаженной почки выполнялась до 3 месяцев после трансплантации, при этом в 49,6% определяли донорскую сосудистую и интерстициальную патологию, в 47,9% ОТИК, в 41% острое клеточное и в 42,7% гуморальное отторжение.

3. Морфологическая картина повреждения почечного трансплантата в сроке от 3 месяцев до 1 года была представлена преимущественно острым Т-клеточным отторжением (53,9%), вирусным поражением (43,6%) и ОТИК (46,2%).

4. В сроке более 1 года после операции в почечном трансплантате чаще развивались возвратный процесс (38,1%) с преобладанием IgA нефропатии, хроническая нефропатия трансплантата (36,9%) и вирусные инфекции (35,7%).

M. M. Dmitriev

THE CAUSES OF KIDNEY TRANSPLANT DYSFUNCTION IN RENAL BIOPSY

Tutor Associate professor Z. N. Bragina

*Department of Pathological Anatomy,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.
2. Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. В. И. Шумакова. – 2-е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 544 с.
3. Neptinstall's Pathology of the Kidney: in 2 vol. / Ed. by Jennette J.C. [et al.]. - Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007. - 1531p.