

*М.В. Дмитриева, Т.А. Летковская, В.В. Савош,
Э.Г. Голынкин, З.Н. Брагина*

СМЕШАННОЕ ГУМОРАЛЬНОЕ И Т-КЛЕТОЧНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

В работе проанализированы случаи смешанного отторжения почечного трансплантата, выявленные в 67,1% исследованных биоптатов трансплантированной почки. Дана морфологическая характеристика изменений в ткани биоптата при реакциях гуморального и клеточного отторжения. В течение первого года после пересадки почки у пациентов преобладали признаки сочетания острого гуморального и клеточного отторжения (82,6%), после одного года - чаще развивалось хроническое смешанное отторжение (78,6%).

***Ключевые слова:** трансплантат почки, биопсия, смешанное отторжение.*

*M.V. Dmitrieva, T.A. Letkovskaya, V.V. Savosh,
E.G. Golyнкиn, Z.N. Bragina*

MIXED HUMORAL AND T-CELL REJECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

The work analyzed cases of mixed kidney transplant rejection, identified in 67.1% of the examined transplanted kidney biopsies. The morphological characteristics of changes in biopsy during humoral and cellular rejection reactions are given. During the first year after kidney transplantation, signs of a combination of acute humoral and cellular rejection predominated in patients (82.6%), after one-year, chronic mixed rejection more often developed (78.6%).

***Keywords:** kidney transplant, biopsy, mixed rejection.*

Актуальность. В настоящее время трансплантология относится к приоритетным направлениям развития мировой медицины, а морфологическое сопровождение является неотъемлемой частью ведения таких пациентов. У большинства реципиентов почечного аллографта развиваются реакции отторжения, которые патогенетически детерминированы двумя механизмами иммунного ответа: антителоопосредованным (син. «гуморальное») и Т-клеточным. В ряде публикаций описаны случаи наличия в ткани трансплантата обоих типов отторжения [1, 2], обсуждаются морфологические особенности и риски потери аллографта при таком сочетании [3]. Выявление морфологических изменений в ткани пересаженной почки имеет важное значение для лечения пациентов.

Цель исследования: оценить патоморфологические изменения при сочетании гуморального и Т-клеточного отторжения в ткани почечного трансплантата, полученной при пункционной биопсии.

Методы исследования. Изучены 76 гистологических заключений биоптатов ткани трансплантата почки, исследованных на кафедре патологической анатомии и судебной медицины БГМУ. Для выявления патологического процесса в гистологических срезах использованы окраски гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, серебрением по Джонсу, трихромом по Массону, MSB, конго красным. Иммуногистохимическое исследование проведено во всех случаях с антителами к субфракции комплемента C4d. Клинические данные получены из биопсийных карт. Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ Excel 13.0.

Результаты. Морфологические признаки смешанного гуморального и клеточного отторжения обнаружены в 51 (67,1%) случае. Возраст пациентов варьировал в пределах от 23 до 72 лет, средний возраст составил $47,8 \pm 13,0$ лет. По гендерному составу женщины ($n=28/54,9\%$) незначительно преобладали в соотношении Ж:М=1,2:1. Длительность периода от операции пересадки почки до микроскопического исследования составила $17,1 \pm 5,7$ месяцев.

Отторжение трансплантата почки характеризуется его увеличением в размерах за счет отека ткани, напряжением капсулы, расширением коркового вещества, более четкими границами между бледной корой и полнокровными пирамидами. При осложненном течении реакции отторжения могут сопровождаться образованием тромбов в сосудах почки с развитием инфарктов (рис. 1). Клинически пациенты отмечают болезненность при пальпации в области пересаженной почки.

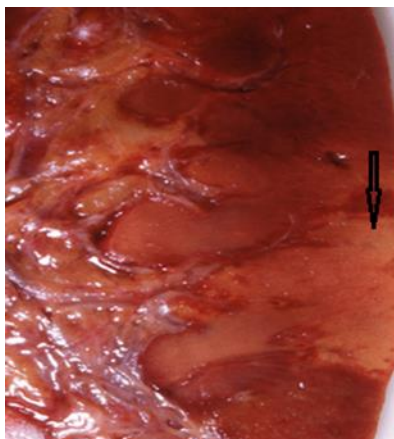


Рис.1. – Ткань трансплантата почки с острым отторжением и инфарктом (стрелка)

Согласно критериям Banff классификации 2019 года, антителоопосредованное отторжение относится к категории 2, Т-клеточное занимает две позиции: категория 3 – пограничное клеточное повреждение и категория 4 – собственно Т-клеточное отторжение. Кроме того, 2-ая и 4-ая категории могут присутствовать в острой (активной) и хронической фазе [2]. Каждая из нозологий устанавливается по наличию определенных гистологических признаков.

Диагноз острого гуморального отторжения ($n=23/45,1\%$) был установлен при наличии признаков микроваскулярного воспаления (гломерулит (рис. 2А) и перитубулярный капиллярит (рис. 2Б)), линейной экспрессии С4d в перитубулярных капиллярах и у 4-х пациентов был подтвержден присутствием донор-специфических антител.

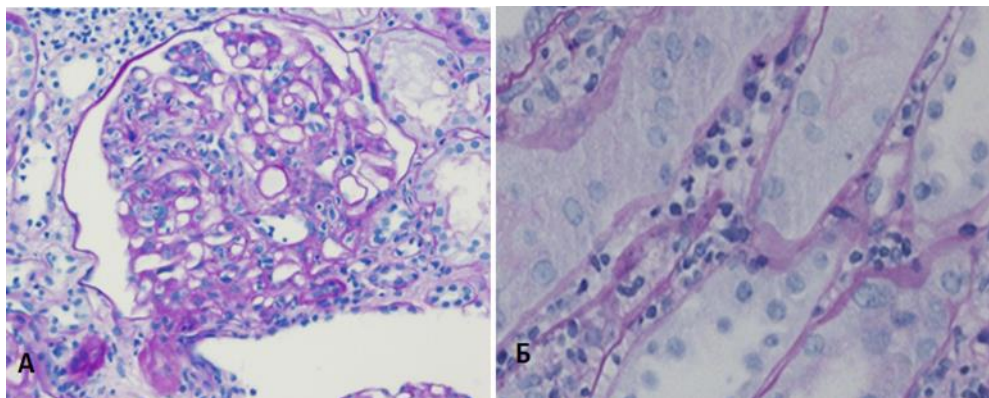


Рис.2. – Микроваскулярное воспаление: А - гломерулит в клубочке (реактив Шиффа, ув. x200), Б - перитубулярный капиллярит (реактив Шиффа, ув. x400)

Т-клеточное отторжение характеризуется интерстициальным воспалением и тубулитом различной степени (рис. 2А). Признаки артериита (рис. 2Б) могут наблюдаться как при гуморальном, так и при клеточном отторжении [2].

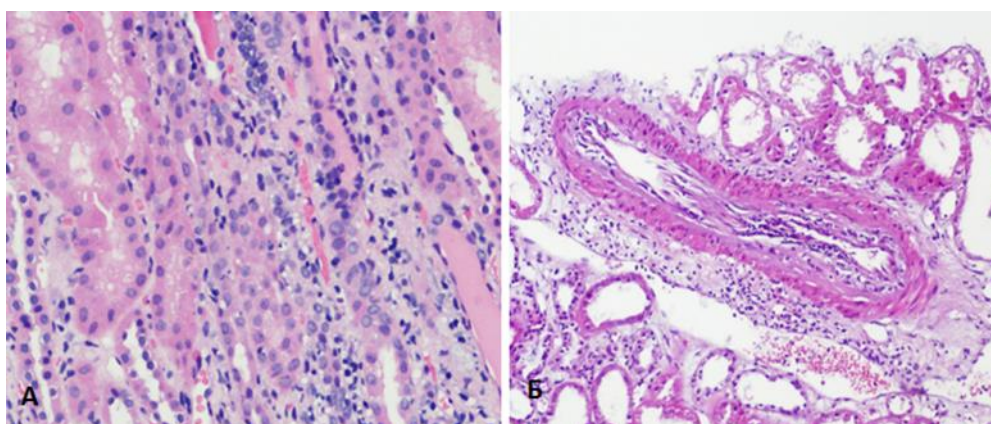


Рис. 3. – Признаки Т-клеточного отторжения: А – инфильтрация стромы лимфоцитами, тубулит (гематоксилин-эозин, ув. x300), Б – интимальный артериит (реактив Шиффа, ув. x200)

При хроническом активном отторжении ($n=18/35,3\%$) кроме вышеперечисленных признаков наблюдались хроническая трансплантационная гломерулопатия в виде удвоения контуров базальных мембран клубочков и хроническая трансплантационная васкулопатия в виде фиброинтимальной пролиферации междольковых артерий. Хроническое неактивное гуморальное отторжение выявлено в 10 (19,6%) случаях.

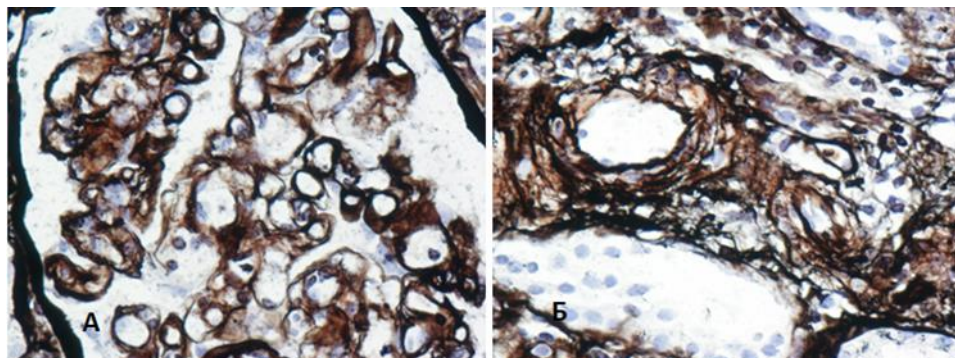


Рис.4. – Признаки хронического гуморального отторжения: А – Двойные контуры базальных мембран клубочка (серебрение по Джонсу, ув.х400), Б – ламинация перитубулярных капилляров (серебрение по Джонсу, ув.х400)

Нами были выявлены следующие сочетания гуморального и клеточного отторжения: острое гуморальное и Т-клеточное наблюдались в 19 (37,3%) случаях, острое гуморальное и пограничное клеточное повреждение - в 4 (7,8%), хроническое активное гуморальное с Т-клеточным – в 17 (33,3%), хроническое активное гуморальное с пограничным клеточным – в 1 (2,0%), хроническое неактивное гуморальное с Т-клеточным – в 10 (19,6%).

В отношении отторжения важным рубежом является период одного года после трансплантации. Мы сравнили долю случаев смешанного отторжения в сроки до и после этого периода и выявили, что в течение первого года после пересадки почки чаще наблюдалось развитие реакций острого смешанного отторжения (n=19/82,6%), в более позднем периоде преобладали признаки хронического гуморального (активного и неактивного) отторжения с Т-клеточным и пограничным (n=22/78,6%).

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало, что совместное развитие клеточного и гуморального компонентов отторжения часто (67,1%) наблюдается в исследованных биоптатах трансплантированной почки, проявляясь преимущественно сочетанием острого гуморального с Т-клеточным отторжением (37,3%) и хронического активного гуморального с Т-клеточным отторжением (33,3%).

В течение первого года после пересадки почки у пациентов преобладали признаки сочетания острого гуморального и клеточного отторжения (82,6%), после одного года - чаще развивалось хроническое смешанное отторжение (78,6%).

Литература

1. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials / M. Haas [et al.] // Am. J. Transplant. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 293-307.

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.

3. An integrative approach for the assessment of peritubular capillaritis extent and score in low-grade microvascular inflammation – associations with transplant glomerulopathy and graft loss. / N. Kozakowski [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2019. – Vol. 34. – P. 166-217.