

E.A. Занемонец, В.А. Очковский
РОЛЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ДИНАМИКЕ ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

**Научные руководители: канд. мед. наук, доц. М.В. Дмитриева¹,
Д.Д. Дусь²**

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

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,

²УЗ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

E.A. Zanemonets, V.A. Ochkovskiy

THE ROLE OF PLASMAPHERESIS IN THE DYNAMICS OF HUMORAL KIDNEY TRANSPLANT REJECTION

Tutors: PhD, associate professor M.V. Dmitrieva¹, D.D. Dus²

*¹Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine
with a Course of Advanced Training and Retraining*

Belarusian State Medical University, Minsk

*²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology
and Hematology, Minsk*

Резюме. Аппаратный плазмаферез (АПФ) продемонстрировал значимую эффективность в снижении активности острого гуморального отторжения почечного трансплантата, что подтверждается уменьшением выраженности гистологических показателей воспаления (васкулита на 90%, индекса активного воспаления на 50%) и корреляцией с динамикой С-реактивного белка (СРБ) ($r=0.52$, $p=0.036$).

Ключевые слова: аппаратный плазмаферез, гуморальное отторжение.

Resume. Therapeutic plasma exchange (TPE) demonstrated significant efficacy in reducing acute antibody-mediated rejection activity in renal allografts, as evidenced by decreased histologic inflammatory markers (90% reduction in vasculitis, 50% reduction in active inflammation index) and correlation with C-reactive protein (CRP) dynamics ($r=0.52$, $p=0.036$).

Keywords: therapeutic plasma exchange, antibody-mediated rejection.

Актуальность. Аппаратный плазмаферез (АПФ) является важным компонентом терапии осложнений, возникающих после трансплантации почки [1, 2, 3], оказывая значительное влияние на гистологическую картину тканей трансплантата [4]. Настоящее исследование направлено на углубленный анализ гистологических изменений после применения современных протоколов плазмафереза.

Цель: оценить влияние АПФ на динамику клинических и морфологических параметров трансплантата почки.

Задачи:

1. Произвести ретроспективный анализ динамики гистологических параметров почечного аллографта пациентов, прошедших АПФ.
2. Изучить влияние АПФ на биохимические маркеры острого гуморального отторжения.
3. Определить взаимосвязь между уровнем воспалительных маркеров крови и

индексом активного воспаления (AB) в почечном аллографте.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное комплексное исследование эффективности АПФ у 20 реципиентов почечного трансплантата (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 30 до 74 лет (средний возраст $51,3 \pm 12,4$ года). Всем пациентам проведен лечебный большеобъемный непрерывный плазмаферез на аппарате "COMTEC Fresenius". В исследуемой группе 14 пациентов получили первичный трансплантат и 6 – повторный. Временной интервал после трансплантации до начала АПФ варьировал от 1 до 43 суток ($M=5$ суток), а количество проведенных сеансов плазмафереза составило от 3 до 10 ($5,6 \pm 2,1$). Гистологическое исследование почечного аллографта производилось до и после сеансов АПФ с оценкой по классификации Banff 2019.

В качестве основного инструмента оценки эффективности АПФ использовался индекс AB, объединяющий четыре параметра по шкале Banff: гломерулит (g, 0-3 балла), тубулит (t, 0-3 балла), васкулит (v, 0-3 балла) и перитубулярный капиллярит (ptc, 0-3 балла) (Рис.1).

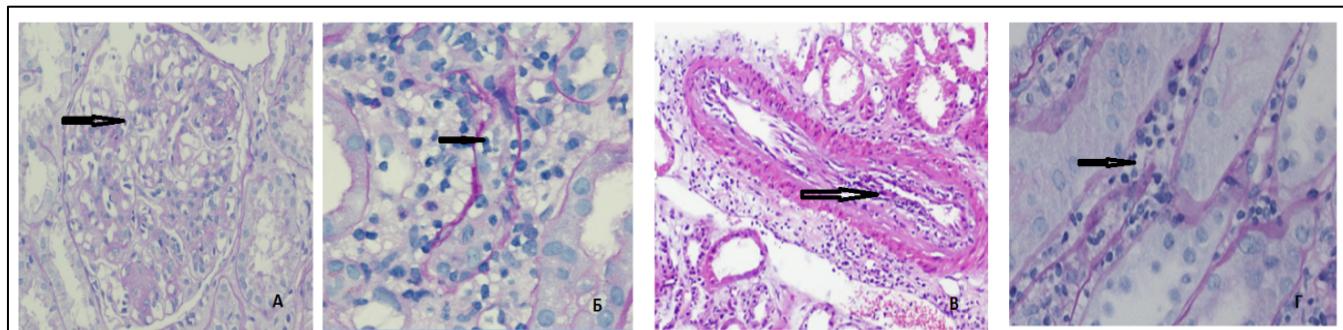


Рис. 1 – Гломерулит (А), тубулит (Б), васкулит (В) и перитубулярный капиллярит (Г)

Статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel 2020 и Statistica 10.0 с применением поправки Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений.

Результаты и их обсуждение. Исходные лабораторные и гистологические показатели пациентов демонстрировали широкую вариабельность: уровень креатинина до лечения составлял 307 [207;365] мкмоль/л, мочевины - 21.6 [14.7;26.4] ммоль/л, С-реактивного белка - 35.9 [14.1;56.9] мг/л.

До начала серии сеансов аппаратного плазмафереза были определены следующие исходные гистологические параметры: гломерулит 1,5 [1,0;1,5] балла, тубулит 1 [0,25;1,0] балла, васкулит 1 [0,25;2,0] балла, перитубулярный капиллярит 1,5 [1,0;2,0] балла, воспаление интерстиция 1 [1,0;1,5] балла, гиалиноз артериол 1 [0,0;1,5] балла, активное воспаление на 5 [4,0;6,0] баллов (Рис.2).

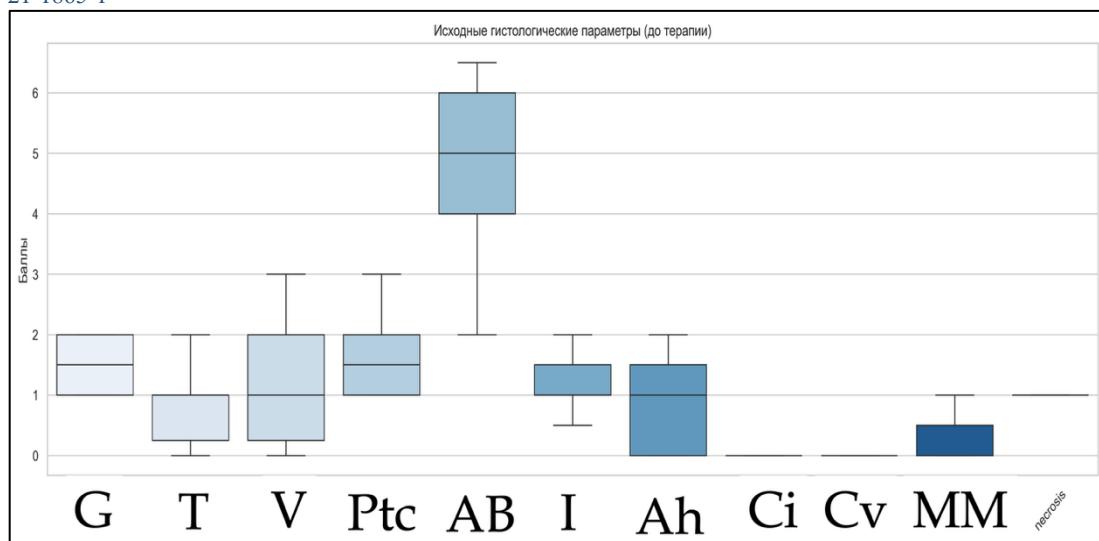


Рис. 2 – Исходные гистологические параметры

В результате оценки изменений в биохимическом анализе в серии сеансов АПФ крови было выявлено снижение на 75 [57; 85] % уровня С-реактивного белка (СРБ), в то время как остальные показатели биохимического анализа крови остались на прежнем уровне, или изменились незначительно. Так, концентрация калия осталась стабильной: 4.6 [4.00; 4.75] ммоль/л до и 4.4 [4.20; 4.75] ммоль/л после ($p=0.4413$). Уровень натрия продемонстрировал незначительное снижение с 139 [135.50; 144.00] ммоль/л до 136 [135.00; 141.00] ммоль/л, но статистическая значимость отсутствовала ($p=0.3955$). Различия в уровне креатинина не достигли статистической значимости ($p=0.7983$). Для мочевины $p=0.1447$ также указывает на отсутствие значимых изменений (Рис. 3).

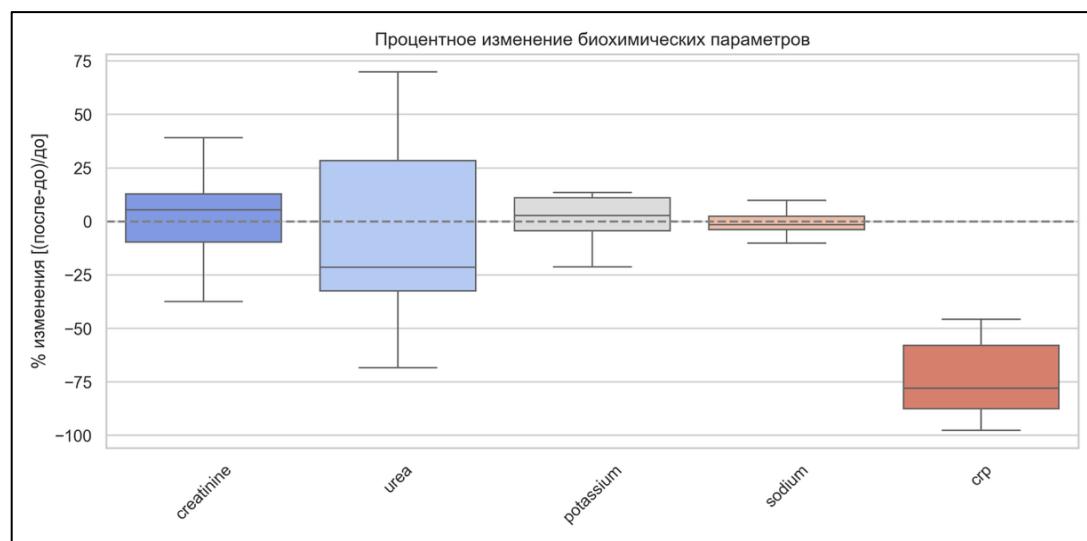


Рис. 3 – Динамика биохимических показателей

Была произведена оценка эффективности АПФ в снижении активности реакции острого гуморального отторжения по изменениям в гистологической картине аллогraftа. В результате наблюдалось снижение активности гломерулита на 25 [0,0;50,0]%, тубулита на 45 [0,0;60,0]%, васкулита на 90 [80,0;95,0]%, перитубулярного

капиллярита на 50 [45,0;100,0] % а индекса активного воспаления как интегрального параметра, отражающего выраженность острого гуморального отторжения, на 50 [35,0;60,0] % (Рис. 4).

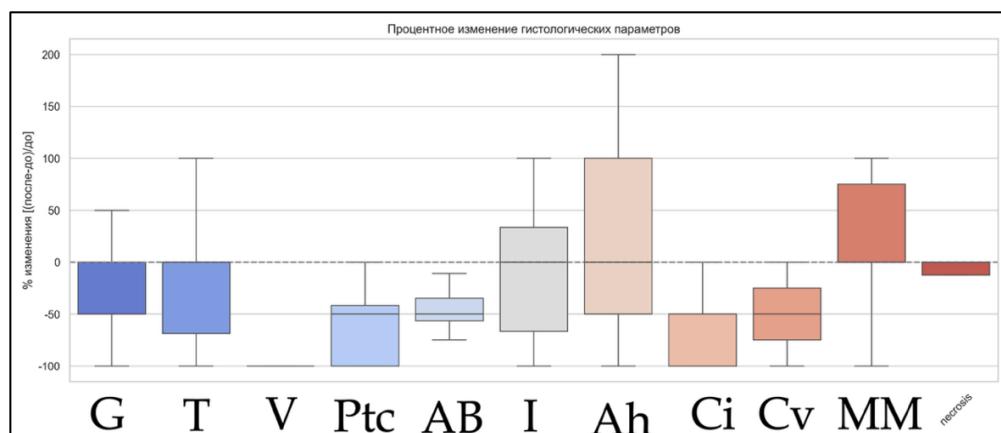


Рис. 4 – Динамика гистологических параметров Banff при проведении серии сеансов АПФ

При детальном анализе гистологических параметров по завершению серии сеансов выявлено значимое уменьшение показателя васкулита с 1.1 [0.5;2.0] до 0.7 [0;1.0] баллов ($p=0.024$), тенденция к снижению степени гломерулита с 1.2 [1.0;2.0] до 1.0 [0.5;1.0] баллов ($p=0.061$) и капиллярита с 1.5 [1.0;2.0] до 1.2 [0.5;1.5] баллов ($p=0.057$). Параметры хронических изменений и некроза остались без динамических изменений ($p>0.1$).

При проведении корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена была выявлена устойчивая взаимосвязь между исходным уровнем СРБ и индексом активного воспаления ($r=0.61$, $p=0.006$), обнаружена положительная корреляция между степенью снижения СРБ и уменьшением индекса активного воспаления ($r=0.52$, $p=0.036$) (Рис. 5).

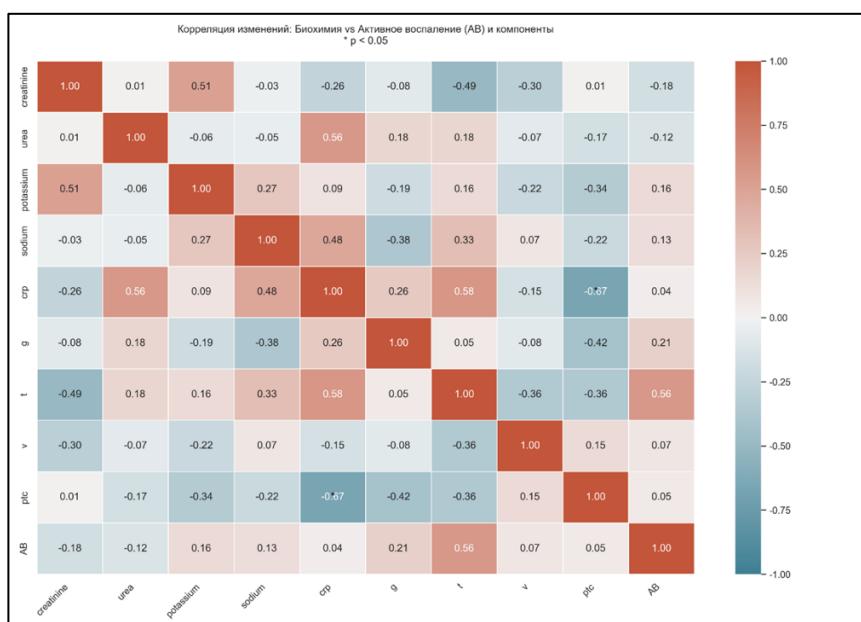


Рис. 5 – Корреляционный анализ изменений лабораторных показателей и гистологических параметров

В ходе изучения влияния начальных биохимических и гистологических параметров на эффективность применяемой терапии было определено, что предикторами выраженного ответа на терапию оказались исходно повышенный уровень СРБ (>35 мг/л) и высокий индекс АВ ($AI \geq 5$ баллов). У пациентов с $CRB > 35$ мг/л наблюдалось более выраженное снижение индекса AI (на 1.8 ± 0.6 балла против 0.9 ± 0.4 в группе с меньшими значениями СРБ, $p=0.009$) и более значительное уменьшение уровня СРБ (-28.4 ± 12.1 мг/л против -14.2 ± 8.3 , $p=0.012$).

Пациенты с исходным васкулитом ($V \geq 2$ баллов) продемонстрировали более выраженное снижение данного показателя после АПФ (-1.1 ± 0.4 балла) по сравнению с группой, имевшей менее выраженный васкулит (-0.5 ± 0.3 балла, $p=0.063$). Эта тенденция особенно заметна при сочетании с другими маркерами воспаления: при $v \geq 2 + CRB > 35 - \Delta v = -1.3 \pm 0.5$ ($p=0.072$), при $v \geq 2 + AI \geq 5 - \Delta v = -1.4 \pm 0.6$ ($p=0.068$).

Выводы:

1. АПФ эффективен в снижении степени АВ ($p=0.042$) (васкулита ($p=0.024$)), выявлена тенденция к снижению степени гломерулита ($p=0.061$) и капиллярита ($p=0.057$), но не влияет на показатели хронических изменений ($p>0.1$).
2. Лучший ответ на терапию АПФ – у пациентов с высоким уровнем СРБ ($p=0.009$) и АВ ($p=0.012$).
3. Выявлена устойчивая взаимосвязь между уровнем воспалительных маркеров крови (СРБ) и уменьшением индекса АВ в почечном аллографте ($r=0.52$, $p=0.036$).
4. Перспективные, но не достигшие статистической значимости изменения других параметров требуют дальнейшего изучения на более крупной выборке.

Литература

1. de Sousa, A. M. Histological outcomes after therapeutic plasma exchange for antibody-mediated rejection in kidney transplantation / A.M. de Sousa, J.R. Silva, P.M. Santos // Transplant Immunology. – 2020. – Vol. 62. – P. 101306.
2. Mella, A. Chronic antibody-mediated rejection in kidney transplantation: Current treatment options / A. Mella, M. Messina, G.P. Segoloni // World Journal of Transplantation. – 2018. – Vol. 8, № 6. – P. 232–241.
3. Tobian, A. A. R. ABO-incompatible kidney transplantation: Current practice and future directions / A.A.R. Tobian, D.M. Stablein, J.R. Thistlethwaite // American Journal of Transplantation. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 8–16.
4. Straatmann, C. Ultrastructural changes in recurrent FSGS after plasma exchange therapy / C. Straatmann, S. Sethi, A.M.De Vries // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. 1783–1789.