

¹Дмитриева М. В., ²Летковская Т. А., ¹Юдина О. А., ¹Пучков А. Ф.,
²Брагина З. Н., ¹Юнёва Ю. Н., ²Дмитриев М. М.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ В БИОПСИЯХ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

¹ Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск,

² Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Многие осложнения в трансплантированных почках (ТП), имеющие различную этиологию и патогенез, клинически проявляются однотипно в виде снижения или прекращения функции трансплантата. Одним из основных осложнений является острое отторжение (ОО), которое может развиваться в любые сроки после операции и сочетаться с другими патологическими состояниями, ухудшающими функцию ТП. Наиболее точная дифференциальная диагностика может быть осуществлена только морфологическими методами исследования. Расширение диагностических возможностей, а также углубление научных данных об этиологии, патогенезе и морфогенезе различных видов осложнений в трансплантированных органах становится возможным при морфологическом исследовании с использованием гистохимических, иммуногистохимических (ИГХ) и иммунофлюоресцентных (ИФ) методик. Для стандартизации подходов в оценке степени отторжения ТП используется классификация, принятая в августе 1991 г. в городе Banff (Канада), с последующими дополнениями и уточнениями.

Цель исследования: проанализировать структуру распространенности и морфологические изменения почечного трансплантата при остром отторжении по данным нефробиопсий.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили результаты пункционных биопсий почечных трансплантатов пациентов с ОО, проведенных в городском клиническом патологоанатомическом бюро г. Минска за 2014–2015 гг. Фрагменты ткани почки, фиксированные в 10 % буферном формалине, проводили в спиртах возрастающей концентрации и после заливки в парафин выполняли серийные срезы толщиной 3 микрона с последующей окраской препаратов гематоксилином-эозином и гистохимическими окрасками конго красным, ШИК, трихромом по Массону, серебрением по Джонсу. Для идентификации вирусного агента выполнялось ИГХ исследование на цитомегаловирус (CMV). При подозрении на возвратный или вновь развившийся в ТП гломерулонефрит (ГН) проводилась люминесцентная микроскопия с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M, компонентами комплемента C1q, C3, к и λ легкими цепями. Клинические данные получены из биопсийных карт и историй болезни. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Statistica 8.

Результаты и обсуждение. ОО выявлено в 146 (60,8 %) биопсиях почечных трансплантатов. Возраст пациентов варьировал от 18 до 70 лет, в среднем составил $40,4 \pm 12,77$ лет. Соотношение женщин и мужчин 1 : 1,4 (61 женщина (41,8 %) и 85 мужчин (58,2 %)). В 6 (4,1 %) наблюдениях выявлено по одной патологии (в 4 интерстициальное отторжение (ИО), в 2 — васкулярное (ВО)), в остальных случаях (95,9 %) диагностировано от 2 до 5 патологических процессов.

По классификации Vanff выделяют пограничное повреждение (ПП) трансплантата, которое само по себе не относится к ОО, но может быть его предвестником или даже проявлением при недостаточности материала в биоптате. ПП характеризуется слабым тубулитом (до 4 лимфоцитов в поперечном срезе канальца) и незначительной лимфоцитарной инфильтрацией интерстиция, занимающей до 25 % представленного фрагмента ткани ТП [1]. Таких пациентов в нашем исследовании было 35 (24 %). Причем в 13 случаях ПП наблюдалось в сочетании с донорской патологией (ДП), в 12 — с острой токсичностью ингибиторов кальциневрина (ОТИК) и в 8 случаях с наличием лейкоцитов в перитубулярных капиллярах, что не позволяло исключить гуморальный компонент. Важность диагностики пограничного повреждения заключается в необходимости назначения таким пациентам пульс-терапии стероидами с профилактической или лечебной целью.

Острое клеточное ИО наблюдалось у 60 (41,1 %) пациентов и было представлено двумя типами: тип 1А характеризовался умеренным тубулитом (от 5 до 10 лимфоцитов) — 50 (83,3 %) случаев. При выраженном тубулите в сочетании с тяжелой инфильтрацией интерстиция мононуклеарами диагностировалось ОО 1В по Vanff, что наблюдалось в 10 (16,7 %) случаях. ОО 2А, 2В и 3 характеризуется патологией сосудов трансплантата — интимальным артериитом вне зависимости от выраженности клеточного компонента отторжения [1]. ВО в нашем исследовании наблюдалось у 42 (28,8 %) пациентов, из них ОО 2А — в 39 (92,9 %), 2В — в 1, ОО 3 — в 2 случаях. Сочетание интерстициального и васкулярного типов ОО с другими патологическими процессами в ТП представлено в табл. 1.

ИО достоверно более часто сочеталось с вирусным поражением ($\chi^2 = 5,42$; $p < 0,05$), ВО с гуморальным компонентом ($\chi^2 = 8,51$; $p < 0,01$). Достоверных различий по ОТИК, ДП и развитию возвратного ГН не получено ($p > 0,05$).

Сочетание групп ИО и ВО с другой патологией

Типы ОО	ГК	ОТИК	Вирус пор	ДП	Возвр. ГН
ИО (1А + 1В) n = 60	21 (35 %)	20 (33,3 %)	15 (25 %)*	15 (25 %)	4 (6,7 %)
ВО (2А + 2В + 3) n = 42	27 (64,3 %)*	17 (40,5 %)	3 (7,1 %)	11 (26,2 %)	5 (11,9 %)

Примечание: * значения достоверны при $p < 0,05$.

Характерными морфологическими признаками гуморального отторжения являются гломерулит, присутствие в просветах перитубулярных капилляров лейкоцитов и компонента С4d при ИГХ/ИФ исследовании. В проведенном исследовании реакция на С4d не выполнялась из-за отсутствия реактива, поэтому нельзя четко и однозначно высказаться о гуморальном отторжении, можно только предполагать наличие гуморального компонента (ГК) по первым двум признакам. Острая стероидрезистентная дисфункция трансплантата и положительная донор-специфическая перекрестная проба являлись дополнительными критериями в пользу гуморального компонента. В нашем исследовании 65 наблюдений (44,5 %) ГК сочетались с другими патологическими процессами в ТП, наиболее часто — с ВО и ДП (по 26 случаев (40 %)), несколько реже — с ОТИК и ИО (по 21 случаю (32,3 %)) (рис.).

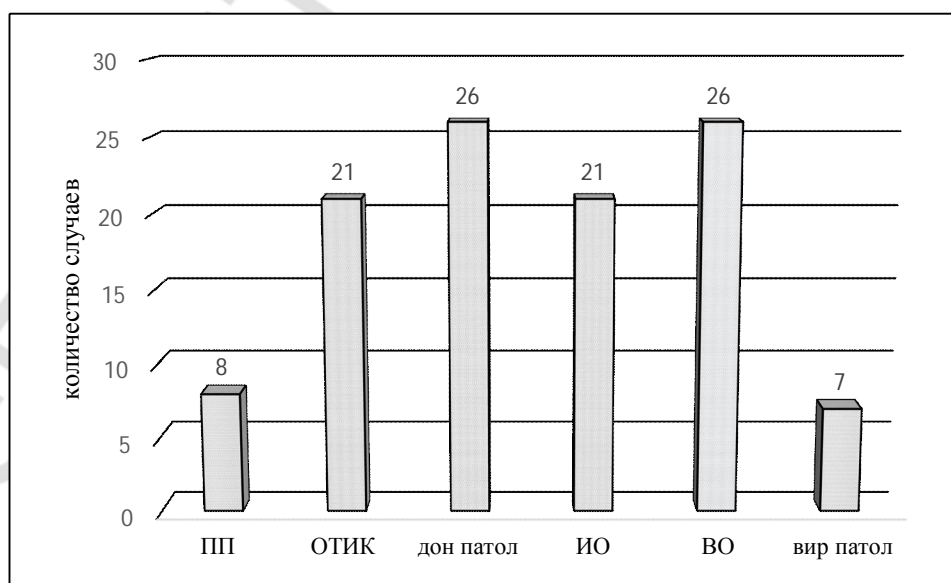


Рис. Сочетание ГК с другой патологией ТП

В течение посттрансплантационного периода выделяют три основных этапа: до 3 месяцев, от 3 месяцев до 1 года, свыше 1 года [2]. Иммунологический ответ наиболее выражен в ранние сроки после операции и ослабляется с течением времени. Проанализированы данные по развитию форм отторжения в зависимости от срока после пересадки почки (табл. 2).

Распределение типов ОО в зависимости от срока после трансплантации

Типы ОО	До 3 месяцев, n = 84	От 3 мес. до 1 года, n = 26	Свыше 1 года, n = 36
ПП	25 (29,8 %)	3 (11,5 %)	3 (8,3 %)
ИО	23 (27,4 %)	15 (57,7 %)	22 (61,1 %)
ВО	28 (33,3 %)	6 (23,1 %)	8 (22,2 %)
ГК	49 (58,3 %)	7 (26,9 %)	9 (25 %)

В раннем сроке после пересадки почки (до 3 месяцев) преобладали признаки ГК, ВО и ПО (58,3 %, 33,3 % и 29,8 % соответственно) с их значительным снижением в сроке после 3 месяцев и после 1 года. В то же время ИО нарастало с течением времени (от 27,4 % до 61,1 %), что возможно связано с трудностями дифференциальной диагностики по морфологической картине с интерстициальным нефритом.

Выводы:

1. Морфологическая оценка биопсии почечного трансплантата с использованием световой и ИГХ/ИФ микроскопии является надежным методом диагностики формы острого отторжения, что важно для выбора лечебной тактики.

2. В подавляющем большинстве случаев ОО (95,9 %) диагностируется сочетание нескольких патологических процессов. Так, ИО достоверно более часто сочеталось с вирусным поражением ($\chi^2 = 5,42$, $p < 0,05$), ВО — с гуморальным компонентом ($\chi^2 = 8,51$, $p < 0,01$). ГК в 40 % наблюдался в сочетании с ВО и ДП, в 32,3 % — с ИО и ОТИК.

3. В период до 3 месяцев после трансплантации преобладал ГК, с течением времени нарастал процент случаев ИО.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Heptinstall's Pathology of the Kidney* : in 2 vol. / ed. by J. C. Jennette [et al.]. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 1531 p.
2. *Трансплантология*. Руководство для врачей / под ред. В. И. Шумакова. М. : Медицинское информационное агентство, 2006. 540 с.

¹*Dmitrieva M., ²Letkovskaya T., ¹Yudina O., ¹Puchkov A.,
²Bragina Z., ¹Yuneva Y., ²Dmitriev M.*

Morphological characteristics of acute rejection in kidney transplant biopsy

¹ *City Clinical Pathologic Bureau, Minsk, Republic of Belarus,*
² *Belarusian State Medical University, Minsk*

The study represents morphological characteristics of acute kidney transplant rejection and prevalence in allograft biopsy. Combination of pathological processes as well as distribution of forms of acute rejection, depending on posttransplantation time is presented.

Key words: transplanted kidney, kidney biopsy, acute rejection.