

УДК 612.017.1+616.61-089+843.076-037

Н. И. Ташевская, Ю. В. Фурман, В. С. Недзвецкий

*Днепропетровский национальный университет им. Олеса Гончара
Российский государственный социальный университет*

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА С ЦЕЛЮ ПРОДЛЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Рассматривается необходимость тщательной оценки состояния почечного аллотрансплантата на всех стадиях его жизни. При этом делается акцент на необходимости комплексного подхода к диагностике с применением неинвазивных и инвазивных методов, что будет способствовать продлению срока функционирования почечного аллотрансплантата.

Н. І. Ташевська, Ю. В. Фурман, В. С. Недзвецкий

*Дніпропетровський національний університет ім. Олеса Гончара
Російський державний соціальний університет*

КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА З МЕТОЮ ПОДОВЖЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ

Розглядається необхідність ретельної оцінки стану ниркового алотрансплантата на всіх стадіях його життя. При цьому робиться акцент на необхідності комплексного підходу до діагностики із застосуванням неінвазивних та інвазивних методів, що буде сприяти подовженню терміну функціонування ниркового алотрансплантата.

N. I. Tashevskaya, Y. V. Furman, V. S. Nedzvetsky

*Oles' Gonchar Dnipropetrovs'k National University,
Russian State Social University*

COMPLEX DIAGNOSTICS OF KIDNEY ALLOGRAFT FOR INCREASING ITS FUCTIONING LIFETIME

This review covers the necessity of deep estimation of kidney allograft state on each stage of its life. Particular emphasis was made on complex investigation by invasive and noninvasive diagnostics methods. This way will be helpful for increasing of the kidney allograft lifetime.

Введение

Отдаленные результаты трансплантации почки практически не изменились за последние 20 лет, несмотря на значительный прогресс в улучшении кратковременного функционирования почечного аллотрансплантата (ПАТ), достигнутый благодаря внедрению генотипирования и более эффективных методов иммуносупрессии [14]. Причиной этого является хроническое кумулятивное воздействие повреждающих факторов иммунной и неиммунной природы, что ведет к склерозу ПАТ [4; 12; 13] и сниже-

нию массы действующих нефронов. Вследствие многообразия повреждающих факторов и их возможных комбинаций дифференциальная диагностика причины дисфункции ПАТ трудна, особенно в поздние сроки после трансплантации. В этой связи профилактика и ранняя диагностика поражений ПАТ приобретают первостепенное значение. Одним из подходов к решению этих задач является мониторинг морфологического состояния ПАТ [1; 2].

Еще одним основным фактором длительного функционирования аллотрансплантата является иммунологическая совместимость донора и реципиента по HLA-антигенам I (HLA-A и B) и II классов (HLA-DR). Серологическое выявление HLA-антигенов I и II классов является основой тканевого типирования, традиционно используемого для селекции пар донор – реципиент при клинической трансплантации. В настоящее время антигены HLA-системы II класса определяют методом ДНК-типирования. По сравнению с серологией ДНК-типирование имеет ряд преимуществ. Точность ДНК-типирования выше, нежели типирование серологическое. Исследуя ДНК, можно выявить сложные специфичности HLA, то есть те, которые открываются редкими или труднодоступными аллоантисыворотками с высокой специфичностью [9; 10].

Материал и методы исследований

Обследовано 189 реципиентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, и 65 доноров. Целью исследования являлась оценка преимуществ селекции по антигенам II класса HLA-системы, определяемым методом ДНК-типирования, по сравнению с селекцией по антигенам I класса. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием диагностических наборов для ДНК-типирования (НПФ «ДНК-технология», Москва). Амплификацию проводили на генном амплификаторе «Gene Amp PCR System 2400» в режиме активного регулирования температуры реакционной смеси. Детекцию амплифицированной ДНК проводили электрофорезом в 3 % агарозном геле с визуализацией ее на трансиллюминаторе. Антигены A-, B-локусов определяли лимфоцитотоксическим тестом. Материалом для исследования послужила кровь больных и селезенка доноров.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований и сравнительной оценки подбора пар донор – реципиент выявлено, что генотипирование обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Это сказывается на качестве проведенных исследований и является важным условием для проведения успешной трансплантации. Селекция по антигенам II класса HLA-DR имеет преимущественный эффект, обеспечивает лучшее приживание трансплантата и его высокую выживаемость, чем селекция по антигенам I класса HLA-A и HLA-B локусы, что можно объяснить разницей в структуре антигенов I и II классов (структура антигенов I класса имеет решающее значение для цитотоксического эффекта Т-клеток, а антигенов II класса – для процесса презентации антигена) [7]. Подбор по антигенам HLA-DR более рационален, так как позволяет проводить селекцию только по двум антигенам, что увеличивает вероятность совместимости.

Кроме совместимости пар донор – реципиент важным моментом является морфологическая оценка и мониторинг состояния ПАТ. Общепринятым методом определения пригодности почки для трансплантации является визуальная оценка трансплантата. Однако некоторые структурные изменения в донорской почке не имеют макроскопических проявлений и могут быть диагностированы только при микроскопическом исследовании. Поэтому обязательным элементом морфологического мониторинга

га являются преимплантационные биопсии, которые позволяют оценить состояние донорских почек, и, в случае их пригодности для трансплантации, становятся «биопсией сравнения» для последующих исследований [1; 5; 7; 8; 10].

В зависимости от клинических признаков реакция отторжения бывает:

- 1) сверхострая: а) немедленная, возникающая в течение нескольких минут после пересадки и б) ускоренная, наступающая на протяжении первых 1–5 дней;
- 2) острая: а) ранняя, характеризующаяся развитием в период 6–10 дней после пересадки и б) поздняя, наблюдающаяся через 11 дней – несколько недель после пересадки;
- 3) хроническая, через несколько месяцев (лет) после трансплантации.

Клеточный инфильтрат отторгающихся аллогенных почек разнообразен и постоянно изменяется [10]. При морфологических исследованиях пересаженной почки после ее отторжения по сверхострому или ускоренному типу выявляется скопление форменных элементов и прежде всего тромбоцитов и лейкоцитов в микрососудистом ложе трансплантата, обширные отложения фибриновых тромбов в просвете капилляров, а также в мелких и средних почечных сосудах. Отложение фибрина сопровождается микротромбозом капилляров клубочка, некрозом отдельных капиллярных петель, закупоркой приносящих артериол, междольковых и других артерий, тромбозом околоканальцевых капилляров и некрозом отдельных почечных канальцев, некрозом канальцев наружного слоя коркового вещества почки и развитием картины тотального некроза [12].

Морфологические проявления хронического отторжения имеют свои особенности. В этих случаях интерстициальная клеточная инфильтрация, характерная для острого отторжения, сменяется преобладанием сосудистых поражений. Наблюдаются фибриноидный некроз стенки артериол и мелких артерий, сужение их просвета. Отличительной чертой хронического отторжения является также то, что в процесс рано вовлекаются клубочки. Эти сосудистые нарушения и вялотекущее хроническое воспаление сопровождаются прогрессирующим ухудшением функции трансплантата, отражая процесс замещения фиброзной тканью разрушенной почечной паренхимы [9].

В ранний период после операции необходим тщательный мониторинг состояния ПАТ путем оценки в динамике его азото- и водовыделительной функции и результатов общеклинических исследований. Среди причин нарушения ранней функции ПАТ различают: 1) острый канальцевый некроз; 2) острое антителопосредованное отторжение (АОО); 3) кортикальный некроз / инфаркт; 4) эндотелиальное повреждение; 5) острую токсичность ингибиторов кальциневрина; 6) тромботическую микроангиопатию; 7) медикаментозный интерстициальный нефрит; 8) молниеносное возвратное заболевание; 9) предсуществующую патологию [11]. Поэтому точный диагноз может быть выставлен только при проведении биопсийного исследования.

Согласно М. Pascual и соавт. [17], результаты биопсии, выполненной в первые 30 дней после трансплантации, требуют изменения врачебной тактики в 39 % случаев, а в сроке до одного года – у 56 % пациентов. Целесообразность ранних биопсий объясняется тем фактом, что после первого года морфолог чаще всего имеет дело с неспецифическими изменениями или сочетанием нескольких патологических процессов, что затрудняет диагностику. Ранние неинвазивные показатели функции ПАТ имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение [18].

Заключение

Проведенное исследование подтверждает преимущество селекции по антигенам II класса HLA-DR, что является важным моментом для проведения успешной трансплантации. Результаты анализа литературы свидетельствуют о важной диагностиче-

ской и прогностической роли мониторинга состояния ПАТ. Учитывая высокий уровень финансовых затрат при возврате на диализ и выполнения ретрансплантации, такой подход является экономически обоснованным. Возможности гистологических методов в прогнозировании, оценке риска, наблюдении за динамикой патологических процессов в ПАТ ограничены. Поэтому оптимальным подходом является сочетанное применение инвазивных и неинвазивных методов для мониторинга состояния ПАТ.

Библиографические ссылки

1. **Никоненко Т. Н.** Клініко-морфологічний моніторинг трансплантованих нирок // Мистецтво лікування. – 2005. – № 8. – С. 34–35.
2. **Траилин А. В.** Актуальные проблемы поздней дисфункции почечного аллотрансплантата // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 30–34.
3. **Траилин А. В.** Иммунофенотипирование лейкоцитов в комплексной диагностике поздней дисфункции почечного аллотрансплантата / А. В. Траилин, Т. Н. Никоненко // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 91–95.
4. **Траилин А. В.** Морфологический и молекулярно-генетический мониторинг трансплантированной почки – путь к увеличению срока ее выживания / А. В. Траилин, Т. Н. Никоненко // Український медичний часопис. – 2007. – Т. 57, № 1. – С. 81–87.
5. **Траилин А. В.** Прогнозирование дисфункции почечного трансплантата на основании морфологического исследования донорской почки / А. В. Траилин, Т. Н. Никоненко, Т. И. Остапенко // Актуальні питання медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2006. – Вип. 69. – С. 284–288.
6. **Bohmig G. A.** Protocol biopsies after kidney transplantation / G. A. Bohmig, H. Regele, W. H. Horl // *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18, N 2. – P. 131–139.
7. **Bohmig G. A.** Immunosorption in severe C₄d<positive acute kidney allograft rejection: A randomized controlled trial / G. A. Bohmig, M. Wahrmann, H. Regele // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7, N 1. – P. 117–121.
8. **Chapman J. R.** Chronic renal allograft dysfunction / J. R. Chapman, P. J. O'Connell, B. J. Nankivell // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, N 1. – P. 3015–3026.
9. **The prognostic** utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation / S. M. Cockfield, R. B. Moore, G. Todd et al. // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89, N 5. – P. 559–664.
10. **Colvin R. B.** Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 1046–1056.
11. **Colvin R. B.** Chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. of Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2288–2290.
12. **Hariharan S.** Posttransplant renal function in the first year predicts long term kidney transplant survival / S. Hariharan, M. McBride, W. S. Cherikh // *Kidney International.* – 2002. – Vol. 62. – P. 311–318.
13. **Lopes J. A.** Evaluation of preimplantation kidney biopsies: Comparison of Banff criteria to a morphometric approach / J. A. Lopes, F. Moreso, L. Riera // *Kidney International.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1595–1600.
14. **The natural** history of chronic allograft nephropathy / B. J. Nankivell, R. J. Borrows, C. L. Fung et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2326–2333.
15. **Marrari M.** Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant / M. Marrari, R. J. Duquesnoy // *Transpl. Immunology.* – 2010. – Vol. 105, N 9. – P. 778–784.
16. **The impact** of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival / A. J. Matas, K. J. Gillingham, W. D. Payne et al. // *Transplantat.* – 1994. – Vol. 57. – P. 857–859.
17. **Acute** humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology and pathologic classification / S. Mauyyedi, M. Crespo, B. A. Collins et al. // *J. Am. Soc. Nephrology.* – 2002. – Vol. 13. – P. 779–787.
18. **The clinical** usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: A prospective study / M. Pascual, H. Vallhonrat, A. B. Cosimi et al. // *Transplant.* – 1999. – Vol. 67, N 5. – P. 737–741.
19. **Shotgun** proteomics identifies proteins specific for acute renal transplant rejection / T. K. Sigdel, A. Kaushal, M. Gritsenko et al. // *Proteomics Clin. Appl.* – 2010. – Vol. 4, N 1. – P. 32–47.

Надійшла до редколегії 07.07.2010