

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАЗОВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ В РЕНАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТАХ

С.В. Бутрин, Д.В. Перлин*, И.П. Иванова*, С.В. Анистратов, Р.Р. Беков

*Волгоградский областной уронефрологический центр
* ФГУ «НИИ урологии Росздрава», Москва*

Базовая многокомпонентная иммуносупрессия наиболее распространена в лечении реципиентов ренальных трансплантатов благодаря возможности существенного снижения доз основных ее составляющих при повышении общей эффективности. Наиболее объективными критериями изменений, происходящих в трансплантате на фоне иммуносупрессии, являются морфологические изменения. В статье анализируются результаты 41 пункционной биопсии, выполненные в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации почки у пациентов, получавших 4 различных варианта многокомпонентной иммуносупрессивной терапии. В ходе исследования получены данные, свидетельствующие о том, что поддержание в течение ближайшего послеоперационного периода площади под кривой циклоспорина А не менее 4500 нг/мл существенно снижает риск острого отторжения трансплантата, отмечены преимущества включения мофетила микофенолата в базовую схему иммуносупрессии.

Переломным моментом в развитии трансплантологии на пути от первых экспериментов к широкой клинической практике можно считать открытие в конце 1950-х годов антигенов главного комплекса гистосовместимости. Затем существенный вклад был внесен открытием иммуносупрессанта нового поколения – циклоспорина А. Однако, несмотря на более чем 15-летний опыт его применения, все еще остаются «белые пятна» в изучении механизма его действия. Высокая токсичность и низкая терапевтическая широта препарата продолжают стимулировать многих исследователей к поиску новых комбинированных методов его применения.

Трехкомпонентная иммуносупрессия наиболее распространена в лечении реципиентов ренальных трансплантатов. Актуальной проблемой остается контроль уровня и адекватности иммуносупрессии, так как недостаточный уровень последней ведет к развитию кризов отторжения, а гиперсупрессия – к развитию опасных, порой смертельных инфекционных осложнений.

В то же время к наиболее объективным критериям изменений, происходящих в трансплантате, по праву относят морфологические нарушения [2, 9]. С этой точки зрения, изучение влияния проводимой терапии на гистологические

изменения в почке могло бы не только пролить свет на механизм их возникновения, но и в значительной мере способствовать поиску оптимальных схем иммуносупрессии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включен анализ материалов 41 пункционной биопсии, выполненных в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации почки.

Среди обследованных пяти пациентов получали базовую иммуносупрессию циклоспорином А и метилпреднизолоном, 8 – циклоспорином А, метилпреднизолоном и азатиоприном, 16 – циклоспорином А, метилпреднизолоном и мофетила микофенолатом, 12 – циклоспорином А, метилпреднизолоном, мофетила микофенолатом и даклизумабом.

Всем реципиентам проводился контроль содержания в крови циклоспорина А и выборочно общего уровня его метаболитов. Определение концентрации препарата осуществлялось иммунофлюоресцентным методом на анализаторе TDX/FLX (Abbott).

Изучение морфологии трансплантата проводилось с применением окраски фиксированных срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, азаном по Гейденгайну,

щелочным конго красным, PAS реакции. Иммуногистохимическое исследование криостатных срезов выполнялось с использованием антисывороток к иммуноглобулинам А, М, G и компоненту комплемента C3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базовая многокомпонентная иммуносупрессия получила наибольшее распространение в лечении реципиентов ренальных трансплантатов благодаря возможности существенного снижения доз ее основных составляющих при повышении общей эффективности. Тем не менее продолжает оставаться актуальной проблема развития побочных явлений терапии, связанных прежде всего с высокой токсичностью циклоспорина [6].

Самым верифицированным диагностическим и прогностическим критерием нарушения функции почечных трансплантатов является морфологическое исследование. Большой интерес представляет зависимость наблюдаемых изменений от особенностей иммуносупрессии. Опубликованные результаты подобных исследований противоречивы [3, 7]. Выявление в гистологическом препарате воспалительных инфильтратов, состоящих в основном из лимфоцитов и моноцитов, ассоциировалось с острым отторжением [8]. Интенсивность инфильтрации интерстиция, определенная с помощью морфометрического анализа, коррелирует с отторжением [5]. Также острое отторжение характеризуется фокальными или диффузными мононуклеарными инфильтратами, которые проникают в неатрофичные каналцы и ведут к тубулярному клеточному некрозу [10]. Ключевым моментом для прогноза выживаемости трансплантата является наличие или отсутствие васкулита [11]. Интимальный артериит является патогномоничным признаком острого отторжения. Значение гломерулита для диагностики отторжения не определено, хотя описано, что его присутствие в первые несколько месяцев после трансплантации сокращает выживаемость трансплантата [9].

Однако, учитывая субъективность данного метода исследования и неоднородность изменений в трансплантированном органе, многие исследователи обращают внимание на достаточно большую возможность ошибочной интерпретации полученных данных [7, 9]. В нашей работе при проведении многофакторного ретроспективного анализа диагностического и прогностического значения морфологических и им-

муногистохимических изменений в 41 биоптате в ближайшем послеоперационном периоде (табл. 1) мы использовали модифицированную Банффовскую классификацию [7].

Большой интерес представляет зависимость наблюдаемых морфологических изменений от вариантов иммуносупрессии. Встречаемые нами в литературе результаты подобных исследований весьма противоречивы. Между тем изучение влияния различных схем иммуносупрессивной терапии на гистологические изменения может способствовать поиску оптимальных схем терапии. В нашей работе мы проанализировали выраженность морфологических и иммуногистохимических изменений, наблюдаемых в биоптатах ренальных трансплантатов в зависимости от варианта иммуносупрессивной терапии.

Мы не отметили статистически достоверных различий в выраженности степени инфильтрации интерстиция среди реципиентов, получавших в качестве базовой иммуносупрессии трехкомпонентную терапию циклоспорином А, ме-

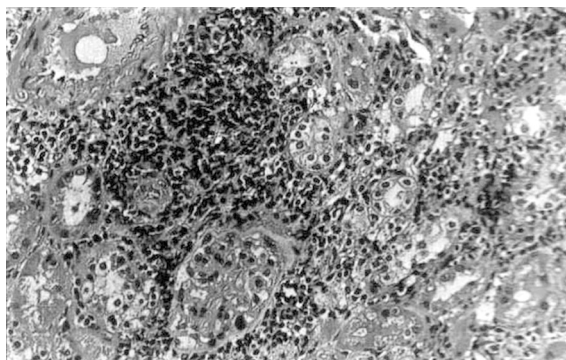


Рис. 1. Выраженная интерстициальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

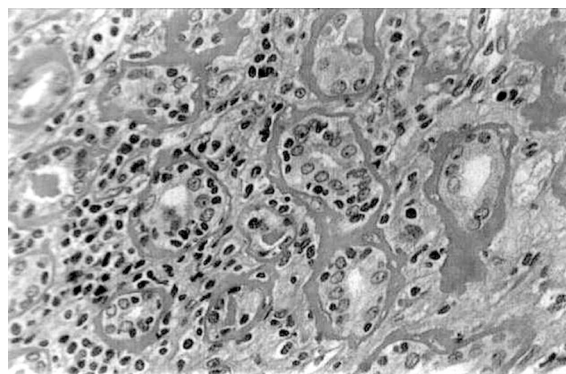


Рис. 2. Лимфоидная инфильтрация стромы, каналцев, гидropическая дистрофия эпителия каналцев (явления тубулита). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

Таблица 1

Влияние различных схем иммуносупрессии на частоту обнаружения морфологических и иммуногистохимических изменений в биоптатах ренальных трансплантатов

Морфологический критерий	Кол-во наблюдений	ЦсА+МП	ЦсА+МП+Аза	ЦсА+МП+мофетила микофенолат	ЦсА+МП+мофетила микофенолат+даклизумаб
<i>Инфильтрация интерстиция</i>					
Степень выраженности					
0	15	0	1	8	6
I	16	2	3	6	5
II	10	3	4	2	1
Отложение					
IgM, IgG	20	4	6	5	5
C3 комплемента	16	3	5	4	4
<i>Тубулит</i>					
Степень выраженности					
0	19	1	2	9	7
I	16	2	4	6	4
II	6	2	2	1	1
Отложение					
IgM, IgG	11	3	3	3	2
C3 комплемента	6	2	1	2	1
<i>Артериит</i>					
Степень выраженности					
0	17	1	2	8	6
I	15	1	3	7	4
II	9	3	3	1	2
Отложение					
IgM, IgG	13	3	4	3	3
C3 комплемента	16	4	5	4	3
<i>Гломерулит</i>					
Степень выраженности					
0	13	0	1	7	5
I	20	3	4	7	6
II	8	2	3	2	1
Отложение					
IgM, IgG	12	3	4	2	3
C3 комплемента	15	4	5	3	3

тилпреднизолоном и мофетила микофенолатом, и реципиентов, базовая терапия у которых дополнительно включала даклизумаб. Однако степень инфильтрации интерстиция у пациентов данных двух групп была значительно меньше, чем у реципиентов, принимавших в каче-

стве базовой иммуносупрессии циклоспорин А, метилпреднизолон и азатиоприн или циклоспорин А и метилпреднизолон.

По мнению многих исследователей, выраженность тубулит в значительной мере отражает остроту отторжения [1, 4]. С этой точки

Таблица 2

Влияние величины площади под кривой ЦсА на частоту обнаружения морфологических и иммуногистохимических изменений в биоптатах ренальных трансплантатов

Морфологический критерий	Кол-во наблюдений	AUC, нг/мл <4500	AUC, нг/мл 4500–5500	AUC, нг/мл >5500
<i>Инфильтрация интерстиция</i>				
Степень выраженности				
0	17	1	13	3
I	13	4	7	2
II	9	5	3	1
Отложение				
IgM, IgG	11	6	3	2
C3 компонента	9	5	2	2
<i>Тубулит</i>				
Степень выраженности				
0	21	2	15	4
I	12	5	6	1
II	6	3	2	1
Отложение				
IgM, IgG	5	2	2	1
C3 компонента	4	2	1	1
<i>Артериит</i>				
Степень выраженности				
0	18	1	14	3
I	13	5	6	2
II	8	4	3	1
Отложение				
IgM, IgG	10	5	3	2
C3 компонента	10	5	3	2
<i>Гломерулит</i>				
Степень выраженности				
0	18	2	14	2
I	14	4	7	3
II	7	4	2	1
Отложение				
IgM, IgG	11	5	4	2
C3 компонента	9	6	2	1

зрения, нам было крайне интересно выявить зависимость частоты развития инфильтративных изменений канальцев от методики иммуносупрессии. Нами не было обнаружено явного влияния применяемой схемы терапии на сте-

пень выраженности тубулита, однако большая степень выраженности тубулита отмечалась среди реципиентов, в схему терапии у которых не были включены мофетила микофенолат и даклизумаб. Также у этих пациентов отмеча-

лась более выраженная фиксация на эпителии канальцев IgM, IgG и C3 ($p < 0,05$).

Достоверно более выраженный артериит с фиксацией в стенках мелких артериол IgM, IgG и C3 ($p_1, p_2, p_3 < 0,05$) также выявлен у реципиентов первых двух групп. Степень выраженности гломерулита и отложение в капиллярах клубочков иммуноглобулинов и компонента была меньше у реципиентов, принимавших современные схемы иммуносупрессии.

Общеизвестно, что Циклоспорин проходит биотрансформацию в тонком эндоплазматическом ретикулуме печени под действием ферментов цитохрома Р-450. На процесс метаболизма, особенно в раннем послеоперационном периоде, значительное воздействие оказывает состояние печеночного кровотока и функционального состояния печени. Наибольшей корреляцией с выраженностью иммуносупрессивного и токсического эффекта обладает величина площади под кривой Циклоспорина А. Нам представлялось интересным определить наличие связи между степенью морфологических изменений и величиной площади под кривой ЦсА (табл. 2).

При анализе полученных данных нами не отмечено статистически достоверных различий в выраженности степени инфильтрации интерстиция, артериита, тубулита и гломерулита у групп пациентов, величина площади под кривой ЦсА у которых находилась в пределах 4500–5500 нг/мл или превышала 5500 нг/мл. Однако среди пациентов, площадь под кривой ЦсА у которых составляла менее 4500 нг/мл, отмечались выраженные явления инфильтрации интерстиция с фиксацией иммуноглобулинов М и G и компонентов компонента. Также признаки тубулита, артериита и гломерулита были более выражены у пациентов данной группы.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ данных морфологических и иммуногистохимических изменений, обнаруженных при исследовании биоптатов трансплантатов в ближайшем послеоперационном периоде, не привел к выявлению явных отличий между традиционной трехкомпонентной и модифицированной методиками иммуносупрес-

сии. Тем не менее отмечены определенные преимущества включения мофетила микофенолата в базовую схему иммуносупрессии.

На основании исследования 41 пункционной биопсии трансплантатов, выполненных в ближайшем послеоперационном периоде, нами была выявлена устойчивая тенденция повышения степени интерстициальной инфильтрации, характерных изменений канальцев, артериол, а также фиксации в указанных структурах иммуноглобулинов М, G и компонента компонента C3, сопутствующих развитию острого отторжения среди пациентов, средняя величина площади концентрации циклоспорина А под кривой которых составляла менее 4500 нг/мл. Следовательно, поддержание в течение ближайшего послеоперационного периода площади под кривой циклоспорина А не менее 4500 нг/мл существенно снижает риск острого отторжения трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева О.А., Перлин Д.В., Сучков С.В. и др. *Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Тезисы докладов I Национальной конференции Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. М., 1996. С. 169.*
2. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., Даренков А.Ф. // *Труды 2-го Моск. мед. института. 1979. Т. 129. Вып. 3. С. 72–75.*
3. d'Ardenne A.J., Dunnill M.S., Thompson J.F. // *J. Clin. Pathol. 1986. № 39. P. 145–151.*
4. Lindholm A., Ohlman S., Albrechtsen D. et al. // *Transplantation. 1993. № 56. P. 307–315.*
5. Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D. et al. // *Transplantation. 1994. V. 57. P. 857–859.*
6. Mihatsch M.J., Ryffel B., Gudat F. // *Kidney Int. 1995. № 48. Suppl. 52. P. S63–S69.*
7. Mihatsch M.J., Thiel G., Spichtin H.P. // *Transplant. Proc. 1983. № 15. P. 2821–2835.*
8. Montagnino G., Colturi C., Tarantino A. et al. // *Transplantation. 1991. V. 51. P. 772–776.*
9. Morris P.J., Chapman J.R., Allen R.D. // *Lancet. 1987. № I. P. 586–591.*
10. Perlin D., Kazimirov V., Shcherbakova E., Procopenko E. // *XXXIV Congress of EDTA-ERA. Jerusalem, Israel, Sept. 21–24, 1997. P. 237.*
11. Solez K., Racusen L.C., Marcussen N. et al. // *Kidney Int. 1993. V. 43. P. 1058–1067.*