

ЗНАЧЕНИЕ ПРОТОКОЛЬНЫХ БИОПСИЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сухоруков В.А., Юшинскис Я.Л., Штрумфа И., Розенталь Р.Л.

Латвийский центр трансплантации, Рига

У 39 больных с пересаженной почкой было проведено 46 протокольных (плановых) биопсий с последующим патогистологическим исследованием полученного материала. Из 20 больных со стабильной функцией трансплантата у 12 (60%) была выявлена острая реакция отторжения и проведена стероидная пульс-терапия. Из 19 больных с отсроченной функцией острое отторжение выявлено у 13 (68,4%), лечение пульсовыми дозами кортикостероидов оказалось эффективным, функция быстро восстановилась. Результаты показали, что протокольная биопсия почечных трансплантатов является безопасным методом исследования. Она позволяет выявлять субклинические острые отторжения и своевременно назначать лечение, которое является эффективным.

Ключевые слова: трансплантация почки, субклинические отторжения, отсроченная функция трансплантата, протокольная пункция трансплантатов

THE ROLE OF PROTOCOL BIOPSIES IN EARLY PERIOD AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Suhorukov V.A., Yushinskis Y.L., Shtrumfa I., Rozental R.L.

Latvian transplant center, Riga

46 protocol graft biopsies with the subsequent histological examination were performed in 39 patients after kidney transplantation. In 20 patients with stable graft function acute subclinical rejection were revealed in 12 (60%) with the following steroid therapy. In 19 patients with delayed kidney graft function acute rejection was revealed in 13 (68,4%). Treatment by steroids was successful and function renewed. Our results showed that protocol biopsy is a safe and reliable method that allows to recognize such kidney graft pathology as subclinical rejection and to perform its treatment in time.

Keywords: kidney transplantation, subclinical rejection, delayed graft function, protocol biopsy

ВВЕДЕНИЕ

С введением новых иммуносупрессантов и их комбинаций значительно улучшились непосредственные результаты трансплантации почек [1]. Хотя число острых отторжений значительно снизилось, тем не менее увеличения длительности жизни почечных трансплантатов не наблюдается [4]. Остаются проблемы в лечении недостаточности трансплантатов, развивающейся в отдаленные сроки после операции. Интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия, васкулярные повреждения, гломерулосклероз: характеризующие хроническую дисфункцию почечного трансплантата, в значительной степени обусловлены течением раннего послеоперационного периода [8]. Одним из факторов

такой тенденции является недостаточность данных клинично-лабораторной диагностики для оценки состояния трансплантатов, в частности для выявления так называемых субклинических (скрытых) отторжений, которые не проявляются ни повышением уровня креатинина крови, ни другими известными признаками [2, 6]. Это особенно актуально при развитии острой недостаточности трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде, когда их функция редуцирована, либо вообще отсутствует.

Скрытые отторжения, оставаясь недиагностированными и нелеченными, могут иметь влияние на развитие в дальнейшем хронических поражений почечных трансплантатов.

Статья поступила в редакцию 17.12.09 г.

Контакты: Вадим Сухоруков. **Тел.** +37129575858, **e-mail:** vadim.suhorukov@inbox.lv

Одним из методов диагностики скрытых осложнений являются так называемые протоковые биопсии, проводимые в определенное время вне зависимости от состояния почечных трансплантатов [9].

Цель работы. Обобщить опыт диагностики субклинических отторжений почечных трансплантатов с помощью протоковых биопсий. Выявить влияние полученных результатов на дальнейшее течение посттрансплантационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье мы анализируем материал 127 трансплантаций почки, проведенных в период с 01.01.2007 по 31.12.2008. Трансплантаты получали от умерших людей в возрасте от 19 до 62 лет. Средний срок холодовой ишемии составлял 18,7 часа. У всех пациентов использовали 4-компонентную иммуносупрессию: моноклональные либо поликлональные антитела; преднизолон, мофетила микофенолат, циклоспорин А.

Всего в центре за этот период проведено 195 пункционных биопсий почечных трансплантатов. Протоковых (плановых) биопсий было выполнено 46 у 39 пациентов с последующим патогистологическим исследованием полученного материала.



Рис. 1. Комплект Vitesse для пункционных биопсий почечных трансплантатов



Рис. 2. Биопсия почечного трансплантата под контролем ультразвука

У 20 пациентов наблюдалась стабильная функция трансплантата – уровень креатинина в плазме $\leq 0,15$ ммоль/л. Клинических проявлений острого отторжения не наблюдалось. Плановые биопсии у этой группы больных производились на 4-й послеоперационной неделе.

У 19 пациентов имела место отсроченная функция почечного трансплантата.

У пациентов этой группы биопсии выполнялись на 5–7-й дни после трансплантации, затем повторялись каждые 7 дней до восстановления функции. У больных этой группы выполнено 7 повторных биопсий.

Все протоковые биопсии выполнялись только после получения согласия пациентов и под контролем ультразвука с использованием пункционного аппарата и пункционной иглы (18 G) Vitesse (рис. 1, 2).

Дигностированные отторжения купировались пульсовыми дозами кортикостероидов (по 500 мг 3–5 дней).

Больные наблюдались в дальнейшем в сроки не менее одного года. В качестве контроля мы использовали данные 40 больных (контрольная группа) с полностью нормальным течением посттрансплантационного периода, у которых плановые пункции не проводились (уровень креатинина крови не более 0,15 ммоль/л).

Для патогистологического исследования во время пункции забиралось два образца. Результаты исследования оценивались в соответствии с классификацией Banff 97, которая описывает степени отторжения почечных трансплантатов в зависимости от выраженности гистологических изменений [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 3 пациентов после проведенной биопсии отмечалась легкая гематурия, которая разрешилась в течение 24–48 часов без каких-либо дополнительных мероприятий. Других осложнений пункционных биопсий не наблюдалось.

Из 20 пациентов со стабильной начальной функцией почечного трансплантата у 5 патогистологическое обследование не выявило признаков отторжения (группа А), у 3 были констатированы пограничные изменения (группа Б), и у 12 пациентов (группа В) было выявлено острое отторжение IA до IB, которое подлежало лечению (рис. 3).

В дальнейшем существенных изменений функции трансплантатов не наблюдалось. При сравнении почечной функции в течение 12 месяцев реципиентов группы В и контрольной группы существенной разницы не обнаружено (рис. 4).

Из 19 пациентов с отсроченной функцией почечного трансплантата острое отторжение различной степени тяжести было выявлено у 13 (68,4% – группа Г), у 6 пациентов (группа Д) гистологических признаков отторжения не обнаружено (рис. 5).

У всех пациентов этой группы с обнаруженным «скрытым» отторжением была проведена стероидная пульс-терапия. Ни один трансплантат потерян не был. После проведенного лечения отмечалось быстрое восстановление функции – в среднем в течение 3–4 дней. В период наблюдения – 12 месяцев – уровень креатинина крови у этих реципиентов (группа Г) был сравним с уровнем креатинина крови у пациентов контрольной группы (рис. 6).

Пункционная биопсия почечных трансплантатов является в настоящее время рутинным методом при диагностике дисфункций как в раннем, так и позднем посттрансплантационном периоде. Проблемой остается безопасность таких пункций. Особенно

важно это при проведении протокольных биопсий, когда фактических клинических показаний для проведения данной манипуляции нет. Здесь необходимо правильно оценивать соотношение польза/риск. В опубликованных в 2009 году стандартах лечения больных с пересаженной почкой (KDIGO) указано, что протокольные биопсии могут быть рекомендованы, если эффект превосходит возможный вред [3]. Мы считаем, что использование автоматических игл, ультразвукового контроля и опытного специалиста, пунктирующего трансплантат, позволяет сделать процедуру максимально безопасной [11].

Необходимым диагностическим методом протокольная биопсия является в условиях отсроченной функции трансплантата. Имеется достаточно указаний, что недиагностированная в таких условиях острая реакция отторжения является причиной ранних потерь пересаженных почек [7].

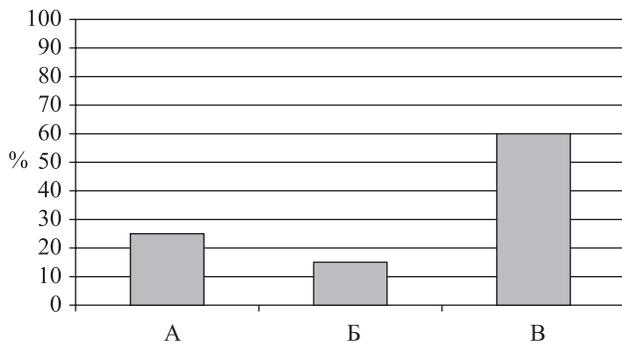


Рис. 3. Результаты протокольных биопсий у больных с первичной функцией трансплантатов: А – пациенты без гистологических признаков острого отторжения, Б – пациенты с пограничными изменениями, В – пациенты с установленным субклиническим отторжением

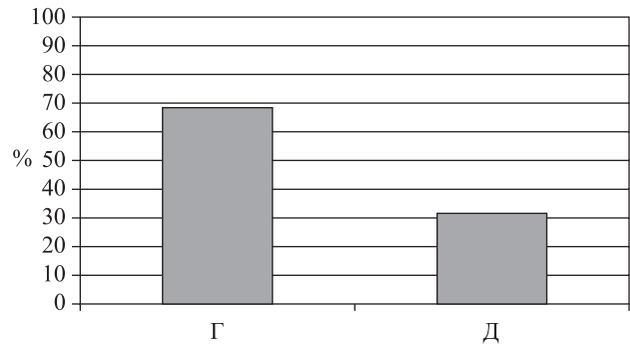


Рис. 5. Результаты протокольных биопсий у больных с отсроченной функцией трансплантатов: Г – пациенты с установленным острым отторжением, Д – пациенты без гистологических признаков острого отторжения

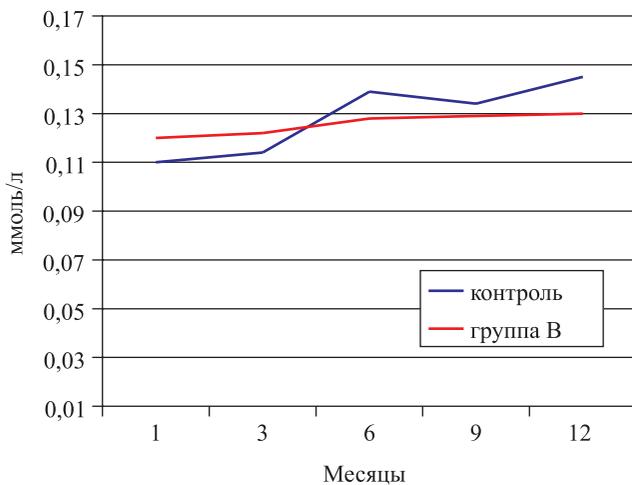


Рис. 4. Уровень креатинина в крови в течение первых 12 месяцев у пациентов с субклиническим отторжением после проведенного лечения (группа В) и у пациентов контрольной группы с первичной функцией почечного трансплантата, которым не проводились протокольные биопсии (контрольная группа)

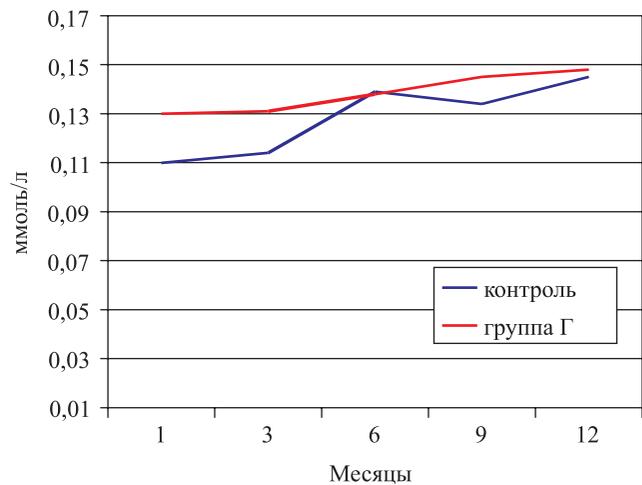


Рис. 6. Уровень креатинина в крови в течение первых 12 месяцев у пациентов с отсроченной функцией трансплантата и отторжением после проведенного лечения (группа Г) и у пациентов контрольной группы с первичной функцией почечного трансплантата, которым не проводились протокольные биопсии

Более дискуссионным продолжает оставаться вопрос о необходимости протокольных биопсий в условиях нормально функционирующего трансплантата. Польза от них несомненна, ибо удалось не только выявлять субклинические отторжения, но и провести их лечение. В то же самое время в контрольной группе, где функция трансплантатов была стабильна, мы не проводили протокольных пункций, а следовательно, могли и пропустить субклиническое отторжение. Может быть, этим объясняются несколько худшие результаты годовой функции трансплантатов в контроле.

По имеющимся литературным данным, более глубокое изучение гистологического материала позволяет выявлять не только начальные стадии острого отторжения, но также тубулярные изменения, т. е. диагностировать нефротоксичность иммуносупрессоров, возможные инфекции, возврат болезней в трансплантат, признаки начинающейся хронической нефропатии трансплантата и т. д. [5].

Мы считаем, что протокольная биопсия почечного трансплантата является эффективным дополнительным методом диагностики его состояния в раннем послеоперационном периоде. Вопрос об оптимальном времени проведения таких биопсий подлежит еще дальнейшему изучению.

ВЫВОДЫ

1. Пункционная биопсия является практически безвредной процедурой, позволяющей получить существенную информацию о состоянии почечного трансплантата.
2. Протокольная биопсия функционирующего трансплантата может давать дополнительные данные о его состоянии и основания для проведения антикризисовой терапии.
3. При отсроченной функции почечного трансплантата протокольная биопсия может служить методом выбора как диагностическая процедура.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Danovitch G.* Handbook of kidney transplantation // 4th edition Lippincot Williams and Wilkens. 2005. 539 p.
2. *Kanetsuna Y., Yamaguchi Y., Hiroshi T., Tanabe K.* Histological evaluation of renal allograft protocol biopsies in the early period and 1 year after transplantation // *Clin. Transplant.* 2003. Vol. 17 (10). P. 25–29.
3. KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9 (3). P. S30–S32.
4. *Meier-Kriesche H.U., Schold E.D., Srinivas T.R.* Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era // *Am. J. Transplant.* Vol. 4 (3). P. 378–383.
5. *Moreso F., Ibernon M., Goma M. et al.* Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 747–752.
6. *Nankivell B.J., Chapman J.R.* The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 2006–2012.
7. *Oureshie F., Rabb H., Kasiske B.L.* Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduced kidney allograft survival // *Transplantation.* 2002. Vol. 74. P. 1400–1404.
8. *Ruch D.N., Karpinski M.E., Nickerson P. et al.* Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients? // *Clin. Transplant.* 1999. Vol. 13. P. 441–446.
9. *Seron D., Moreso F.* Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 690–697.
10. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 753–760.
11. *Suhorukov V., Tihomirova T., Yushinskis Y., Ziedina I., Rozental R.* «Silent» rejection during delayed kidney graft function // *Transplant. Int.* 2009. Vol. 22 (2). 188 p.