

SECTION 2. THEORETICAL MEDICINE: BASIC DEVELOPMENT TRENDS

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-401-6-13>

PROSPECTS OF USING PROTOCOL BIOPSIES OF KIDNEY ALLOGRAFTS

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПРОТОКОЛЬНИХ БІОПСІЙ НИРКОВИХ ТРАНСПЛАНТАТІВ

Hrytsyna I. V.

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor,
Associate Professor at the Department
of Pathological Anatomy
and Forensic Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National
Medical University
Lviv, Ukraine*

Грицина І. В.

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри патологічної
анатомії та судової медицини,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна*

Zolotukhin O. S.

*Student at the Faculty of Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National
Medical University
Lviv, Ukraine*

Золотухін О. С.

*студент медичного факультету,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна*

Щорічно у світі проводяться десятки тисяч трансплантацій нирок від живих та посмертних донорів. Зокрема, в Україні у 2023 році було проведено 394 трансплантації, хоча 1409 пацієнтів перебували у листку очікування станом на травень 2023 року [1]. І хоч ця цифра активно збільшується, для прикладу, у 2019 році було проведено всього 128, що створює безумовні надії [2]. Однак значною проблемою є потреба у ретрансплантації, що виникає у зв'язку із втратою трансплантату. На жаль, в Україні відсутні дослідження про тривалість виживаності трансплантату, але за даними досліджень у США 10-річна виживаність трансплантату, трансплантованого від посмертних донорів у період з 2008 по 2011 рік, склала 53.6%, а 20-річна виживаність трансплантату, трансплантованого від посмертних донорів у період з 1996 по 2003 рік, становила близько 20%. Такі дані є невтішними, враховуючи, що

медіана віку реципієнта складає 48 [36; 58] років [3]. Основними причинами втрати трансплантату у віддалений період після трансплантації є: антитіло-опосередковане відторгнення, інтрестиційний фіброз/тубулярна атрофія (IFTA) та гломерулярні захворювання [4; 9].

Основним клінічним маркером функціональної здатності трансплантату є сироватковий рівень креатиніну, однак очевидно, що морфологічні зміни виникають значно швидше, ніж клінічні ознаки, тому із даною метою використовуються протокольні біопсії, що виконуються за певний, чітко визначений термін після трансплантації, незалежно від клінічних показників пацієнта. Враховуючи термін проведення і діагностичні можливості, протокольні біопсії класифікують на: «0-годинна» біопсія виконується до початку реперфузії та дозволяє оцінити вихідний стан трансплантату; «1-годинна» біопсія, що виконується після реперфузії, дозволяє оцінити наявність початкової імунної реакції та реперфузійного пошкодження; біопсія, що виконується після приблизно 14 дня після трансплантації, може виявляти субклінічне відторгнення, а біопсія, що була виконана у термін близько 3-х місяців, може бути використана для корекції імуносупресивної терапії, зокрема для її зменшення у випадку відсутності морфологічних ознак відторгнення. Біопсії, що виконані за рік та більше після трансплантації, можуть бути використані для оцінки IFTA, хронічного відторгнення, появи ознак гломерулярних захворювань, токсичного ураження інгібіторами кальциневрину, морфологічних ознак ВК-вірусного ураження [5]. І хоч виявлення цих ознак та внесення коректив у лікування може бути корисними, проте доведено, що активація фіброцитів, фібробластів та перицитів та, меншою мірою, епітелій-мезенхімальний перехід тубулярного епітелію із утворенням міофібробластів є незворотнім процесом, як і тубулярна атрофія, яка призводить до місцевого синтезу профібротичних медіаторів. Обнадійливим є той факт, що прогресування фіброзу є, найімовірніше, лише локальним та не поширюється на непошкоджені ділянки [6]. Водночас це підтверджує необхідність якнайшвидшого виявлення ниркового пошкодження. Зокрема, перспективним є використанням протокольних біопсій, що доповнені дослідженням експресії генів, так за даними мета-аналізу було встановлено, що виявлення дисрегуляції експресії генів CXCL10, CXCL9, GBP1 і C1QA було асоційоване із подальшим антитіло-опосередкованого пошкодження [7]. У розвитку фіброзу також важливою є роль периваскулярних гліома-асоційований онкоген, гомолог-1 (Gli1)-позитивних резидентних стовбурових клітини, які мають здатність диференціюватися у міофібробласти та синтезувати компоненти позаклітинного матриксу після пошкодження. Дослідження підтверджують, що генетична абляція, фармакологічний таргетинг та Yap/Taz делеція можуть послаблювати нирковий фіброз, в той час як

стимулювання цих клітин може його посилювати [8]. Також у одному із досліджень було виявлено, що кількість FcγRIII+ НК-клітин та FcγRIII+ моноцитів збільшується при антитіло-опосередкованому відторгненні та мікросудинному запаленні, тоді як Т-клітинноопосередковане відторгнення та тубулоінтерстиціальне запалення були пов'язані з CD8+ Т-клітинами, моноцитами та макрофагами [10].

Таким чином, використання протокольних біопсій дозволяє виявити ознаки реперфузійного, імунного, медикаментозного та інфекційного пошкодження нирок та скоригувати лікувальну стратегію. Водночас доповнення методами виявлення субпопуляцій клітин, що відіграють ключову роль у імунній відповіді та нирковому фіброзі, та дисрегуляції експресії певних генів створює принципово нові можливості для використання відповідних таргетних препаратів, які теоретично можуть значно покращити довготривалу виживаність ниркових трансплантатів за умови менших побічних ефектів.

Література:

1. Як формується лист очікування на трансплантацію. Український центр трансплант-координації. URL: <https://utcc.gov.ua/yak-formuyetsya-lyst-ochikuvannya-na-transplantatsiyu/>
2. Розбудова системи трансплантації. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/фотосток/презентація%20ковід/Трансплантація.pdf>
3. Hariharan S., Israni A.K., Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2021. № 385. P. 729-743. DOI: 10.1056/NEJMra2014530
4. El-Zoghby Z.M., Stegall M.D., Lager D.J., Kremers W.K., Amer H., Gloor J.M., Cosio F.G. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *American Journal of Transplantation*. 2009. Volume 9. Issue 3. P. 527–535. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.02.018
5. Sakai K., Oguchi H., Muramatsu M., Shishido S. Protocol graft biopsy in kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2018. Volume 23. Suppl 2. P. 38–44. DOI: 10.1111/nep.13282
6. Vanhove T., Goldschmeding R., Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*. 2017. 101(4). P. 713–726. DOI: 10.1097/TP.0000000000001608
7. Kim I.W., Kim J.H., Han N., Kim S., Kim Y.S. & Oh J.M. Gene expression profiles for predicting antibody-mediated kidney allograft rejection: Analysis of GEO datasets. *Int J Mol Med*. 2018. 42. P. 2303–2311. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3798

8. Yamashita N., Kramann R. Mechanisms of kidney fibrosis and routes towards therapy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2024. Volume 35. Issue 1. P. 31–48. DOI: 10.1016/j.tem.2023.09.001

9. Loheac C., Aubert O., Kamar N., Delahousse M., Lefaucheur C., & Loupy A. Identifying the Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Transplantation*. 2018. 102. P. 276. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.02.018

10. Lamarthée, B., Callemeyn, J., Van Herck Y., et al. Transcriptional and spatial profiling of the kidney allograft unravels a central role for FcyRIII+ innate immune cells in rejection. *Nat Commun*. 2023. 14; 4359. DOI: 10.1038/s41467-023-39859-7