

РАННИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ РИСКА ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Федоренко Т. В., Колесникова Н. В., Филиппов Е. Ф.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Краснодар

В данной статье рассматривается возможность прогнозирования посттрансплантационных осложнений. Целью нашей работы является оценка ассоциаций предоперационного уровня 21 цитокина плазмы крови и течения посттрансплантационного периода. В результате анализа впервые были установлены различия исходного уровня биомаркеров у пациентов без осложнений и с различными осложнениями после трансплантации. Наши результаты подтвердили, что скрининг цитокинов перед трансплантацией может быть использован для прогноза последующего развития осложнений.

Ключевые слова: трансплантационный иммунитет, отторжение, мультиплексный анализ, мониторинг цитокинов

Актуальность и цель работы. Знание механизмов трансплантационного иммунитета, его возникновения и течения необходимо для решения одной из важнейших проблем медицины: пересадки органов и тканей [1]. Различия в клиническом течении посттрансплантационного периода у реципиентов связаны с развитием осложнений различной выраженности, что требует поиска ранних маркеров посттрансплантационных осложнений и оптимизации клиничко-лабораторного контроля посттрансплантационного периода. Известно, что в гуморальном отторжении трансплантата (AMR) принимают участие не только конкретные донорские анти-HLA антитела, но и антитела против других молекул [2], в том числе, полиреактивные, направленные против апоптотических клеток [3]. Между тем активация адаптивного иммунитета в ранней посттрансплантационной фазе [4] – это, во многом, неспецифический ответ на повреждение тканей и будет происходить, независимо от степени генетических различий между донором и реципиентом [5]. В этой связи мониторинг ряда интерлейкинов у пациентов с трансплантацией органа параллельно с определением анти-HLA антител представляет интерес с точки зрения уточнения их диагностической значимости в прогнозе посттрансплантационных отторжений.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужила сыворотка крови 36 пациентов: 26 (72 %) – мужчины, 10 (28 %) – женщины в возрасте от 20 до 65 лет (44 ± 1 год), которым была проведена трансплантация почки в «НИИ-ККБ№ 1 им. проф. С. В. Очаповского» в период с июля 2015 г по август 2016 г. У всех реципиентов предсуществующие HLA-антитела не были выявлены, что свидетельствует об отсутствии иммунизации антигенами главного комплекса гистосовместимости ранее. В зависимости от характера течения посттрансплантационного периода (180 дней) все пациенты были распределены на следующие клинические группы: 1 группа – 22 (61,1 %) пациента – без HLA-антител и с неосложненным течением послеоперационного периода; 2 группа – 6 (16,7 %) пациентов – с HLA-антителами, но без клинических проявлений отторжения; 3 группа – 8 (22,2 %) пациентов с HLA-антителами и с осложненным течением послеоперационного периода (острым отторжением). Контрольную группу (4 группа) составили 10 человек (здоровые доноры крови), обоюбого пола, возраст – 18-50 лет. Перед трансплантацией и в различные сроки после трансплантации (7, 30, 90 и 180 дней) у реципиентов определяли сывороточную концентрацию 14 интерлейкинов: 7 провоспалительных (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12p70, IL-27, IL-17A, IL-18);

3 противовоспалительных (IL-1RA, IL-4, IL-13) и 4 факторов роста (IL-2, IL-7, IL-15, IL-33) с использованием мультиплексной панели Simplex ProcartaPlex (eBioscience, США) и технологии xMAP (принцип проточной цитометрии). Идентификацию HLA-антител осуществляли методом мультиплексного иммунологического анализа, с использованием тест систем (Gen-Prob, США), на проточном анализаторе Lumiplex 200 по технологии xMAP (бимолекулярные реакции на поверхности микросфер).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением статистической программы «Graph Pad Prism 6.0». Анализ полученных результатов основывался на непараметрическом U тесте Манна-Уитни (Mann-Whitney U). Достоверными считались различия $p \leq 0,05$ ($\leq 5\%$).

Результаты и выводы. Исследованиями исходного уровня содержания интерлейкинов реципиентов с учетом данных их клинического мониторинга были получены данные о диагностической значимости некоторых сывороточных интерлейкинов, как самых ранних маркеров острых отторжений трансплантируемой почки. Так относительно здоровых доноров у реципиентов с благоприятным течением посттрансплантационного периода (1 группа) наблюдалось достоверное увеличение содержания IL-1RA (в 5,5 раз), IL-15 (в 2 раза), IL-12p70 (в 1,2 раза), IL-13 (в 1,6 раза), IL-18 (в 2 раза), и максимальное (в 40 раз) – в отношении IL-27. В случае появления HLA-антител в периферической крови у реципиентов с благоприятным течением посттрансплантационного периода (2 группа) исходный уровень интерлейкинов свидетельствовал о наиболее значительном увеличении содержания провоспалительных (IL-1 β – в 2,9 раза; IL-18 – в 2,6 раза; IL-12p70 – в 1,45 раза; IL-6 – в 16 раз), противовоспалительных (IL-4 и IL-13 – в 4 раза) интерлейкинов, а также некоторых факторов роста (IL-15 и IL-2 – в 2,5 раза). Следует отметить, что если при благоприятном прогнозе с отсутствием HLA-антител имеет место снижение таких факторов роста как IL-33 (в 2 раза) и IL-7 (в 3,7 раза), то при их появлении у реципиентов 2 группы данные факторы роста возрастают до уровня здоровых доноров. Между тем исследование исходного

уровня сывороточных интерлейкинов реципиентов с острыми отторжениями и с HLA-антителами (3 группа) позволило выявить соответствующие ранние маркеры осложнений посттрансплантационного периода. В частности, характерным является наиболее значимое среди всех клинических групп увеличение сывороточной концентрации IL-2 (в 5,5 раз), IL-15 (в 6 раз), IL-6 (в 23 раза), IL-1RA (в 13 раз), а также IL-17A (в 2 раза), содержание которого в других клинических группах было приближено к нулевым значениям, как и в контрольной группе.

Таким образом, ранними маркерами благоприятного течения посттрансплантационного периода с отсутствием HLA-антител можно считать низкий уровень содержания IL-7 и IL-33 и наличие высокого уровня содержания IL-27, а благоприятного течения периода после трансплантации почки, но с их появлением – резкое увеличение IL-1 β , IL-4, IL-13 и IL-18. Важно отметить, что прогностическими критериями острого отторжения является резкое увеличение IL-6, IL-2, 17A и IL-1RA в предоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bertani A. Overcoming primary graft dysfunction after lung transplantation: are we finding our way there? / Bertani A. // *Transplantation.* – 2014. – № 97. – P. 1100-1101.
2. Taniguchi M. Higher risk of kidney graft failure in the presence of anti-angiotensin II type-1 receptor antibodies/ Taniguchi M., Rebellato L.M., Cai J., Hopfield J., Briley K.P., Haisch C.E., Catrou P.G., Bolin P., Parker K., Kendrick W.T., et al. // *Am J Transplant.* – 2013. – № 13. – P. 2577-2589.
3. Porcheray F. Polyreactive antibodies developing amidst humoral rejection of human kidney grafts bind apoptotic cells and activate complement./ Porcheray F., Fraser J.W., Gao B., McColl A., DeVito J., Dargon I., Helou Y., Wong W., Girouard T.C., Saidman S.L., et al.// *Am J Transplant.* – 2013. – № 13. – P. 2590-2600.
4. Li X.C. The significance of non-T-cell pathways in graft rejection: Implications for transplant tolerance / *Transplantation.* – 2010. – Vol. 90. – P.1043-1047.
5. Carvalho-Gaspar M. Chemokine gene expression during allograft rejection: Comparison of two quantitative PCR techniques / M. Carvalho-Gaspar, J.S. Billing, B.M. Spriewald, et al. // *J Immunol Methods.* – 2005. – Vol. 301. – P.41-52.

INTERLEUKINE EARLY RISK MARKERS OF ACUTE REJECTION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Fedorenko T. V., Kolesnikova N. V., Filippov E. F.

Kuban state medical University, Krasnodar, Russia

This article discusses the possibility of predicting post-transplant complications. The aim of our work is to evaluate the association of pre-operative level 21 of the cytokine in the blood plasma and during the post-transplant period. The analysis was first the differences in the initial level of biomarkers in patients without complications and with complications after transplantation. Our results confirmed that the screening of cytokines prior to transplantation may be used to predict the subsequent development of complications.

Key words: transplant immunity, rejection, multiplex analysis, monitoring of cytokines

ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Федоров И. А., Рыбакова О. Г.

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет»,
Челябинск, Россия*

Анализ литературных данных позволяет сделать заключение о том, что на данный момент не существует каких-либо патогномоничных симптомов и методов диагностики, позволяющих безошибочно диагностировать БА у детей в возрасте 5 лет и младше из групп риска по ее формированию. При диагностике БА у детей раннего и дошкольного возраста из группы риска можно с успехом использовать возможности метода индуцированной мокроты для выявления наличия эозинофильного фенотипа. Для решения вопроса о снятии диагноза бронхиальной астмы, по нашему мнению, нужно использовать возможности метода индуцированной мокроты для исключения наличия хронического эозинофильного воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, индуцированная мокрота, эозинофилы

Прошло 20 лет (1997), когда по инициативе председателя Российского респираторного общества академика РАМН А. Г. Чучалина ведущими российскими педиатрами была разработана первая Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Впервые в России был создан специализированный документ, отражающий мнение ведущих специалистов, работающих в области детской бронхиальной астмы (БА).

Широкое внедрение Национальной программы позволило сформировать единую позицию в борьбе с БА у детей и достичь существенных успехов в диагностике и лечении этого заболевания, снизить летальность и ин-

валидизацию больных. Наряду с успехами, у врачей появилась, к сожалению, возможность более «облегченной» постановки диагноза БА. Так, если ранее отмечалась гиподиагностика заболевания, то на глазах выросла «лавиной» гипердиагностики, которая привела к новой проблеме – снятие диагноза БА у детей в возрасте 16-17 лет. Современная классификация БА построена по принципу оценки степени тяжести течения БА и уровню контроля во время проводимой терапии [1]. В последнее время в респираторной медицине стали уделять особое внимание так называемым фенотипам и эндотипам БА (цель: попытка персонализации диагноза и лечения).