

почки в 2008г. – 23 из МО и 47 Москва, 2009 год 30 и 42; печени в 2008г. 3 МО и 11 Москва, 2009 г. 7 и 10. И если в 2008 году 14 трансплантатов сердца были получены только из ЛПУ г. Москвы то в 2009 г. впервые 6 трансплантатов сердца были получены из МО и 21 из Москвы.

### РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Росоловский А.Н., Полозов А.Б., Захарова Н.Б.,  
Березинец О.Л., Абрамова Э.Л., Федоров В.Э.*

*НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии  
ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава*

**Введение.** Успехи в области трансплантации почки, достигнутые за последние десятилетия в значительной степени связаны с совершенствованием иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем, несмотря на внедрение высокоэффективных препаратов, а также применение самых разнообразных схем иммуносупрессии, иммунологическое повреждение трансплантата (Тр) в ближайшем и раннем послеоперационном периодах продолжают влиять на судьбу пересаженного органа. При этом клинические проявления острого криза отторжения не всегда отчетливо дифференцируются с нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина, хирургическими и инфекционными осложнениями.

Используемый стандартный скрининг лабораторных показателей, мониторинг концентраций в сыворотке кальциневринов, ультразвуковой мониторинг с динамической регистрацией доплерометрических параметров микроциркуляции сосудистого русла Тр, а также нефробиопсия не всегда позволяют констатировать начало идентифицировать начало острой реакции отторжения пересаженной почки.

По современным представлениям важнейшую роль в механизме различных патологических процессов, в том числе в патогенезе нефропатий, играют цитокины и ростовые факторы. Наиболее изучено участие цитокинов (провоспалительного ИЛ-6 и хемокина ИЛ-8) в различных инфекционно-воспалительных процессах. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) обладает рядом рост-стимулирующих эффектов, включая митогенный. Интересны сведения о возможном участии данного цитокина в развитии интерстициального фиброза, который является морфологическим субстратом прогрессирования почечных заболеваний.

Таким образом, следует отметить необходимость и эффективность проведения образовательных программ для развития посмертного донорства органов. Требуется расширение территорий и числа стационаров, вовлеченных в программу мультиорганного донорства.

Имеются сообщения о том, что изменения цитокинового профиля, регистрируемые в моче у реципиентов почечного Тр, могут являться маркерами развития раннего отторжения. В частности, по данным J. Karezewski et al., (2009) на возможность раннего отторжения Тр могут указывать повышенные концентрации в моче ИЛ-10, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ . Это может быть обусловлено возможной активацией факторов воспаления, которые, вероятно, не будут задействованы в случаях развития нефротоксичности. Представленные данные послужили основанием для дальнейших поисков в развитии высказанного предположения.

**Целью** исследования является изучение взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов, экскретируемых с мочой и вероятностью развития эпизодов острого отторжения трансплантата.

**Материалы и методы.** В отделении реконструктивной уронефрологии и трансплантации почки НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии на базе СГМУ им. В.И. Разумовского с 2006 по 2010 г. выполнено 30 трансплантаций от живого родственного донора больным с терминальной почечной недостаточностью, в том числе 2-м детям. Большинство пациентов составляли мужчины – 17(56,6%). Средний возраст больных составил 36 лет.

В исследование вошли 15 реципиентов, у которых на протяжении ближайшего послеоперационного периода отмечались эпизоды дисфункции почечного Тр, что интерпретировалось в большинстве случаев как острый криз отторжения с последующим проведением «пульс»-терапии кортикостероидами.

Все обследуемые пациенты получали стандартную трехкомпонентную базисную иммуносупрессию ингибиторами кальциневрина (циклоsporин/такролимус), ингибиторами инозинмонофосфатдегидрогеназы (ММФ/МФК), кортикостероидами. Кроме того, проводилась индукционная терапия моноклональными антителами анти-CD25+, а также кортикостероидами. Всем больным кроме стандартного посттрансплантационного мониторинга с интервалами в 2–3 дня проводились заборы проб мочи, которые в последующем подверглись твердофазному иммуноферментному анализу, включающего определение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также

ИФР-1, экскретируемых с мочой. Использовались наборы реактивов фирмы «Вектор-Бест».

**Результаты исследования.** Концентрация цитокинов в моче на дооперационном этапе у реципиентов не имела достоверных различий (ИЛ-1 –  $4,6 \pm 1,7$ ; ИЛ-6 –  $37 \pm 4,6$ ; ИЛ-8 –  $32 \pm 7,9$ ; ИФР-1 –  $4,7 \pm 2,2$ ).

В то же время по данным цитокинового профиля в ближайшем послеоперационном периоде пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы: у больных 1 группы ( $n=11$ ) достоверно чаще отмечалось повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 ( $p \leq 0,05$ ) (см. Таб. 4). При этом концентрация

**Таб. 4.** Цитокиновый профиль мочи у реципиентов почечного трансплантата 1 группы ( $n=11$ ), ( $M \pm m$ ), пг/мл

Сутки п/о	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИФР-1
До операции	$3,6 \pm 1,9$	$39 \pm 6,2$	$35 \pm 2,7$	$3,7 \pm 1,2$
2–5	$46,5 \pm 4,7$	$74,1 \pm 12,3$	$492,2 \pm 63,9$	$3,5 \pm 1,4$
6–10	$324,1 \pm 53,6$	$123 \pm 26,7$	$377 \pm 56,4$	$5,2 \pm 2,3$
12–17	$99,3 \pm 21,4$	$39,3 \pm 11,8$	$287 \pm 35,8$	$3,8 \pm 1,4$
18–25	$46,5 \pm 6,9$	$114 \pm 32,4$	$203 \pm 44,2$	$69,7 \pm 12,5$
26–30	$7,7 \pm 2,8$	$20,1 \pm 4,1$	$54,3 \pm 11,3$	$2,7 \pm 1,1$

ИЛ-8 в моче повышалась на 1–2 суток раньше остальных цитокинов. При этом установлено, что изменения размеров и эластичности трансплантата, снижение диуреза, повышение уровня сывороточного креатинина и доплерографических параметров нарастали спустя 1–2 суток после регистрации изменения концентрации цитокинов в моче. У пациентов этой группы данные нефробиопсии трансплантата подтверждали наличие криза отторжения. Наблюдалось и более позднее повышение концентрации ИФР-1 у реципиентов 1 группы по сравнению с другими цитокинами

и этим значением во второй группе, что может свидетельствовать о развитии компенсаторного митогенного эффекта в ответ на повреждение почечной ткани.

У 4 пациентов 2 группы, несмотря на установленный на основании клинических и ультразвуковых данных криз отторжения, значимого повышения интерлейкинов в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано не было ( $p \leq 0,05$ ). При ретроспективном анализе установлено, что имелись другие причины снижения функции Тр (см. Таб. 5).

**Таб. 5.** Цитокиновый профиль мочи у реципиентов почечного трансплантата 2 группы ( $n=4$ ), ( $M \pm m$ ), пг/мл

Сутки п/о	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИФР-1
До операции	$4,8 \pm 2,7$	$35 \pm 4,7$	$30 \pm 1,4$	$5,3 \pm 1,6$
2–5	$26,5 \pm 2,7$	$55,1 \pm 12,3$	$54,2 \pm 13,9$	$3,7 \pm 1,8$
6–10	$17,5 \pm 6,9$	$24 \pm 3,4$	$45 \pm 6,4$	$4,1 \pm 1,5$
12–17	$19,8 \pm 4,1$	$9,3 \pm 3,8$	$8,7 \pm 3,8$	$1,8 \pm 1,1$
18–25	$12,4 \pm 6,9$	$13,8 \pm 6,3$	$9,5 \pm 3,4$	$1,7 \pm 1,3$
26–30	$6,7 \pm 2,8$	$4,1 \pm 3,2$	$3,5 \pm 11,3$	$2,1 \pm 0,9$

**Выводы:**

1. Повышение уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также ИФР-1 в моче может рассматриваться в качестве маркеров возможного риска острой реакции отторжения трансплантата. Наиболее ранним свидетелем этого является повышение концентрации в моче ИЛ-8.

2. Тенденция к повышению ИФР-1 у пациентов с кризами отторжения Тр может указывать на дальнейшую активацию процессов нефрофиброза в этой группе.