

Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки

Е.Ю. Гусев¹, Л.В. Соломатина¹, Е.В. Паньшина², Ю.А. Журавлева¹, Т.Э. Зубова¹

¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория иммунологии воспаления, г. Екатеринбург

² ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Systemic inflammation in chronic renal allograft dysfunction

E.Yu. Gusev¹, L.V. Solomatina¹, E.V. Panshina, J.A. Zhuravleva¹, T.E. Zubova¹

¹ Institute of Immunology and Physiology, Ural branch Russian Academy of Sciences

² Sverdlovsk region clinical hospital № 1

Ключевые слова: хроническая дисфункция трансплантированной почки, системное воспаление.

Цель работы: оценка системного воспаления как типового патологического процесса, сопутствующего хронической дисфункции трансплантированной почки, с использованием нового интегрального критерия – шкалы хронического системного воспаления (ХрСВ). **Материалы и методы:** обследовано 3 группы пациентов: 1) 22 пациента с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающие заместительную терапию программным гемодиализом; 2) 23 пациента с различными морфологическими вариантами ХДТ (классификация Banff, 1998); 3) 24 пациента с нормальной функцией трансплантата (группа сравнения). Контрольной группой являлась когорта из 50 условно здоровых человек. В каждой исследуемой группе определялись показатели системного воспаления – IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP, миоглобин, тропонин I, кортизол, D-димеры – иммунохемилюминесцентным методом (аппарат «Immulite», фирма «SIEMENS», США). Затем у каждого пациента рассчитывалось значение ХрСВ по шкале от 0 до 8 баллов: 0 – отсутствие системной воспалительной реакции, 1–2 – наличие системной воспалительной реакции, но отсутствие ХрСВ, ≥ 3 баллов – наличие ХрСВ. **Результаты исследования.** Хроническое системное воспаление выявлено в 82% случаев в группе № 1, у 43,5% пациентов группы № 2, в группе № 3 – отсутствовало. Признаки СВО, соответственно, регистрировались в группе № 1 у 90,9% пациентов, № 2 – у 91,3%, № 3 – у 41,7% обследуемых. **Заключение.** Трансплантация почки частично купирует системное воспаление, характерное для пациентов с ТПН. У реципиентов аллотрансплантата почки, имеющих признаки системного хронического воспаления, отмечается высокая вероятность развития хронической дисфункции трансплантированной почки.

Aim: the assessment of the systemic inflammation as a typical pathological process associated with chronic renal allograft dysfunction using a new integral criterion – scale of the chronic systemic inflammation. **Patients and methods.** Three groups of patients were studied: group 1 of patients with the end-stage renal disease who receive renal replacement therapy in the form of programmed hemodialysis; group 2 of patients with chronic renal allograft dysfunction; group 3 of patients with normal function of allograft. Control group was a cohort of 50 healthy persons. The systemic inflammation markers were in blood plasma interleukins (IL-6, IL-8, IL-10), tumor necrosis factor (TNF) α , C-reactivity protein (CRP), cortisol, myoglobin, troponin I, D-dimer using analyzer IMMULITE («SIEMENS», USA). On the basis of these markers we calculated integrated criterion – scale of chronic systemic inflammation, ranging 0 to 8. Point 0 meant the absence of systemic inflammatory response, 1–2 point meant availability of systemic inflammatory response, but the absence of chronic systemic inflammation, points ≥ 3 proved chronic systemic inflammation. **Results.** Chronic systemic inflammation was detected in 82% patients of group 1, in 43,5% patients of group 2. Patients of group 3 had not chronic systemic inflammation. However, signs of systemic inflammatory response were registered in 90,9% patients of group 1, in 91,3% patients of group 2, in 41,7% patients of group 3. **Conclusion:** renal transplantation arrests systemic inflammation partially, but there is a strong possibility of chronic renal allograft dysfunction in recipients who have some criteria of chronic systemic inflammation.

Key words: chronic renal allograft dysfunction, systemic inflammation.

Введение

Основной причиной потери почки в отдаленные сроки после ее трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата (ХДТ) с исходом в терминальную почечную недостаточность (ТПН). Атрибутивные проявления ХДТ – это критическое уменьшение числа функционально полноценных нефронов и накопление в крови почечных экскретов. Типичными признаками ХДТ

также являются нарастающая протеинурия и артериальная гипертензия [1]. Причины и механизмы развития ХДТ поливалентны. Во-первых, это развитие отторжения, или иначе, реакции «хозяин против трансплантата», прежде всего по механизму иммунного продуктивного воспаления [19]. Во-вторых, другие причины, инициирующие развитие воспалительного процесса в трансплантате: патогенетические факторы исходного заболевания, инфекция. В-третьих, это патогенетические факторы, ассоциированные с системны-

Адрес для переписки: 620041, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 71, к. 329. Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, лаборатория иммунологии воспаления

Телефон: (343) 362-31-53. Соломатина Лилия Владимировна

E-mail: slv10@list.ru

ми ангиопатиями. Эти эндогенные и экзогенные факторы действуют на трансплантат как на «слабое органное звено». Среди экзогенных причин в настоящее время особо выделяют развитие нефропатии, связанной с эффектами препаратов базисной терапии – ингибиторов кальциневрина (циклоспорина или такролимуса) [11]. Конкретную причину ХДТ устанавливают на основании биопсии. Так, наличие лейкоцитарной инфильтрации рассматривают как проявление реакции иммунного отторжения, наличие артериолопатии, основным проявлением которой является нодулярный периферический артериологиперплазмоз, – как признак нефротоксического эффекта циклоспорина. В то время как наличие неспецифического тубулоинтерстициального склероза и атрофии почечных канальцев, интегрируемых термином «хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН)», ассоциируют с различными причинами местного и системного характера [11]. Следует отметить, что морфологические критерии причинных факторов ХДТ относительны, поскольку выявляемые признаки носят типовой характер (прежде всего различные местные проявления воспалительного процесса) и, кроме того, у пациентов обычно отмечаются те или иные сочетания морфологических критериев.

В целом ХДТ рассматривается как прогрессирующий нефросклероз, в возникновении которого участвуют как иммунные, так и неиммунные механизмы. В настоящее время есть основания предполагать, что в качестве одной из причин развития ХДТ может выступать процесс системного воспаления у реципиентов. Так, у большинства пациентов с ТПН, получающих терапию гемодиализом, выявляются признаки хронического системного воспаления (ХрСВ) [3, 16, 28]. Основными причинами развития ХрСВ в данном случае являются контакт крови с инородной поверхностью при гемодиализе, действие факторов уремии и исходных заболеваний [2]. Системное воспаление интегрирует ряд более частных процессов (феноменов): системную воспалительную реакцию (СВР), системное тканевое повреждение, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), дистресс-реакцию нейроэндокринной системы, явные или латентные проявления микроциркуляторных расстройств [5]. При этом типичными маркерами СВР являются повышенные концентрации в крови провоспалительных цитокинов и острофазных белков. Процесс ХрСВ имеет механизмы саморазвития посредством образования факторов вторичного системного повреждения, что позволяет предполагать наличие ХрСВ и у части пациентов после трансплантации им донорских почек. При этом есть основание рассматривать ХрСВ как самостоятельный фактор, влияющий на развитие почечной недостаточности, например, об этом свидетельствует высокая вероятность развития хронической почечной недостаточности при заболеваниях с очевидными злокачественными проявлениями СВР, в частности, у больных системной красной волчанкой [13, 23]. При острых вариантах системного воспаления, например при сепсисе, эта связь почечной недостаточности с механизмами СВР еще более очевидна [22, 25, 26].

В литературе имеются данные относительно повышения в крови пациентов, имеющих ХДТ, С-реактивного белка [18] и отдельных провоспалительных цитокинов [12, 14]. В частности, повышенный уровень С-реактивного белка является независимым прогностическим фактором ухудшения функции трансплантата почки [27]. Однако эти показатели по отдельности не нашли своего применения для прогноза данного осложнения, поскольку для идентификации ХрСВ

как типового процесса необходимы более сложные интегральные критерии [7, 9].

В целом в настоящее время системное воспаление как существенное звено патогенеза ХДТ в отечественной и зарубежной литературе не рассматривается.

Цель работы: оценка уровней маркеров системного воспаления как типового патологического процесса, сопутствующего хронической дисфункции трансплантированной почки, с использованием нового интегрального критерия – шкалы хронического системного воспаления.

Материалы и методы

Проведено обследование 119 человек, в том числе 50 условно здоровых лиц и 69 пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. Обследованные были разделены на 4 группы.

1-я группа – «**Здоровые**» – практически здоровые люди: 50 человек в возрасте 18–55 лет (средний возраст: $34,1 \pm 10,4$). Среди них мужчин – 52%.

2-я группа – «**ХПН**» – больные хроническим гломерулонефритом с терминальной почечной недостаточностью, получающие заместительную терапию программным гемодиализом в специализированном отделении Государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1» с 2005-го по 2007 год. Характеристика группы представлена в табл. 1. Гемодиализ проводился с использованием аппаратов Fresenius 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) или BJBRAUN Dialog (B. Braun Medizintechnologie GmbH, Germany) с применением полисульфоновых мембран (FX 60/F 80S/F70S/F 6HPS/F 7HPS/F 8HPS/F 10HPS, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) по стандартной методике. Доза гемодиализа составляла 12 часов в неделю. Забор крови производился непосредственно перед гемодиализом (вариант ТПН-А) и на 240-й минуте 4-часового сеанса гемодиализа (вариант ТПН-Б).

3-я группа – «**ХДТ**» – пациенты после аллотрансплантации почки, сроком более 6 месяцев, наблюдавшиеся в отделении диализа Свердловской областной клинической больницы № 1 с 2007-го по 2009 год и имевшие признаки ХДТ. Основным клинико-лабораторным критерием ХДТ было устойчивое повышение креатинина плазмы крови более 0,15 ммоль/л. У большинства больных развитие ХДТ сопровождалось артериальной гипертензией, по поводу которой применялись различные классы антигипертензивных препаратов. Часть больных группы ХДТ имела также стойкую протеинурию более 0,5 г/сут (табл. 1).

В группе № 3 у 16 из 23 пациентов была проведена биопсия трансплантата. Данные трактовались в соответствии с классификацией Banff 1998 года. Основным морфологическим феноменом среди данных больных была хроническая трансплантационная нефропатия, установление которой основывалось на обязательном выявлении тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев. Характерными, но непостоянными проявлениями ХТН являлись также гломерулопатия и васкулопатия. ХТН выявлена во всех биоптатах, а именно:

– ХТН 1-й степени выявлена у 10 человек. Из них у 6 – ХТН в сочетании с острым отторжением, у 3 – ХТН с признаками циклоспориновой токсичности и в 1 случае – ХТН без дополнительных морфологических критериев;

– ХТН 2-й степени диагностирована у 5 пациентов (в

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры групп пациентов		ТПН	ХДТ	«Норма»
Число пациентов	n	22	23	24
Возраст, г.	M ± σ	42,2 ± 12,4	42,0 ± 9,4	43,5 ± 9,1
Количество мужчин	%	50	69,6	50
Время после трансплантации (годы)	M ± σ	—	2,7 ± 2,0	3,1 ± 2,6
Стаж гемодиализа, мес.	M ± σ	61,8 ± 63,7	35,2 ± 26,3	23,3 ± 31,8
Креатинин >0,15 ммоль/л	%	100	100	0
Протеинурия >0,5 г/сут	%	—	21,7	4,2
Артериальная гипертензия	%	91	100	100

сочетании с острым отторжением – у 3 реципиентов, с морфологическими признаками циклоспориновой токсичности – у 2 больных);

– ХТН 3-й степени обнаружена у 1 пациента.

Остальные 7 пациентов были включены в группу по клинично-лабораторным показателям без подтверждения морфологического диагноза по различным причинам. Эти больные имели большой срок после трансплантации (более 2 лет), стойкое повышение уровня креатинина до 150–200 ммоль/л на протяжении более полугода, постоянный контроль концентрации циклоспорина (профиля концентрации), с коррекцией дозы, без клинических признаков токсичности и без улучшения функции трансплантата. Из них 2 пациента впоследствии имели рецидив ТПН и возврат на заместительную терапию гемодиализом.

4-я группа – «Норма» – пациенты с нормальной функцией почечного трансплантата, не имеющие признаков ХДТ (24 человека). Является группой сравнения для группы № 3. Пациенты группы № 3 и группы № 4 до трансплантации почки получали терапию гемодиализом (табл. 1).

Больным 3-й и 4-й групп назначалась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, включавшая ингибиторы кальциневрина (Циклоспорин А либо такролимус), микрофенолаты (мофетила микрофенолат либо микрофеноловая кислота) и глюкокортикостероиды (преднизолон). Применялись стандартные режимы базовой иммуносупрессивной терапии с определением концентрации ингибиторов кальциневрина в сыворотке крови методом иммунохимического анализа (аппараты «IMX» и «TDX» для определения концентраций такролимуса и циклоспорина соответственно, фирма «Abbott», США). Использовались временные точки определения концентрации: C₂ для циклоспорина и C₀ для такролимуса.

Основным объектом исследования была плазма крови пациентов. Для получения плазмы венозную кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение 1 : 9). Уровень креатинина и мочевины в плазме крови определяли с помощью биохимического автоанализатора РА-50 фирмы «Technicon» (США). Иммунохемилюминесцентным методом (аппарат «Immolute», фирма «SIEMENS») определяли показатели системного воспаления: 1) маркеры СВР: провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкины (IL-6 и IL-8), условно противовоспалительный цитокин (IL-10); острофазный С-реактивный

белок (CRP); 2) показатель стресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы – кортизол; 3) маркеры повреждения мышечной ткани – миоглобин и миокардспецифичный тропонин I; 4) показатель микротромбообразования – D-димеры.

Критерии ХрСВ, разработанные на основе этих показателей [7, 8], представлены в табл. 2. Исходя из концентраций пяти факторов СВР (TNFα, IL-6, IL-8, IL-10 и CRP), у каждого больного определяли значение интегрального коэффициента реактивности (КР). Шкала КР имеет значения от 0 до 16 баллов и предназначена в первую очередь для группового анализа [7]. В зависимости от величины КР у каждого пациента определяли еще один интегральный показатель, позволяющий оценивать качественный уровень СВР индивидуально у каждого пациента, а именно уровень реактивности (УР): УР-0 (КР-0-1 балл), УР-1 (КР-2-4), УР-2 (КР-5-7), УР-3 (КР-8-10), УР-4 (КР-11-13), УР-5 (КР-14-16) [7, 8]. Ранее мы предлагали критерии определения конкретных стадий развития ХрСВ [8, 9]. Недостатком этого метода является необходимость динамичного (многократного) исследования, что не всегда возможно, а иногда нецелесообразно проводить в исследовательской работе. Поэтому в настоящей работе мы впервые предлагаем шкалу ХрСВ (табл. 2), позволяющую ориентировочно выявить высокую вероятность наличия ХрСВ (при отсутствии выраженного острого воспалительного процесса) при однократном обследовании пациента (наличие ≥3 баллов по шкале ХрСВ). Шкала ХрСВ оценивает вероятность развития типового патологического процесса, а не патогенез частного заболевания, поэтому для разработки шкалы учитывались данные широкого спектра хронических патологий, представленных в наших более ранних публикациях [4], а пациенты настоящего исследования являются в данном случае проверочными выборками.

Степень несовместимости донора и реципиента почечного трансплантата определяли по числу несовпадений из 6 определяемых антигенов комплекса HLA из трех локусов (A, B и DR). Для типирования антигенов системы применялся как серологический (с помощью специфических сывороток

Таблица 2
Методика вычисления интегральной шкалы и определения частных феноменов ХрСВ

Феномены ХрСВ	Частные критерии ХрСВ	Единица измерения	Норма	Баллы шкалы ХрСВ
СВР	Шкала УР	балл (от 0 до 5)	0	балл УР = балл ХрСВ
ДВС	D-димеры >500	нг/мл	≤250	1 балл
Системная альтерация ¹	Миоглобин >60	нг/мл	≤25	1 балл
	Тропонин I >0,2	нг/мл	<0,2	
Дисфункция ГГНС	Кортизол >690	нмоль/л	138–690	1 балл
	Кортизол <100			

Примечание. ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Каждому феномену присваивается определенное количество баллов шкалы ХрСВ (0–5 баллов для СВР и по 1 баллу при выявлении других феноменов), далее баллы суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии ≥3 баллов шкалы ХрСВ (при УР ≥ 1).
¹ – Для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух.

фирмы «Гисанс», г. Москва), так и молекулярно-генетический метод (реагенты фирмы «Protrans», Германия). При оценке результатов использовался параметр «число несовпадений антигенов HLA» (ЧН-HLA). Каждое аллельное несоответствие определяли как 1 балл индекса ЧН-HLA (всего до 6 баллов). В качестве доказательства антиген-зависимого механизма развития ХДТ приводятся следующие факты: наличие связи между хроническим и острым отторжением, развитие ХДТ у больных с неадекватной иммуносупрессией, а также определенная степень корреляции между степенью гистосовместимости и вероятностью развития ХДТ в течение определенного времени после трансплантации [10, 17, 20, 24].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. В каждой из групп определяли следующие величины: среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ). Межгрупповой анализ проводили с помощью критерия Дункана, оптимального для множественного межгруппового сравнения данных с ненормальным характером распределения. При сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни. Сравнение независимых групп по одному признаку (частоте его выявления в группах) проводили с помощью критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводили при помощи коэффициента Спирмана. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$. ROC-анализ проводили с использованием программы SPSS 13.

Результаты исследования

Частотный анализ частных и интегральных критериев ХрСВ (табл. 3) у пациентов исследуемых групп показал, что в группе ТПН в большинстве случаев фиксируется развитие хронического системного воспаления (шкала ХрСВ ≥ 3 баллов). Более высокий уровень проявления критериев отмечался при обследовании пациентов перед гемодиализом (ТПН-А) в сравнении с данными, полученными сразу после процедуры гемодиализа (ТПН-Б). Это определяется способностью фильтров сорбировать некоторые цитокины, частичным удалением из кровотока продуктов почечной экскреции и использованием в процессе гемодиализа препаратов гепарина.

В целом у пациентов после трансплантации почки вероятность проявлений критериев ХрСВ существенно меньше в сравнении с группами ТПН. Это, по нашему мнению, определяется отсутствием регулярного (систематического) контакта крови с инородной поверхностью, полным

или частичным купированием уремии и использованием иммуносупрессивной терапии. Однако в группе «Норма» 42% пациентов имели проявления СБР (УР ≥ 1 балла), но без признаков ХрСВ (критерий – шкала ХрСВ ≥ 3 баллов). В то же время в группе ХДТ признаки СБР выявлены в 91% случаев, а ХрСВ – в 44%. Более того, несмотря на использование в базовой терапии глюкокортикостероидов, у двух пациентов группы ХДТ уровень кортизола превышал значения физиологических пределов (690 нмоль/л). При этом необходимо отметить, что УР 1–2 балла типичен для острых гнойно-воспалительных, не критичных для жизни процессов [6], а при хронических заболеваниях, как правило, характеризует системное действие повреждающего фактора [4, 5]. Пациентов с УР 1–2, но не имеющих ХрСВ (< 3 баллов по шкале ХрСВ), целесообразно рассматривать в качестве группы риска развития системного воспаления, а уточнение их состояния возможно только в условиях мониторингирования критериев ХрСВ. Наличие УР-3 отмечалось редко, только у отдельных пациентов в группах ТПН и ХДТ.

Для анализа выраженности частных показателей СБР необходимо учитывать референтные значения этих показателей у здоровых людей. Так, в процессе исследования были установлены применительно к используемому методу предельные физиологические уровни показателей СБР: для IL-6 и IL-10 – 5 пг/мл, для TNF α – 8 пг/мл; для IL-8 – 10 пг/мл; для CRP – 1 мг/дл. Превышение этих значений в группе «Здоровые» отмечали только у двух людей из 50 обследованных (IL-8 – 12,0 пг/мл и TNF α – 9,7 пг/мл).

Как видно из данных табл. 4, существенное превышение референтного уровня физиологической нормы характерно в группах «ТПН» для IL-8 и TNF α , а в группе «ХДТ» и отчасти в группе «Норма» – для TNF α . У пациентов с ТПН уровень большинства показателей СБР достоверно выше по критерию Дункана, чем в группах «ХДТ» и «Норма». Эта закономерность более четко прослеживалась при использовании интегрального показателя – КР (группа «Норма» достоверно отличалась от обеих подгрупп пациентов с ТПН и группы «ХДТ»). В свою очередь, сравнение двух групп реципиентов аллотрансплантата почек по критерию Манна-Уитни показало достоверно более высокие значения TNF α и КР в группе «ХДТ» в сравнении с группой «Норма». Целесообразность использования при межгрупповом сравнении интегрального показателя КР заключается в том, что доминирующая роль тех или иных частных показателей СБР носит неустойчивый характер при нелинейном характере взаимосвязи и выраженной ненормальности распределения.

Таблица 3

Частота выявления критериев системного воспаления в исследуемых группах (%)

Группы	УР (баллы)					Кортизол, нмоль/л		Миогл., нг/мл	Троп., нг/мл	D-дим., нг/мл	ХрСВ, балл
	0	1	2	3	4	>690	<100	>60	>0,2	>500	≥ 3
«Здоровые»	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
«Норма»	58,3	25,0	16,7	0	0	0	29,2	0	0	4,2	0
ХДТ	8,7*	69,6*	17,4	4,3	0	8,7	47,8	26,1*	8,7	21,7	43,5*
ТПН-А	9,1	9,1	68	9,1	4,6	18	0	91	4,6	46	82
ТПН-Б	23	32	41	4,6	0	9,1	0	84	9,1	14	50

Примечание. * – достоверные ($p < 0,05$) различия между группами «Норма» и ХДТ по критерию χ^2 .

Таким образом, ХрСВ выявлялось у большинства пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. После трансплантации проявления ХрСВ отчасти купировались, однако они сохранялись у значительного числа пациентов, особенно у лиц, имеющих проявления ХДТ. Наличие признаков ХрСВ и пограничных проявлений СВР можно рассматривать в качестве характерных патогенетических факторов ХДТ. Возникает вопрос: возможно ли использование интегральных критериев ХрСВ для мониторинга развития этих осложнений? Отчасти ответ на этот вопрос дает ROC-анализ. В этих целях мы сопоставляли прогностическую эффективность шкал УР, ХрСВ и ЧН-HLA-DR (табл. 5). В целом критерии ХрСВ имеют относительно хорошую прогностическую эффективность в сравнении с ЧН-HLA-DR. Низкая эффективность последнего показателя, по-видимому, связана с тем, что критическое несоответствие между донором и реципиентом по генам комплекса HLA в большей мере ответственно за острые варианты дисфункции трансплантата, а также с ограниченным числом наблюдений в анализируемых выборках.

Шкалы УР и ХрСВ, с одной стороны, и ЧН-HLA-DR – с другой отражают разные процессы, и эти показатели практически не коррелируют друг с другом. Так, значение

коэффициента корреляции Спирмана между шкалами УР и ЧН-HLA-DR составило 0,28 при $p = 0,07$ и между шкалами ХрСВ и ЧН-HLA-DR – 0,27 при $p = 0,07$. При этом различия по значению индекса ЧН-HLA-DR между группами «Норма» ($Me/M \pm \sigma = 2,5/2,3 \pm 1,0$ балла) и ХДТ ($3,0/2,6 \pm 1,0$ балла) по критерию Манна–Уитни недостоверны ($p = 0,31$). Следует отметить, что в настоящее время определенное значение степени несовместимости по антигенам HLA при развитии ХДТ не вызывает сомнений [15, 21], однако достоверной идентификации роли этого фактора, вероятно, необходимы более репрезентативные исследования.

Наличие ХрСВ не имеет четкой морфологической картины. Так, из 10 пациентов, имеющих признаки ХрСВ, у 9 была проведена биопсия трансплантата. При этом только в одном случае выявлены селективные проявления ХТН 1-й степени, а у остальных 8 пациентов – различные варианты сочетаний ХТН 1–2-й степеней с признаками острого отторжения (2 случая), пограничными изменениями, подозрением на острое отторжение в сочетании с циклоспориновой нефротоксичностью (6 случаев). Вероятно, развитие ХрСВ является протектором других причин развития ХДТ. В то же время уточнение роли ХрСВ как самостоятельного фактора, определяющего морфологическую картину ХДТ, нуждается в более обстоятельном и одновременно конкретном сравнительном анализе типовых и частных морфологических проявлений изучаемой патологии с другими заболеваниями, ассоциированными с процессом ХрСВ.

Таблица 4

Статистические характеристики и достоверность отличий показателей СВР в исследуемых группах ($Me/M \pm \sigma$)

Показатели	Группы			
	ТПН-А (№ 1)	ТПН-Б (№ 2)	ХДТ (№ 3)	«Норма» (№ 4)
CRP, мг/дл	0,6/0,7 ± 0,7	0,6/0,8 ± 0,8	0,3/0,9 ± 2,0	0,1/0,6 ± 1,1
№ групп, $p < 0,05^1$	–	–	–	–
IL-6, пг/мл	5,4/8,5 ± 14,6	3,4/4,2 ± 2,5	1,9/2,8 ± 1,5	1,9/2,5 ± 1,4
№ групп, $p < 0,05^1$	3, 4	–	1	1
IL-8, пг/мл	153/249 ± 475	32,9/53,2 ± 56,5	6,9/56,0 ± 126,2	4,9/9,9 ± 9,8
№ групп, $p < 0,05^1$	2, 3, 4	1	1	1
IL-10, пг/мл	4,9/5,5 ± 2,4	4,9/4,9 ± 0,0	4,9/8,4 ± 16,7	4,9/5,0 ± 0,5
№ групп, $p < 0,05^1$	–	–	–	–
TNFα, пг/мл	77,2/110 ± 139	22,5/55,5 ± 73,2	27,3/38,8 ± 41,0	10,8/14,6 ± 11,6*
№ групп, $p < 0,05^1$	2, 3, 4	1	1	1
KP, баллы	6,0/5,8 ± 2,5	3,5/4,0 ± 2,3	3,0/3,4 ± 1,8	1,0/1,7 ± 1,8*
№ групп, $p < 0,05^1$	2, 3, 4	1, 4	1, 4	1, 2, 3

Примечание. ¹ – номера групп, достоверно отличающихся от указанной по критерию Дункана ($p < 0,05$); * – достоверные различия групп № 3 и № 4 по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Механизмы острой дисфункции трансплантата преимущественно связаны с реакцией «хозяин против трансплантата». В основе развития ХДТ, по-видимому, лежит более широкий круг дополнительных факторов. Эти факторы могут действовать избирательно – локально или системно, но с акцентом на «слабое органное звено». Часто эти факторы действуют кооперативно, а их соотношение определяет патоморфологическую картину конкретного заболевания, относящегося к категории ХДТ. Общим морфологическим признаком группы этих заболеваний является нарастающий склероз паренхимы аллогенной почки, уменьшение в ней числа нефронов, которое на определенном этапе развития процесса приведет к функциональной недостаточности органа. В настоящее время типовой патологический процесс ХрСВ является «белым пятном» среди этих факторов. Сутью системного воспаления является генерализация микроциркуляторных расстройств, связанных с различными провоспалительными механизмами [5]. При остром

Таблица 5

Площадь ROC-кривых (AUC) ± стандартная ошибка исследуемых критериев и шкал при прогнозе развития ХДТ ($p < 0,05$)

Показатели	AUC
Индекс ЧН-HLA-DR	0,580 ± 0,086
Шкала УР	0,700 ± 0,082
Шкала ХрСВ	0,811 ± 0,063

Примечание. Трактовка результата диагностической эффективности критерия по значению AUC: 0,9–1,0 – «отлично», 0,8–0,9 – «очень хорошо», 0,7–0,8 – «хорошо», 0,6–0,7 – «удовлетворительно», <0,6 – «неудовлетворительно».

варианте системного воспаления эти изменения лежат в основе развития шока и других критических состояний, а при хроническом – приводят к нарастающим атрофическим и склеротическим изменениям во внутренних органах. В том и другом случае одним из наиболее уязвимых органов-мишеней для системного воспаления являются почки. Системное воспаление нельзя прямо ассоциировать с понятием СВР, поскольку повышение в крови тех или иных медиаторов воспаления отмечается при очень многих заболеваниях и даже отдельных физиологических состояниях. Напротив, системное воспаление является тяжелым осложнением, присущим большей или меньшей части пациентов при критичных для жизни острых или тяжелых деструктивных хронических процессах. Безусловно, к последней категории относятся пациенты с ТПН, получающие заместительную терапию программным гемодиализом. После аллотрансплантации почки на фоне использования иммуносупрессорной терапии у части пациентов процесс ХрСВ переходит в стадию устойчивой ремиссии, а у другой части – нет, что является дополнительным, но очевидным звеном патогенеза ХДТ. При обсуждении результатов исследования остановимся на следующих аспектах. Во-первых, полученные данные дополнительно подтверждают то, что такой сложный типовой патологический процесс, как системное воспаление, можно оценивать только с помощью интегральных критериев. Во-вторых, для точного определения ХрСВ необходим мониторинг процесса, а используемая шкала фиксирует очевидные проявления ХрСВ при однократном исследовании, следовательно, мы не можем исключить наличие этого процесса и у части пациентов в группе «Норма». В-третьих, исследование носит скорее теоретический и методологический, но не частный клинический характер, то есть «высвечивает» проблему и определяет принципиальные пути ее решения. В-четвертых, у двух пациентов группы ХДТ не отмечалось не только признаков ХрСВ, но и очевидных проявлений СВР (УР-0), это говорит о том, что ХрСВ является одним из ключевых кофакторов ХДТ, но не атрибутивным его механизмом. В целом полученные результаты обосновывают следующую позицию: развитие ХДТ определяет комплекс взаимосвязанных, но одновременно разнородных по своей природе патогенетических процессов. Удельный вес отдельных составляющих этого комплекса у различных пациентов не одинаков, что требует дифференцированного подхода к оценке особенностей патогенеза ХДТ в каждом конкретном случае. Последнее обобщение также касается и тактики реализации патогенетической терапии.

В целом вопрос относительно характеристики ХрСВ как фактора риска развития ХДТ остается открытым. Имеются только отдельные наблюдения, позволяющие предполагать эту роль ХрСВ. В частности, в процессе сбора и анализа данных (в течение полугода) из группы «Норма» в группу «ХДТ» были переведены по объективным причинам (развитие признаков ХДТ уже после проведенного научного исследования) три пациента, два из которых на момент исследования плазмы крови имели признаки ХрСВ (≥ 3 баллов шкалы ХрСВ). Таким образом, оба случая ХрСВ у пациентов с нормальной функцией трансплантата на момент завершения работы, а именно в течение нескольких месяцев после однократного исследования признаков ХрСВ, трансформировались в категорию «ХДТ». Эти единичные наблюдения в совокупности с приведенными выше результатами статистического анализа определяют целесообразность проведения дальнейших, более репрезентативных исследований для

решения этого принципиального для нефрологии и трансплантологии вопроса.

Заключение

Развитие ХДТ, как правило, определяется не только иммунной реакцией «хозяин против трансплантата», но и другими кофакторными патологическими процессами, среди которых существенную роль может играть развитие ХрСВ у реципиентов. В перспективе выявление признаков ХрСВ, возможно, позволит системно оценивать динамику развития ХДТ и, соответственно, более эффективно мониторировать эффекты патогенетической терапии. Для оценки ХрСВ необходимо использовать интегральные критерии, отражающие качественные уровни СВР и наличие других частных процессов, ассоциированных с ХрСВ (микротромбообразование, дистресс-реакция нейроэндокринной системы, системное тканевое повреждение).

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Багдасарян А. Р., Столяревич Е. С., Ким И. Г. и др. Влияние эналаприла на скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии // *Нефрология и диализ*. 2003. Т. 5. № 1. С. 33–42.
2. Гусев Е. Ю., Соломатина Л. В., Журавлева Ю. А. и др. Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной почечной недостаточностью // *Нефрология и диализ*. 2009. Т. 11. № 2. С. 123–128.
3. Гусев Е. Ю., Соломатина Л. В., Журавлева Ю. А. и др. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью // *Нефрология и диализ*. 2008. Т. 10. № 3–4. С. 248–253.
4. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Журавлева Ю. А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // *Медицинская иммунология*. 2009. Т. 11. № 2–3. С. 131–140.
5. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // *Цитокины и воспаление*. 2007. Т. 6. № 4. С. 9–21.
6. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. Варианты развития острого системного воспаления // *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7. № 2. С. 9–17.
7. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. Методология изучения системного воспаления // *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7. № 1. С. 15–23.
8. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий // Патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006.
9. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7. № 4. С. 3–10.
10. Столяр А. Г., Бердюгина О. В., Борецкая Е. И. и др. Иммунологический подбор при трансплантации почки – сохраняющаяся актуальность проблемы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. 12 (приложение). С. 94–95.
11. Столяревич Е. С. Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Москва, 2010. 50 с.
12. Alachkar N., Ugarte R., Huang E. et al. Stem

cell factor, interleukin-16, and interleukin-2 receptor alpha are predictive biomarkers for delayed and slow graft function // *Transplant. Proc.* 2010. Vol. 42 (9). P. 3399–3405.

13. *Burgos P.I., Perkins L.E., Pons-Estel G.J. et al.* Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60 (9). P. 2757–2766.

14. *Cottone S., Palermo A., Vaccaro F. et al.* In renal transplanted patients inflammation and oxidative stress are interrelated // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38 (4). P. 1026–1030.

15. *Fletcher J.T., Nankivell B.J., Alexander S.I.* Chronic allograft nephropathy // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24 (8). P. 1465–1471.

16. *Freidrich B., Alexander D., Janessa A. et al.* Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: Evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction // *Kidney International.* 2006. Vol. 70. P. 2124–2130.

17. *Halloran P., Melk A., Barth C.* Rethinking allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 167–181.

18. *Jabs W.J., Meier M., Lamprecht P. et al.* Local expression of C-reactive protein is associated with deteriorating graft function in acute and chronic failure of kidney transplants // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 117 (4). P. 390–397.

19. *Joosten S.A., van Kooten C., Paul L.C.* Pathogenesis of chronic allograft rejection // *Transpl. Int.* 2003. Vol. 16 (3). P. 137–145.

20. *Kasiske B.L.* Clinical correlates to chronic renal allograft rejection // *Kidney Int.* 1997. Vol. 52. Suppl. 63. P. 71–74.

21. *Krueger N.R., Becker B.N., Heisey D.M. et al.* Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, non-identical living-related and living-unrelated grafts // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (10). P. 1677–1682.

22. *Lattanzio R.M., Kypyt D.N.* Acute kidney injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2009. Vol. 109 (1). P. 13–19.

23. *Ortega L.M., Schultz D.R., Lenz O. et al.* Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions // *Lupus.* 2010. Vol. 19 (5). P. 557–574.

24. *Ponticelli C.* Progression of renal damage in chronic rejection // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. Suppl. 75. P. 62–70.

25. *Ricci Z., Ronco C.* Pathogenesis of acute kidney

injury during sepsis // *Current Drug Targets.* 2009. Vol. 10 (12). P. 1179–1183.

26. *Sepsis and Non-infectious systemic inflammation* / Edited by Cavaillon J.M., Adrie C. Wiley Black-Well. 2009. 66 p.

27. *van Ree R.M., Oterdoom L.H., de Vries A.P. et al.* Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007. Vol. 22. P. 246–253.

28. *Yao Q., Axellson J., Heimbürger O. et al.* Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences // *Minerva Urol. Nephrol.* 2004. Vol. 56. P. 237–248.

Дата получения статьи: 24.01.2011

Дата принятия к печати: 19.04.2011