



¹С. В. ЗЫБЛЕВА, ²С. Л. ЗЫБЛЕВ

МОНИТОРИНГ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

¹РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь,
²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Цель. Изучить особенности гуморального звена иммунитета у пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы. У 94 реципиентов почечного аллотрансплантата определяли динамику субпопуляций CD19+, CD19+IgD+CD27–, CD19+IgD+CD27+, CD19+IgD–CD27+, CD19+CD5+, CD19+CD40+, CD19+CD86+, иммуноглобулинов классов G, M, A и C3, C4-компонентов комплемента на 0, 1, 3, 10, 30, 90 и 180-е сутки. Все пациенты получали индукционную терапию моноклональными антителами анти-CD25 и трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включая ингибиторы кальциневрина, антипролиферативные лекарственные средства (микофенолата мофетил или азатиоприн) и кортикостероиды.

Результаты. Установлено, что уровень CD19+IgD+CD27+ (не переключенные В-лимфоциты памяти) и CD19+CD40+ (активированные лимфоциты) был значимо ниже у реципиентов на предтрансплантационном этапе, чем у пациентов группы сравнения ($p=0,026$ и $p=0,031$ соответственно). Уровень CD19+IgD+CD27– наивных В-лимфоцитов на протяжении 6 мес после трансплантации почки прогрессивно нарастал: на 10-е и 180-е сутки был значимо выше, чем у пациентов в группе сравнения ($p_{10}=0,022$; $p_{180}=0,008$). В свою очередь, количество переключенных В-лимфоцитов памяти (CD19+IgD–CD27+) практически весь период наблюдения не отличалось от группы сравнения, но на 180-е сутки наблюдения значимо снизилось ($p_{180}=0,003$). Отрицательная динамика содержания IgG отмечалась весь период наблюдения ($p_1=0,0003$; $p_3<0,00001$; $p_{10}<0,00001$; $p_{30}=0,033$; $p_{90}<0,00001$; $p_{180}=0,0001$). Уровень IgA у реципиентов почечного трансплантата на протяжении 6 мес был ниже, чем в группе сравнения ($p_1=0,044$; $p_3=0,03$; $p_{10}=0,11$; $p_{30}=0,035$; $p_{90}=0,018$; $p_{180}=0,034$). Содержание IgM значимо не отличалось от группы сравнения до 180-х суток и стало значимо выше ($p_{180}=0,048$).

Заключение. Выявленные в посттрансплантационном периоде изменения иммунного статуса, характеризующиеся снижением переключенных В-лимфоцитов памяти CD19+IgD–CD27+ и иммуноглобулинов классов A и G, увеличением CD19+IgD+CD27– наивных В-лимфоцитов и IgM, у реципиентов почечного трансплантата являются положительным прогностическим фактором и могут быть рекомендованы для иммунологического мониторинга.

Ключевые слова: трансплантация почки, субпопуляции лимфоцитов, CD19, иммунологический мониторинг.

Objective. To study the features of the immune system humoral component in patients after kidney transplantation.

Materials and methods. The dynamics of the subpopulations of CD19+, CD19+IgD+CD27–, CD19+ IgD+CD27+, CD19+IgD–CD27+, CD19+CD5+, CD19+CD40+, CD19+CD86+, immunoglobulins G, M, A, and C3, C4-components of the complements has been determined in 94 recipients of renal allograft in 0, 1, 3, 10, 30, 90, 180 days. All the patients have received induction therapy of anti-CD25 monoclonal antibodies and triple immunosuppressive therapy including calcineurin inhibitors, antiproliferative drugs (mycophenolate or azathioprine) and corticosteroids.

Results. The levels of CD19+IgD+CD27+ (non-switched memory B lymphocytes) and CD19+CD40+ (activated lymphocytes) were found to be significantly lower in the group of recipients at the pretransplantation stage than in the comparison group ($p=0.026$ and $p=0.031$, respectively). The levels of CD19+IgD+CD27 naive B lymphocytes had risen for 6 months after the kidney transplantations progressively: on the 10th and 180th days they were significantly higher than in the comparison group ($p_{10}=0.022$; $p_{180}=0.008$). In turn, the number of the switched memory B lymphocytes (CD19+IgD–CD27+) practically did not differ from the same in the comparison group over the entire observation period whereas it significantly decreased ($p_{180}=0.003$) on the 180th day of the observation. The negative dynamics of the IgG content was observed throughout the whole observation period ($p_1=0.0003$; $p_3<0.00001$; $p_{10}<0.00001$; $p_{30}=0.033$; $p_{90}<0.00001$; $p_{180}=0.0001$). The IgA levels in the kidney transplant recipients were lower than in the comparison group ($p_1=0.044$; $p_3=0.03$; $p_{10}=0.11$; $p_{30}=0.035$; $p_{90}=0.018$; $p_{180}=0.034$) during 6 months. The IgM contents had not differed significantly from those in the comparison group for up to 180 days and had become significantly higher ($p_{180}=0,048$).

Conclusion. The changes identified in the immune status and characterized by decreasing of the switched memory B-lymphocytes CD19+IgD–CD27+ and immunoglobulins A and G levels and increasing of the CD19+IgD+CD27 naive B-lymphocytes and immunoglobulins M levels in the allotransplant recipients in the post-transplant period are a positive prognostic factor and can be recommended to be used for immunological monitoring in the post-transplantation period.

Key words: kidney transplantation, lymphocyte subpopulations, CD19, immunological monitoring.

HEALTHCARE. 2019; 3: 46—52.

MONITORING OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

S. V. Zybleva, S. L. Zyblev

Несмотря на большие успехи в иммуносупрессивной терапии, используемой во избежание отторжения почечного трансплантата [1—4], хроническое отторжение остается основной проблемой для отсроченных результатов при трансплантации органов. Кроме того, непрерывное использование неспецифических иммуносупрессоров приводит к высокой восприимчивости к инфекциям [1, 5], росту злокачественных новообразований и вызывает кардио- [1, 6] и нефротоксичность [1, 7], которые значительно ухудшают качество жизни пациента [8, 9]. Таким образом, развитие иммунологической толерантности к аллотрансплантату является необходимым фактором эффективности данного метода заместительной терапии.

Изучение механизмов, задействованных в толерантности организма к антигенам аллотрансплантата, и определение биомаркеров, позволяющих оценивать толерогенный потенциал каждого пациента, является одной из первоочередных задач трансплантационной иммунологии.

Многие исследовательские группы при оценке различных иммунологических параметров, отвечающих за развитие толерантности, опирались в основном на показатели Т-клеточной активности, в частности регуляторные Т-лимфоциты [1, 10—15].

Несмотря на важность В-клеточного иммунитета в контексте трансплантации, информация о спектре В-клеточного звена иммунитета в посттрансплантационном периоде ограничена. В то время как В-лимфоциты традиционно известны своей ролью в производстве антител, представлении антигенов и продукции цитокинов, недавние исследования выделили существование В-клеток с регуляторными свойствами, которые были названы Bregs, аналогичными регуляторным Т-клеткам (Tregs) [16]. Было установлено, что Bregs играют значительную роль в патогенезе аутоиммунных, онкологических, инфекционных заболеваний и могут вовлекаться в трансплантационные реакции организма [1, 8]. Их основным механизмом действия является содействие развитию Tregs и подавление эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, прежде всего секрецией IL-10. В области транс-

плантологии данных об активной роли Bregs в развитии толерантности к донорским антигенам в посттрансплантационном периоде недостаточно, в то же время ряд исследований указывает на связь данной субпопуляции с улучшением выживаемости почечного трансплантата [16].

Поскольку в большинстве фундаментальных исследований, посвященных иммунологическому мониторингу в посттрансплантационный период, изучалась динамика субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета, мы в своей работе поставили цель изучить динамику основных субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата. Это позволит сформировать целевые показатели иммунологического обследования в данной группе пациентов для использования их при интерпретации результатов динамического мониторинга В-клеточного звена иммунитета у реципиентов почечного трансплантата и определения тактики ведения таких пациентов.

Целью исследования являлось изучение особенностей гуморального звена иммунитета у пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы

В исследование включены 257 реципиентов почечного аллотрансплантата с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, которые в период 2014—2018 гг. поступили для трансплантации аллогенной почки в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Республика Беларусь). Срок посттрансплантационного наблюдения составил 12 мес. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (протокол от 02.12.2013 № 5).

Критерии исключения из группы: повторная трансплантация почки, проведение индукционной терапии антитимоцитарными антителами, дисфункция почечного трансплантата. Кроме того, были исключены пациенты с эпизодами острого отторжения почечного трансплантата в течение первых 12 мес наблюдения.

После исключения из 257 реципиентов лиц, соответствующих указанным выше критериям, была сформирована группа обследуемых из 94 человек (основная группа), из них 61 (64,89%) мужчина и 33 (35,11%) женщины. Возраст пациентов — от 19 до 70 лет, средний возраст (Me) составил $45,63 \pm 12,35$ [43,1; 48,16] лет. До трансплантации 78,72% пациентов находились на программном гемодиализе и 20,21% — на перитонеальном. Один пациент был на додиализном этапе. Средний показатель креатинина до проведения трансплантации почки составил $651,0$ [569,0; 861,0] мкмоль/л. Среднее время холодовой ишемии — $11,69 \pm 3,52$ мин. В группу сравнения были включены 90 практически здоровых пациентов.

Функцию почечного трансплантата оценивали на 7-е сутки после операции по уровню креатинина. При показателях менее 300 мкмоль/л функция считалась нормальной, при значениях, равных или превышающих 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на 1-й неделе после трансплантации состояние классифицировали как дисфункцию почечного трансплантата. В исследование были включены только пациенты с нормальной ренальной функцией.

Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата применяли методику проточной цитометрии, используя проточный цитофлюориметр FACSCanto II (Becton, Dickinson and Company, BD Biosciences, США) в комплекте со станцией пробоподготовки (Beckman Coulter, Франция, и Becton, Dickinson and Company, BD Biosciences, США) с применением моноклональных антител (МКАТ) к CD45 (PerCP-Cy5.5), CD19 (APC), CD27 (PerCP 5.5), CD5 (APC-Cy7), CD86 (PE), CD40 (PE), IgD (Fitc), моно-, двух- и шестипараметрического анализа согласно инструкции производителя с применением многократного поступательного гейтирования. Концентрацию иммуноглобулинов классов G, M, A, E и C3-, C4-компонентов комплемента в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом с помощью автоматического анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Иммунологическое обследование пациентов проводили перед операцией, на 1, 3, 10, 30, 90 и 180-е сутки после операции. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию согласно клиническому протоколу трансплантации почки (при-

ложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Все пациенты из обследуемой группы получали индукцию МКАТ анти-CD25 (Basiliximab), ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (90,43%) или азатиоприном (9,57%), а также кортикостероидами. Базиликсимаб вводили в дозе 20 мг дважды — в 0-е и 4-е сутки. Причем 72,34% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 27,66% — такролимус под контролем C_0 .

С помощью проточной цитометрии определяли количество Т-лимфоцитов, имеющих фенотип CD19+ (В-лимфоциты), CD19+IgD+CD27- (наивные В-лимфоциты), CD19+IgD+CD27+ (не переключенные В-лимфоциты памяти), CD19+IgD-CD27+ (переключенные В-лимфоциты памяти), CD19+CD5+ (В-1-лимфоциты), CD19+CD40+ и CD19+CD86+ (активированные В-лимфоциты).

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ типа IBM с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, GS-35F-5899H). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков — в формате: среднее $M \pm SD$ (среднеквадратичное отклонение) и медиана (интерквартильный размах) — Me [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовали метод числовых характеристик (U-критерий Манна — Уитни) с оценкой распределения переменных. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

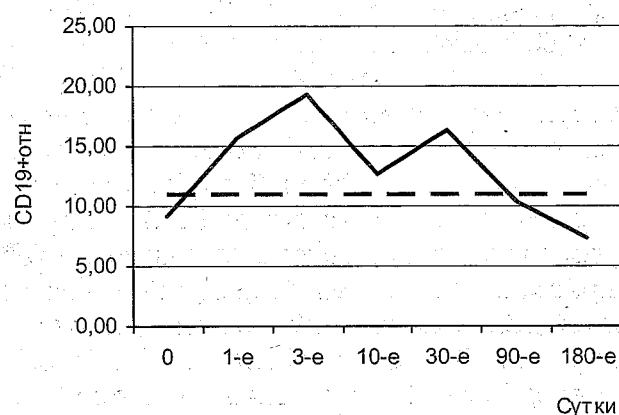
Проведя изучение динамики CD19+ лимфоцитов у пациентов основной группы на протяжении года и сопоставив их с показателями у пациентов группы сравнения, отметили следующие особенности. До трансплантации почки у пациентов основной группы уровень относительного количества CD19+ лимфоцитов был сопоставим с показателями в группе сравнения ($p_{\text{отн}} = 0,051$), хотя абсолютный был значимо ниже в группе реципиентов ($p_{\text{абс}} = 0,002$). С первых суток после трансплантации отмечался рост относительного количества В-лимфоцитов со значимым превышением уровня в основной группе ($p = 0,015$). Абсолютное количество CD19+ сохранялось сниженным ($p_{\text{абс}} = 0,0003$). На 3-е сутки сохранялся

прогрессивный рост не только относительного, но и абсолютного количества В-лимфоцитов ($p_{\text{отн}} < 0,000\ 01$), не имеющего значимых различий с группой сравнения ($p_{\text{абс}} = 0,105$). На 10-е и 90-е сутки наблюдения значимых отличий по содержанию В-лимфоцитов между пациентами исследуемых групп не было ($p_{10\text{ отн}} = 0,09$, $p_{90\text{ отн}} = 0,667$, $p_{10\text{ абс}} = 0,355$ и $p_{90\text{ абс}} = 0,613$ соответственно), на 30-е сутки у пациентов основной группы относительное количество CD19+ лимфоцитов было выше, чем в группе сравнения ($p_{\text{отн}} = 0,019$), а абсолютное — не различалось ($p_{30\text{ абс}} = 0,664$). Однако на 180-е сутки наблюдения в основной группе была выявлена отрицательная динамика уровня В-лимфоцитов ($p_{\text{отн}} = 0,000\ 04$ и $p_{\text{абс}} = 0,005$) (рисунок).

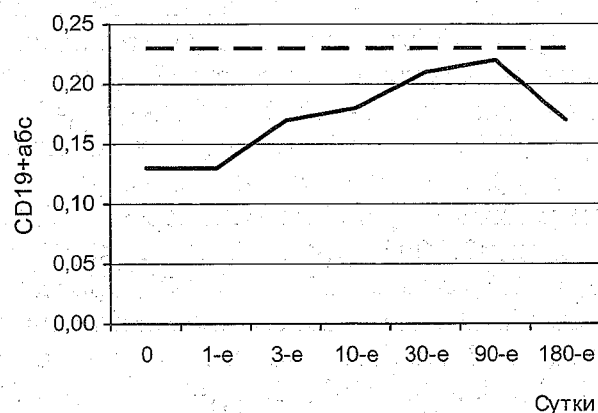
Изменение уровня В-лимфоцитов происходило на фоне сниженной, при сопоставлении

с группой сравнения, относительной величины общего количества лимфоцитов весь период наблюдения, хотя начиная с 90-х суток был выявлен рост абсолютного количества лимфоцитов ($p_{0\text{ отн}} = 0,000\ 04$; $p_{0\text{ абс}} = 0,002$; $p_{1\text{ отн}} < 0,000\ 01$; $p_{1\text{ абс}} < 0,000\ 01$; $p_{3\text{ отн}} < 0,000\ 01$; $p_{3\text{ абс}} < 0,000\ 01$; $p_{10\text{ отн}} < 0,000\ 01$; $p_{10\text{ абс}} = 0,004$; $p_{30\text{ отн}} < 0,000\ 01$; $p_{30\text{ абс}} = 0,001$; $p_{90\text{ отн}} = 0,000\ 03$; $p_{90\text{ абс}} = 0,651$; $p_{180\text{ отн}} = 0,0015$; $p_{180\text{ абс}} = 0,782$).

Анализ количественных характеристик субпопуляций В-лимфоцитов, приведенных в табл. 1, показал, что у пациентов до проведения трансплантации почки, несмотря на отсутствие значимых различий в общем количестве В-лимфоцитов с группой сравнения, численность субпопуляции CD19+ различалась. Так, численность субпопуляций CD19+IgD+CD27+ и CD19+CD40+ была значимо ниже в основной



— Реципиенты почечного трансплантата
- - - Группа сравнения



— Реципиенты почечного трансплантата
- - - Группа сравнения

а б
Динамика относительного (а) и абсолютного (б) количества CD19+ лимфоцитов у пациентов в течение первых 6 мес после трансплантации почки

Таблица 1

Содержание субпопуляций В-лимфоцитов (%) в периферической крови пациентов в перетрансплантационном периоде

Субпопуляция В-лимфоцитов	Группа сравнения (n=90)	Группа реципиентов (n=94), сутки после трансплантации почки						
		0	1-е	3-е	10-е	30-е	90-е	180-е
CD19+IgD+CD27-	50,9 [44,0; 62,9]	71,7 [48,5; 78,1]	68,5 [56,2; 80,8]	67,1 [60,8; 73,4]	73,2* [70,5; 79,6]	69,8 [50,9; 76,8]	72,0 [56,0; 74,7]	75,7* [69,5; 77,5]
CD19+IgD+CD27+	14,4 [8,9; 19,9]	6,70* [4,1; 8,1]	5,2* [4,8; 5,6]	10,45 [8,6; 12,3]	7,7 [7,3; 9,3]	13,1 [10,0; 16,1]	9,4 [7,9; 11,1]	7,8 [7,0; 9,1]
CD19+IgD-CD27+	22,8 [19,1; 27,7]	14,2 [10,6; 30,5]	16,95 [8,2; 25,7]	15,05 [8,3; 21,8]	14,3* [9,3; 15,4]	15,2 [7,5; 26,3]	12,0 [11,4; 23,1]	9,9* [9,6; 10,0]
CD19+CD5+	9,1 [2,7; 15,1]	2,3 [1,9; 5,0]	6,4 [3,1; 9,7]	3,0 [2,9; 3,1]	4,4 [3,3; 5,4]	3,6 [3,0; 6,7]	5,4 [2,7; 6,6]	5,7 [4,4; 6,5]
CD19+CD40+	97,1 [93,8; 98,5]	72,7* [70,8; 88,9]	83,1 [80,0; 86,2]	89,3 [85,4; 93,2]	95,4 [90,2; 98,3]	98,9 [94,3; 100,0]	97,8 [93,9; 99,3]	98,9 [95,4; 99,1]
CD19+CD86+	9,1 [8,4; 11,6]	6,1 [1,2; 8,2]	13,9 [11,1; 16,7]	12,2 [5,1; 19,3]	16,4 [2,7; 23,8]	11,4 [2,2; 20,7]	14,5 [1,2; 18,4]	10,1 [6,8; 11,7]

*Здесь и в табл. 2 достоверность показателей по сравнению с таковыми из группы сравнения ($p < 0,05$).

группе ($p_0=0,026$ и $p_0=0,031$ соответственно). Уровень CD19+IgD+CD27– на протяжении 6 мес прогрессивно нарастал: на 10-е и 180-е сутки был значимо выше, чем в группе сравнения ($p_{10}=0,022$ и $p_{180}=0,008$ соответственно). В свою очередь количество переключенных В-лимфоцитов памяти CD19+IgD–CD27+ практически весь период наблюдения не отличалось от значения в группе сравнения, а к 180-м суткам значимо снизилось ($p_{180}=0,003$). Вместе с тем уровень В-1-лимфоцитов несколько увеличился на 1-е сутки обследования, хотя значимой динамики на протяжении 6 мес выявлено не было.

Помимо клеточного состава гуморального звена иммунитета, изучена динамика основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и компонентов системы комплемента (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что уровни всех классов иммуноглобулинов до операции по трансплантации почки у пациентов основной группы и группы сравнения не различались ($p_{IgG}=0,451$, $p_{IgA}=0,868$ и $p_{IgM}=0,431$). Отрицательная динамика содержания IgG отмечалась с 1-х суток после операции и сохранялась весь период наблюдения ($p_1=0,0003$; $p_3<0,000\ 01$; $p_{10}<0,000\ 01$; $p_{30}=0,033$; $p_{90}<0,000\ 01$; $p_{180}=0,0001$). Уровень IgA у реципиентов почечного трансплантата на протяжении 6 мес был ниже, чем в группе сравнения ($p_1=0,044$; $p_3=0,03$; $p_{10}=0,11$; $p_{30}=0,035$; $p_{90}=0,018$ и $p_{180}=0,034$). Концентрация IgM в основной группе значимо не отличалась от показателей группы сравнения, но на 180-е сутки стала значимо выше ($p_{180}=0,048$).

Таким образом, динамика уровня переключенных В-лимфоцитов памяти CD19+IgD–CD27+ и концентрации иммуноглобулинов классов G и A на протяжении периода наблюдения имела общую тенденцию к снижению.

Содержание компонентов комплемента в сыворотке крови реципиентов почечного трансплантата до операции и в течение 6 мес обследования было следующим: уровень С4-компонента комплемента у пациентов основной группы был значимо выше, чем в группе сравнения, за исключением 1-х суток ($p_0=0,0001$; $p_1=0,069$; $p_3=0,002$; $p_{10}=0,001$; $p_{30}=0,028$; $p_{90}=0,014$ и $p_{180}=0,001$). Количество С3-компонента комплемента в сыворотке крови пациентов основной группы также имело тенденцию к увеличению с 30-х суток, хотя на 1-е сутки было выявлено небольшое снижение данного показателя ($p_0=0,92$; $p_1=0,045$; $p_3=0,246$; $p_{10}=0,063$; $p_{30}=0,037$; $p_{90}=0,001$ и $p_{180}=0,003$).

Известно, что основной причиной поздней потери почечного трансплантата является гуморальное отторжение. С обычной точки зрения В-лимфоциты способствуют развитию острого или хронического отторжения путем представления антигенов для Т-лимфоцитов, выработкой цитокинов и аллореактивных антител. Донорспецифические антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, связываются с чужеродными HLA-антигенами или молекулами не-HLA трансплантата и запускают каскад процессов через комплементзависимые и комплементнезависимые пути, привлекают клетки-эффекторы и окончательно инициируют

Таблица 2

Содержание основных классов иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента в периферической крови пациентов в перитрансплантационном периоде

Показатель	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=94), сутки после трансплантации почки						
		0	1-е	3-е	10-е	30-е	90-е	180-е
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	33,5 [22,5; 47,0]	46,5 [30,0; 60,0]	38,0 [26,0; 47,0]	32,0 [19,0; 45,5]	31,5 [20,5; 44,5]	22,5* [18,0; 29,0]	28,0 [13,0; 41,0]	43,0* [32,0; 64,0]
IgG, г/л	11,53 [9,8; 12,36]	10,25 [9,3; 13,45]	9,14* [6,89; 10,16]	8,07* [6,37; 9,48]	7,42* [6,31; 9,19]	7,16* [5,73; 7,68]	7,73* [5,77; 9,84]	8,54* [6,77; 10,2]
IgA, г/л	2,50 [1,81; 3,05]	2,37 [1,68; 3,35]	1,75* [1,14; 2,97]	1,85* [1,37; 2,71]	1,84 [1,22; 3,04]	1,77* [1,37; 2,47]	1,97* [1,45; 2,41]	1,98* [1,31; 2,63]
IgM, г/л	0,97 [0,62; 1,35]	1,1 [0,77; 1,52]	0,89 [0,60; 1,26]	0,74 [0,54; 1,33]	0,86 [0,67; 1,27]	0,85 [0,63; 1,14]	1,08 [0,78; 1,36]	1,21* [0,89; 1,96]
Компонент комплемента, г/л:								
С3	1,00 [0,87; 1,18]	1,02 [0,85; 1,22]	0,94* [0,73; 1,02]	0,95 [0,82; 0,60]	1,15 [0,97; 1,36]	1,17* [0,97; 1,39]	1,28* [1,06; 1,52]	1,25* [1,06; 1,41]
С4	0,26 [0,21; 0,28]	0,37* [0,28; 0,47]	0,28 [0,24; 0,33]	0,31* [0,26; 0,35]	0,33* [0,26; 0,41]	0,31* [0,23; 0,50]	0,29* [0,25; 0,33]	0,31* [0,27; 0,39]

гуморальное отторжение. В связи с этим многие современные исследования направлены на изучение путей предотвращения синтеза донорспецифических антител и недопущение потери трансплантата. Стратегия панклеточного истощения В-звена иммунитета путем использования МКАТ анти-CD20, анти-CD52, ингибиторов протеасом и антитимоцитарного глобулина без учета эффекторных или регуляторных свойств В-лимфоцитов. Так, исследования [8, 17, 18], в которых проводилось сравнение использования в качестве индукционной терапии МКАТ анти-CD25 (daclizumab) и анти-CD20 (rituximab), показали, что более высокая частота острого отторжения отмечена в группе, получающей rituximab. И хотя в периферической крови пациентов, получающих rituximab, В-лимфоциты определялись, у 5 из 6 пациентов в данной группе против 1 и 7 в группе, получающей daclizumab, был зафиксирован эпизод отторжения в первые 3 мес после трансплантации почки. Полученные данные свидетельствуют о существовании регуляторных В-лимфоцитов и наличии у них иммунорегуляторных функций при трансплантации.

Кроме того, в некоторых исследованиях по изучению механизмов толерантности при трансплантации почки было выявлено, что у пациентов с развившейся оперативной толерантностью среди субпопуляций В-лимфоцитов регистрировалось увеличение переходных и наивных В-лимфоцитов при снижении пула В-лимфоцитов памяти [8, 19, 20].

В данном исследовании в группе реципиентов почечного трансплантата, имеющих стабильно функционирующий в течение года трансплантат без эпизодов острого отторжения, выявили снижение субпопуляции переключенных В-лимфоцитов памяти CD19+IgD-CD27+ и уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А и G, увеличение CD19+IgD+CD27- наивных В-лимфоцитов и иммуноглобулина класса М. Вероятно, данная иммунологическая картина характеризует адаптационную реакцию гуморального иммунного ответа после трансплантации и служит благоприятным прогностическим фактором стабильной функции почечного трансплантата. Это может быть использовано для учета при индивидуализации (минимизации) иммуносупрес-

сивной терапии с целью достижения баланса между необходимым уровнем иммуносупрессии и снижением побочных эффектов проводимой терапии.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии иммуносупрессивной терапии на показатели гуморального звена иммунитета реципиентов почечного трансплантата и имеют определенные временные особенности, что необходимо учитывать при интерпретации результатов иммунологического обследования.

2. Субпопуляции CD19+IgD+CD27- (наивные В-лимфоциты), CD19+IgD+CD27+ (не переключенные В-лимфоциты памяти), CD19+IgD-CD27+ (переключенные В-лимфоциты памяти) могут быть рекомендованы для иммунологического мониторинга в посттрансплантационном периоде.

3. Уменьшение общего числа В-лимфоцитов через 6 мес после трансплантации почки обусловлено преимущественным снижением уровня переключенных В-лимфоцитов памяти CD19+IgD-CD27+.

4. Комплекс выявленных изменений иммунного статуса, характеризующихся снижением переключенных В-лимфоцитов памяти CD19+IgD-CD27+ и иммуноглобулинов классов А и G, увеличением CD19+IgD+CD27- наивных В-лимфоцитов и иммуноглобулина класса М через 6 мес после трансплантации почки, является положительным прогностическим фактором стабильной функции почечного трансплантата.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработать алгоритм диагностики и мониторинга иммунологической аллотолерантности при трансплантации почки с целью индивидуализации режимов иммуносупрессии» (договор с БРФФИ от 18.04.2017 № М17МС-024).

Контактная информация:

Зыблева Светлана Валерьевна — к. м. н., ученый секретарь. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. Ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель. Сл. тел. +375 17 265-35-52.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. В. З.
Сбор и обработка материала: С. В. З., С. Л. З.
Статистическая обработка данных: С. В. З.
Написание текста: С. В. З., С. Л. З.
Редактирование: С. В. З., С. Л. З.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silva H. M., Takenaka M. C., Moraes-Vieira P. M., et al. Preserving the B-Cell compartment favors operational tolerance in human renal transplantation. *MOL MED.* 2012; 18: 733—43.
2. Golshayan D., Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview. *Drugs.* 2008; 68: 2113—30.
3. Hariharan S., Johnson C. P., Bresnahan B. A., et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 605—12.
4. Pascual M., Theruvath T., Kawai T., et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 580—90.
5. Fishman J. A., Rubin R. H. Infection in organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1741—51.
6. Roberts C. A., Stern D. L., Radio S. J. Asymmetric cardiac hypertrophy at autopsy in patients who received FK506 (tacrolimus) or cyclosporine A after liver transplant. *Transplantation.* 2002; 74: 817—21.
7. Nankivell B. J., Borrows R. J., Fung C. L. S., et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation.* 2004; 78: 557—65.
8. Peng B., Ming Y., Yang C. Regulatory B cells: the cutting edge of immune tolerance in kidney transplantation. *Cell Death Dis.* 2018; 9: 109—21.
9. Carreras-Planella L., Borrás F. E., Franquesa M. Tolerance in kidney transplantation: what is on the B side? *Mediat. Inflamm.* 2016; 2016: 1—11.
10. Louis S., Braudeau C., Giral M., et al. Contrasting CD25hiCD4⁺ T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation.* 2006; 81: 398—407.
11. Pons J. A., Revilla-Nuin B., Baroja-Mazo A., et al. FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation.* 2008; 86: 1370—8.
12. Brouard S., Mansfield E., Braud C., et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007; 104: 15448—53.
13. Martínez-Llordella M., Lozano J. J., Puig-Pey I., et al. Using transcriptional profiling to develop a diagnostic test of operational tolerance in liver transplant recipients. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2845—57.
14. Braudeau C., Racape M., Giral M., et al. Variation in numbers of CD4(+)CD25(high)FOXP3(+) T cells with normal immuno-regulatory properties in long-term graft outcome. *Transpl. Int.* 2007; 20: 845—55.
15. Moraes-Vieira P. M., Silva H. M., Takenaka M. C., et al. Differential monocyte STAT6 activation and CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells in kidney operational tolerance transplanted individuals. *Hum. Immunol.* 2010; 71: 442—50.
16. Wortel C. M., Heidt S. Regulatory B cells: Phenotype, function and role in transplantation. *Transplant. Immunol.* 2017; 41: 1—9.
17. Clatworthy M. R., Plotnek G., Bardsley V., et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2683—5.
18. Ding Q., Yeung M., Camirand G., et al. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 3645—56.
19. Newell K. A., Asare A., Kirk A. D., et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 1836—47.
20. Sagoo P., Perucha E., Sawitzki B., et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 1848—61.

Поступила 28.01.2019.

Принята к печати 12.02.2019.

Читайте в следующем номере:

Фундаментальная наука — клинической медицине

- ✓ А. И. Кубарко Энергия, кислород, метаболизм

Лекции

- ✓ Ю. К. Абаев Врачебная логика
- ✓ И. К. Луцкая Значение теории систем для решения научных проблем в биологии и медицине

Медицинское право

- ✓ В. П. Мороз Условия возмещения вреда пациенту, причиненного в результате медицинского вмешательства

Круглый стол

- ✓ Перспективы развития амбулаторной помощи в Республике Беларусь