DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-4-274-283

Динамика иммунологических показателей в ранние сроки после двусторонней трансплантации легких у пациентов с различной патологией легких

М.Ш. Хубутия, Е.А. Тарабрин, Э.И. Первакова, В.П. Никулина, М.А. Годков

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,

129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Контактная информация: Валентина Петровна Никулина, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: sa-to@yandex.ru

Дата поступления статьи: 24.05.2018

Принята в печать: 14.06.2018

Актуальность. Заболеваниями, приводящими к необходимости трансплантации легких, являются: хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический легочный фиброз, муковисцидоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина, идиопатическая легочная гипертензия, гистиоцитоз Х и саркоидоз. Первичная дисфункция трансплантата легких оказывается частым осложнением после трансплантации и представляет собой многофакторное повреждение пересаженных легких, в патогенезе которого лежат тяжелая гипоксемия трансплантата легких и диффузное повреждение альвеол. Клиническая картина во многом схожа с острым респираторным дистресс-синдромом, в патогенезе которого основную роль играет активация клеток иммунной системы. Продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов, синтез активных форм кислорода и оксида азота, являющихся медиаторами воспалительных процессов, запускает воспалительные процессы в легких, нарушение синтеза иммуноглобулинов также приводит к развитию воспалительных изменений в легких и ухудшению прогноза трансплантации.

Цель работы: изучение особенностей иммунологического ответа у реципиентов легких с различной этиологией исходного заболевания и определение иммунологических предикторов неблагоприятного исхода в ранние сроки после двусторонней трансплантации легких.

Материал и методы. Обследовали 29 пациентов в течение 2 недель после трансплантации легких: 1-я группа – 10 больных муковисцидозом (6 женщин, 4 мужчин) в возрасте $27,8 \pm 2,7$ года; 2-я группа – 19 пациентов с другими заболеваниями легких (7 женщин, 12 мужчин) в возрасте $38,5 \pm 10,4$ года. Летальность в 1-й группе составила 10% (1 больной), во 2-й группе – 52,5% (10 пациентов). Больным выполняли стандартный протокол послеоперационной терапии и схем иммуносупрессии. Иммунологический мониторинг включал фенотипирование лимфоцитов, а также определение в крови латекс-теста, НСТ-теста и уровня иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов и С-реактивного белка. Статистическую значимость оценивали при $p < 0,05$.

Результаты. Число Т-лимфоцитов у пациентов 1-й группы к 5-м суткам составило 674 кл/мкл (Ме), что на 26,7% ниже нижней границы референтного интервала, но в 2,5 раза выше, чем у больных 2-й группы (266 кл/мкл). Число Т-лимфоцитов у пациентов 2-й группы регистрировалось на 71,1% ниже нижней границы референтного интервала ($p < 0,05$). Уровень IgA в крови у пациентов 1-й группы был в пределах нормы (Ме – 1,9 г/л), а во 2-й группе он составил 1,4 г/л, что на 26,3% ниже нижней границы референтных значений и меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

К 13-м суткам число Т-лимфоцитов в 1-й группе увеличилось в 2,2 раза относительно 5-х суток, достигло референтных значений и составило 1479 кл/мкл (Ме). Во 2-й группе отмечен рост числа Т-лимфоцитов в 1,5 раза (Ме – 408 кл/мкл), что ниже нижней границы интервала референтных значений в 3,7 раза и меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Уровень IgA у пациентов 1-й группы увеличился на 20,8% и составил 2,4 г/л (Ме), а у больных 2-й группы он за 2 недели практически не изменился (Ме – 1,5 г/л) и был в 1,7 раза ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с муковисцидозом на 5-е сутки после трансплантации зарегистрировано повышение числа Т-лимфоцитов и уровня IgA по сравнению с данными у больных с другими заболеваниями легких – в 2,5 и 1,4 раза соответственно. К концу 2-й недели показатели числа Т-лимфоцитов и IgA у пациентов с муковисцидозом в отличие от больных с другими заболеваниями легких достигали референтного интервала. Число Т-лимфоцитов и концентрация IgA ниже референтного интервала в первые 2 недели после трансплантации легких являлись иммунологическими предикторами неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: трансплантация легких, дисфункция трансплантата, иммунный ответ, лимфоциты, иммуноглобулины

Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Первакова Э.И. и др. Динамика иммунологических показателей в ранние сроки после двусторонней трансплантации легких у пациентов с различной патологией легких. Трансплантология. 2018;10(4):274–283. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-4-274-283

The dynamics of immunological parameters in early stages after bilateral lung transplantation in patients with various pulmonary pathology

M.Sh. Khubutiya, E.A. Tarabrin, E.I. Pervakova, V.P. Nikulina, M.A. Godkov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090 Russia

Correspondence to: Valentina P. Nikulina, Cand. Med. Sci., Clinical Diagnostic Laboratory Physician of the Clinical Immunology Laboratory, N.V.Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: sa-to@yandex.ru

Received: May 24, 2018

Accepted for publication: June 14, 2018

Background. The diseases leading to the need for lung transplantation include chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, alpha-1-antitrypsin deficiency, idiopathic pulmonary hypertension, histiocytosis X, and sarcoidosis. Primary lung transplant dysfunction is a frequent complication after transplantation and represents a multifactorial injury of the transplanted lung, its pathogenesis being associated with a severe hypoxemia of the lung transplant and diffused damage to the alveoli. The clinical presentation is in many ways similar to an acute respiratory distress syndrome, which pathogenesis is primarily effected by the activation of immune system cells. The cytokine production by immunocompetent cells, the synthesis of reactive oxygen and nitrous oxide, being the mediators of inflammation, trigger inflammatory processes in the lungs; the immunoglobulin synthesis derangements also lead to the development of inflammatory abnormalities in the lungs and a poor transplantation outcome.

The objective was to study the immunological response in the lung transplant recipients suffering from the underlying disease of various etiology and to determine the immunological predictors of adverse outcome in the early period after bilateral lung transplantation.

Material and methods. Twenty nine patients were examined within 2 weeks after lung transplantation: Group 1 comprised 10 patients with cystic fibrosis (6 women, 4 men) aged 27.8 ± 2.7 years; Group 2 included 19 patients (7 women, 12 men) at the age of 38.5 ± 10.4 years having other lung diseases. Mortality was 10% (1 patient) in Group 1, and 52.5% (10 patients) in Group 2. The patients were followed-up according to the standard protocol of postoperative treatment and immunosuppression therapy schemes. Immunological monitoring included the lymphocyte phenotyping, and the assessment of phagocytic activity of neutrophils, the HCT-test, the blood levels of immunoglobulins (Ig A, M, G, circulating immune complexes, and C-reactive protein. Statistical significance was assessed at $p < 0.05$.

Results. On day 5, the T-lymphocyte count in patients of Group 1 was 674 cells/ μ L (Me), which was 26.7% lower than lower limit of the reference range, but 2.5 times higher than that in patients of Group 2 (266 cells/ μ L). The number of T-lymphocytes in patients of the 2nd group was recorded at 71.1% below the lower limit of the reference interval ($p < 0.05$). The blood level of IgA (Me) in patients of Group 1 was within the normal range (Me – 1.9 g/L), the blood level of IgA (Me) in patients of Group 2 was 1.4 g/L, which was 26.3% lower than below the lower limit of the reference values and lower than in Group 1 ($p < 0.05$).

By day 13, the count of T-lymphocytes in Group 1 had increased 2.2 times compared to day 5, reaching the reference values (Me), and made 1479 cells/ μ L. In the 2nd group, there was a 1.5-fold increase in T-lymphocyte count (Me 408 cells/ μ L), which was 3.7 times lower than the lower limit of the reference range and lower than in the 1st group ($p < 0.05$). The level of IgA in patients of the 1st group increased by 20.8% and amounted to 2.4 g/L (Me), and in patients of the 2nd group, the level of IgA for 2 weeks remained almost unchanged (Me 1.5 g/L) and was 1.7 times lower than in the 1st group ($p < 0.05$).

Conclusions. On day 5 after transplantation, the patients with cystic fibrosis demonstrated the increase in the T-lymphocyte count and IgA level by 2.5 and 1.4 times, respectively, compared to the patients with other lung diseases. By the end of week 2, T-lymphocyte and IgA values in patients with cystic fibrosis, unlike patients with other lung diseases, had reached the reference range. The T-lymphocyte count and the concentration of IgA below the reference range in the first 2 weeks after lung transplantation were the immunological predictors of adverse outcome.

Keywords: lung transplantation, graft dysfunction, immune response, lymphocytes, immunoglobulins

Khubutiya M.Sh., Tarabrin E.A., Pervakova E.I., et al. The dynamics of immunological parameters in early stages after bilateral lung transplantation in patients with various pulmonary pathology. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(4):274–283. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-10-4-274-283

ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ПДТЛ – первичная дисфункция трансплантата легких
 СОПЛ – синдром острого повреждения легких
 ТЛ – трансплантация легких
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
 СРБ – С-реактивный белок
 НА1А – недостаточность альфа-1-антитрипсина
 Ig – иммуноглобулин
 IL – интерлейкин
 ISHLT – International Society for Heart & Lung Transplantation
 Me – медиана

Трансплантация легких (ТЛ) – это метод лечения пациентов с неуклонно прогрессирующими заболеваниями легких, не поддающимися консервативной терапии [1]. Наиболее часто показаниями для ТЛ являются: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), муковисцидоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина (НА1А) и идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ), а также терминальные стадии таких заболеваний, как лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз Х, саркоидоз и др. Вышеописанные нозологические формы служат причиной 85% оперативных вмешательств, выполняемых по всему миру.

Несмотря на значительные достижения в области ТЛ, сохранения донорских органов, хирургической техники и анестезиологического пособия, утрата трансплантата легких и гибель реципиента в ранний период после операции, по данным литературы, достигают 30–50% [2]. Наиболее частым осложнением после трансплантации является первичная дисфункция трансплантата легких (ПДТЛ). По данным Международной ассоциации трансплантации сердца и легких и ряда авторов, возникновение ПДТЛ является причиной более чем 30% периоперационной летальности пациентов (International Society for Heart & Lung Transplantation – ISHLT) [2–7]. Ранняя дисфункция трансплантата легких (ПДТЛ, ишемия-реперфузия) представляет собой многофакторное повреждение пересаженных легких, формирующееся в первые 72 часа после трансплантации и характеризующееся тяжелой гипоксемией, отеком легких и рентгенографическими проявлениями диффузного легочного затемнения. Типичной гистологической картиной при ПДТЛ служит диффузное повреждение альвеол. Клиническая картина ПДТЛ во многом схожа с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), который является частным случаем синдрома острого повреждения легких (СОПЛ). В патогенезе ОРДС основную роль играет активация клеток иммунной системы, а именно нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. Продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов, синтез активных форм кислорода и оксида азота, являю-

щихся медиаторами воспалительных процессов, запускают воспалительные процессы в легких [8, 9]. Повышение уровня интерлейкина (IL)-8 и изменение соотношения уровней IL-6 (провоспалительный) и IL-10 (противовоспалительный) коррелируют с развитием ПДТЛ и 30-дневной летальностью [10–12]. Нарушение синтеза иммуноглобулинов (Ig) и, особенно, уменьшение уровня IgA, обладающего протективными свойствами при патологических процессах в легких, снижают барьерные функции слизистых, приводят к колонизации легких инфекционными агентами и усилению воспаления [13, 14]. Таким образом, нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными иммунными реакциями после трансплантации легких может влиять на функцию трансплантата в посттрансплантационном периоде и способствовать развитию воспалительных изменений в легких.

Проведенные нами ранее иммунологические исследования у пациентов после трансплантации солидных органов (печени) показали, что иммунологический мониторинг в первые 2 недели после трансплантации информативен для оценки тяжести состояния реципиентов и прогноза возможных осложнений. Оптимальными сроками для выполнения иммунологического тестирования явились 2-е, 5-е и 12–14-е сутки после трансплантации. В ранние сроки (2–5-е сутки) после трансплантации органа происходят наиболее выраженные изменения иммунологических показателей на фоне проводимой многокомпонентной иммуносупрессивной терапии и формирования клонов аллогенных лимфоцитов. К концу 2-й недели после трансплантации (12–14-е сутки) завершается формирование иммунного ответа на антигены бактериальной, вирусной природы и аллоантигены (трансплантат), в результате чего происходят количественные и качественные изменения иммунокомпетентных клеток, которые можно регистрировать при иммунологическом тестировании [15, 16].

Целью настоящей работы явились изучение особенностей иммунологического ответа у реципиентов и определение иммунологических предикторов развития неблагоприятного исхода в

ранние сроки после двусторонней ТЛ в зависимости от этиологии исходного заболевания легких.

Материал и методы

Иммунологический мониторинг провели у 29 пациентов в течение первых 2 недель после ТЛ. Больные были разделены на две группы: в 1-ю группу включены 10 пациентов с муковисцидозом, во 2-ю группу – 19 пациентов с ХОБЛ и другими заболеваниями легких. Характеристика групп больных представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, средний возраст пациентов в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различался и составил $27,8 \pm 2,7$ и $38,5 \pm 10,4$ года соответственно ($p > 0,05$). В исследование включили больных, лечение которых основано на едином методологическом подходе в условиях единой лечебно-диагностической тактики с проведением стандартного протокола послеоперационной терапии. Всем реципиентам с первых суток после ТЛ проводили антибактериальную, противовирусную, противогрибковую терапию, стандартную четырехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: индукторы иммуносупрессии (анти timoцитарный глобулин, антитела к CD25), ингибиторы кальциневрина (такролимус), метилпреднизолон, препарат микофеноловой кислоты (селлсепт).

Иммунологические исследования

Забор крови на иммунологическое исследование у пациентов проводили в утренние часы на 5-е $\pm$ 2 и 13-е $\pm$ 2 сутки после ТЛ. Оценивали состояние клеточного и гуморального звеньев

иммунитета. Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), уровни Ig трех классов А, М и G, циркулирующие иммунные комплексы трех фракций (ЦИК), оценивали фагоцитарную активность и кислородный метаболизм нейтрофилов в НСТ-тесте. Фенотипирование основных популяций лимфоцитов (CD3, CD19) проводили на цитофлюорометре FACS Canto II с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson (США), СРБ определяли на нефелометре BN Pro Spec фирмы Behring

Для статистического анализа использовали непараметрические методы (тест Mann–Whitney), определяли медиану (Me) и квартили. Статистическую значимость результатов оценивали при $p < 0,05$. Использовали программу Graph Pad Prism 5.

Результаты

Анализ иммунологических показателей, проведенный по группам на 5-е сутки после ТЛ, выявил лейкоцитоз в 1-й – 15,1 (11,8; 21,4) и во 2-й группах – 12,6 (9,9; 17,8) тыс. кл./мкл, высокие значения СРБ (52,6 мг/л и 54,8 мг/л соответственно) и ЦИКсумм. (377 и 324 соответственно), подтверждающие наличие воспалительной реакции у пациентов обеих групп, однако без статистически значимых различий по перечисленным показателям ($p > 0,05$). Активность метаболических процессов в нейтрофилах (НСТ-тест) у пациентов обеих групп регистрировали в пределах референтных значений (табл. 2). Абсолютное количество В-лимфоцитов в периферической крови регистрировали ниже референтного интервала на 39,4% и 26,9% соответственно, статисти-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Table 1. Characteristics of patient groups

Группы	Количество	Пол, м/ж	Возраст, годы	Диагноз	Койко-день	Летальность
1-я группа	10	Ж – 6 М – 4	$27,8 \pm 2,7$	Муковисцидоз: легочная форма – 3 легочно-кишечная форма – 7	$50 \pm 21,5$	1 (10%)
2-я группа	19	Ж – 7 М – 12	$38,5 \pm 10,4$	ХОБЛ – 4 ИЛФ – 6 ИЛАГ – 2 Первичная эмфизема легких – 2 Гистиоцитоз Х – 1 Аллергический альвеолит – 1 Бронхоэктатическая болезнь – 1 Лимфангиолейомиоматоз с кистозной трансформацией легких – 1 Саркоидоз – 1	$74 \pm 25,3$	10 (52,6%)

Таблица 2. Сравнение групп пациентов по иммунологическим показателям на 5-е $\pm$ 2 сутки после трансплантации легкихTable 2. Comparison of immunological parameters between patient groups at 5 $\pm$ 2 days after lung transplantation

Показатели	Референтный интервал	1-я группа	2-я группа	P
		Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	
Лейкоциты, тыс. кл./мкл	4,0–9,0	15,1 (11,8; 21,4)	12,6 (9,9; 17,8)	0,9268
Т-лимфоциты, кл./мкл	920–2310	674 (487; 819)	266 (157; 608)	0,0316
В-лимфоциты, кл./мкл	160–590	97 (80; 206)	117 (55,3; 152)	0,8213
Фагоцитоз с латексом, %	40–50	32,0 (26,0; 60,0)	48,5 (30,3; 67,3)	0,6217
Спонтанный НСТ-тест, %	5–15	7,0 (3,0; 23,0)	7,5 (4,0; 13,5)	0,3238
IgA, г/л	1,8–2,5	1,9 (1,6; 2,22)	1,4 (1,2; 2,0)	0,0339
IgM, г/л	1,1–2,1	0,84 (0,62; 0,97)	0,84 (0,65; 1,28)	0,6650
IgG, г/л	10,0–14,0	6,2 (6,2; 8,4)	6,3 (6,35; 8,3)	0,9228
ЦИКсумм.	112–230	377 (263; 534,3)	324 (185; 398)	0,4089
СРБ, мг/л	0–3	52,6 (31,5; 176,8)	54,8 (27,4; 78,2)	0,7920

чески значимых различий по группам не выявлено (см. табл. 2).

В то же время абсолютное количество Т-лимфоцитов у пациентов 1-й группы к 5-м суткам составило 674 кл./мкл (Me), что на 26,7% ниже интервала референтных значений, но статистически значимо (в 2,5 раза) выше, чем у больных 2-й группы ($p < 0,05$), у которых абсолютное содержание Т-лимфоцитов было ниже интервала референтных значений на 71,1% и составило 266 кл./мкл (см. табл. 2). Уровень IgA (Me) в сыворотке крови у пациентов 1-й группы регистрировали в пределах нормальных значений (1,9 г/л), а у больных 2-й группы он составил 1,4 г/л, что на 26,3% ниже референтных значений и статистически значимо ниже значения этого показателя в 1-й группе ($p < 0,05$). Уровни IgM были в пределах нижней границы референтного интервала и статистически значимо по группам не различались. Отмечено снижение значений IgG в обеих группах в 1,7–2 раза, что, вероятно, связано с проводимой многокомпонентной иммуносупрессией и обусловлено подавлением Т-зависимого синтеза Ig; различия по группам статистически незначимы (см. табл. 2).

К 13-м суткам у пациентов 1-й группы количество лейкоцитов увеличилось до 16,3 тыс. кл./мкл (Me), что в 1,8 раза выше верхней границы референтного интервала, тогда как у больных 2-й группы отмечено его снижение до 11,8 тыс. кл./мкл (Me), что в 1,3 раза выше референтного интервала и в 1,4 раза ниже, чем в 1-й группе; различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$). В то же время, несмотря

на отсутствие статистически значимой разницы в динамике СРБ (Me) по группам, обращает на себя внимание то, что у пациентов 1-й группы уровень СРБ (Me) снизился в 2 раза по сравнению с показателями на 5-е сутки (52,6 и 27,7 мг/л соответственно), тогда как у больных 2-й группы он практически не изменился (54,8 и 58,4 мг/л соответственно) (табл. 3). Подобная динамика отмечена и относительно активации кислородного метаболизма нейтрофилов (НСТ-тест): у реципиентов 1-й группы к 13-м суткам значение НСТ-теста по сравнению с исследованием на 5-е сутки выше в 2,4 раза, а у больных 2-й группы подобных изменений не зарегистрировано (см. табл. 3). Количество В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов обеих групп к 13-м суткам определялось в пределах нижней границы референтного интервала. В то же время абсолютное количество Т-лимфоцитов у больных 1-й группы увеличилось в 2,2 раза относительно 5-х суток, достигло референтных значений (Me) и составило 1479 кл./мкл, а у пациентов 2-й группы, хотя и отмечено повышение абсолютного числа Т-лимфоцитов (Me) в 1,5 раза – до 408 кл./мкл (Me), однако этот показатель был значительно ниже референтных значений и статистически значимо в 3,7 раза меньше, чем у больных 1-й группы ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Уровень IgA (Me) у пациентов 1-й группы увеличился на 20,8% и составил 2,4 г/л, а во 2-й группе он за 2 недели практически не изменился (1,5 г/л), оставаясь ниже интервала референтных значений и статистически значимо в 1,7 раза меньше, чем у больных 1-й группы ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Таблица 3. Сравнение групп пациентов по иммунологическим показателям на 13-е $\pm$ 2 сутки после трансплантации легкихTable 3. Comparison of immunological parameters between patient groups at 13 $\pm$ 2 days after lung transplantation

Показатели	Референтный интервал	1-я группа	2-я группа	Р
		Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	
Лейкоциты, тыс. кл./мкл	4,0–9,0	16,3 (13,0; 18,9)	11,8 (9,3; 20,0)	0,3584
Т-лимфоциты, кл./мкл	920–2310	1479 (968; 2464)	408 (255; 695)	0,0016
В-лимфоциты, кл./мкл	160–590	170 (100; 246)	154 (82,5; 233)	0,7383
Фагоцитоз с латексом, %	40–50	38,0 (25,0; 64,0)	54 (34,0; 75,5)	0,3408
Спонтанный НСТ-тест, %	5–15	17,0 (4,0; 36,0)	7,5 (4,7; 18,5)	0,2041
IgA, г/л	1,8–2,5	2,4 (2,0; 2,8)	1,5 (1,0; 1,7)	0,0049
IgM, г/л	1,1–2,1	1,2 (0,9; 1,3)	0,9 (0,71; 1,0)	0,2430
IgG, г/л	10,0–14,0	7,2 (6,7; 7,6)	6,8 (5,4; 8,2)	0,8435
ЦИКсумм.	112–230	442 (379; 505)	405 (243; 495)	0,8051
СРБ, мг/л	0–3	27,7 (14,4; 128,4)	58,4 (24,8; 109,2)	0,6010

Обсуждение

Сравнивая иммунологические показатели пациентов двух групп на 5-е и 13-е сутки, мы выявили статистически значимые различия в динамике количества Т-лимфоцитов и уровня IgA, и в тенденциях изменения других исследуемых иммунологических показателей.

Уже с 5-х суток после ТЛ у больных 1-й группы абсолютное количество Т-лимфоцитов (Me) регистрировали статистически значимо выше, чем у пациентов 2-й группы. К концу 2-й недели количество Т-лимфоцитов статистически значимо увеличилось до референтных значений ($p < 0,05$) (рис. 1). Уровень IgA (Me) с 5-х суток определяли в пределах референтного интервала, а к концу 2-й недели регистрировали у верхней границы интервала референтных значений ($p < 0,0454$) (рис. 2). Вместе с тем необходимо отметить изменения иммунологических показателей в динамике у пациентов 1-й группы, указывающих на активацию иммунного ответа. К концу 2-й недели после ТЛ выявили небольшой рост (на 1,2 тыс. кл./мкл) количества лейкоцитов (до 16,3 кл./мкл) и усиление активности кислородного метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте в 2,4 раза. На фоне повышения активности фагоцитарных процессов зарегистрировано снижение уровня в крови маркера воспаления СРБ в 2 раза, что сопровождалось положительной клинической динамикой у пациентов этой группы: средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 50 суток, летальность – 10% (1 пациент) (см. табл. 1).

У пациентов 2-й группы на 5-е и 13-е сутки после ТЛ количество Т-лимфоцитов (Me) (см. рис. 1) и уровень IgA (Me) (см. рис. 2) практически не изменились и оставались ниже интервала референтных значений. Количество лейкоцитов в периферической крови снизилось в сравнении с 5-ми сутками и составило 11,3 тыс. кл./мкл, активность окислительно-восстановительных процессов в нейтрофилах не изменилась и оставалась в пределах референтных значений, что на фоне воспалительных признаков в раннем периоде после ТЛ является маркером неадекватного фагоцитарного ответа на воспаление. Уровень СРБ, служащий одним из показателей общей воспалительной реакции организма, несмотря на проводимую интенсивную терапию, вырос по сравнению с 5-ми сутками после ТЛ (см. табл. 3). Данная динамика лабораторных показателей отражала клиническое состояние пациентов 2-й группы, что сказалось на продолжительности их пребывания в стационаре (74 койко-дня) и летальности в этой группе – 52,6% (10 больных).

Снижение количества Т-лимфоцитов нарушает процессы передачи сигнала от Т- (Тх) к В-лимфоцитам и процессы переключения синтеза неспецифических антител класса IgM на синтез антигенспецифических антител классов IgA и IgG. Уменьшение уровня IgA в сыворотке крови пациента снижает образование секреторного IgA (sIgA-sIgA) на слизистых, обладающего протективными свойствами при защите слизистых. Это приводит к нарушению элиминации из легких антигенов различной природы, колонизации инфекционными агентами, результатом

Рис. 1. Изменение количества Т-лимфоцитов в первые 2 недели после трансплантации легких по группам

Fig. 1. Changes in T- lymphocyte count of in groups in initial 2 weeks after lung transplantation

чего является миграция в легкие активированных фагоцитов (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов) [17]. Усиление фагоцитами продукции цитокинов и активных форм кислорода приводит к разрушению эпителиального барьера легких, усилению воспаления, нарушению функции трансплантата легких и ухудшению прогноза [8, 9, 13, 14].

Рис. 2. Изменение уровня IgA в первые 2 недели после трансплантации легких по группам

Fig. 2. Changes in IgA level in groups in initial 2 weeks after lung transplantation

Заключение

Таким образом, в результате лабораторного мониторинга пациентов после трансплантации легких выявлены особенности иммунного ответа, связанные с различной этиологией легочной недостаточности. Определены иммунологические предикторы осложнений в ранний период после трансплантации легких, которыми оказались абсолютное количество Т-лимфоцитов и уровень IgA. Выявлены различия в динамике иммунологических показателей у пациентов с муковисцидозом (1-я группа) и хронической обструктивной болезнью легких и другими заболеваниями легких (2-я группа) в раннем периоде

Выводы

после трансплантации легких. Динамика количества Т-лимфоцитов и IgA в течение первых 2 недель после трансплантации легких позволила оценить резервы иммунной системы организма реципиента легких и прогнозировать осложнения, в частности первичную дисфункцию трансплантата легких.

1. У пациентов с муковисцидозом (1-я группа) на 5-е сутки после трансплантации легких зарегистрировано повышение количества Т-лимфоцитов и уровня IgA по сравнению с данными у больных хронической обструктивной болезнью легких и другими заболеваниями легких (2-я группа) в 2,5 и 1,4 раза соответственно. К концу 2-й недели показатели Т-лимфоцитов и IgA у пациентов 1-й группы в отличие от больных 2-й группы достигали референтного интервала.

2. Содержание Т-лимфоцитов и концентрация IgA ниже референтного интервала в первые 2 недели после трансплантации легких являлись иммунологическими предикторами неблагоприятного исхода.

Литература

1. Pasque M.K., Cooper J.D., Kaiser L.R., et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1990;49(5):785–791. PMID:2339934
2. Christie J.D., Van Raemdonck D., de Perrot M., et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J. Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1451–1413. PMID:16210115 DOI:10.1016/j.healun.2005.03.004
3. Arcasoy S.M., Fisher A., Hachem R.R., et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2005;24:1483–1488. PMID:16210119 DOI:10.1016/j.healun.2004.11.314
4. Lee J.C., Christie J.D., Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk, factors, short- and long-term outcomes. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010;31(2):161–171. PMID:20354929 DOI:10.1055/s-0030-1249111
5. Christie J.D., Kotloff R.M., Pochettino A., et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest.* 2003;124(4):1232–1241. PMID:14555551
6. King R.C., Binns O.A., Rodriguez F., et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;69(6):1681–1685. PMID:10892906
7. Short K.R., Kroeze E.J., Fouchier R.A., Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect. Dis.* 2014;14(1):57–69. PMID:24239327 DOI:10.1016/S1473-3099(13)70286-X
8. De Perrot M., Sekine Y., Fischer S., et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165(2):211–215. PMID:11790657 DOI:10.1164/ajrcm.165.2.2011151
9. Thabut G., Vinatier I., Stern J.B., et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest.* 2002;121(6):1876–1882. PMID:12065352
10. Fisher A.J., Donnelly S.C., Hirani N., et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163(1):259–265. PMID:11208654 DOI:10.1164/ajrcm.163.1.2005093
11. Avlonitis V.S., Wigfield C.H., Golledge H.D., et al. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007;7(1):83–90. PMID:17227559 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01593.x
12. Kaneda H., Waddell T.K., de Perrot M., et al. Pre-implantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am. J. Transplant.* 2006;6(3):544–551. PMID:16468964 DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.01204.x
13. Polosukhin V.V., Richmond B.W., Du R.H., et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(8):1010–1021. PMID:27911098 DOI:10.1164/rccm.201604-0759OC
14. Polosukhin V.V., Cates J.M., et al. Bronchial secretory immunoglobulin a deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184(3):317–327. PMID:21512171 DOI:10.1164/rccm.201010-1629OC
15. Шарифуллин Ф.А., Донова Л.В., Кудряшова Н.Е., и др. Мониторинг пересаженных органов. В кн.: Хубутия М.Ш. (ред.). Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре. М.: АирАрт, 2011; Гл. 12: 299–346.
16. Никулина В.П., Годков М.А., Андрейцева О.И., Чжао А.В. Иммунологические исследования при трансплантации печени: роль в дифференциальной диагностике инфекционного воспалительного процесса и острого

отторжения. Российский аллергологический журнал. 2011; (4). Вып. 1: Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии: труды

XI Междунар. конгр., Москва, 5–8 июля 2011 г.: 262–264.

17. Tetley T.D. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease.

Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005;4(6):607–618. PMID:17305517

References

1. Pasque M.K., Cooper J.D., Kaiser L.R., et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(5):785–791. PMID:2339934
2. Christie J.D., Van Raemdonck D., de Perrot M., et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1451–1413. PMID:16210115 DOI:10.1016/j.healun.2005.03.004
3. Arcasoy S.M., Fisher A., Hachem R.R., et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1483–1488. PMID:16210119 DOI:10.1016/j.healun.2004.11.314
4. Lee J.C., Christie J.D., Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk, factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):161–171. PMID:20354929 DOI:10.1055/s-0030-1249111
5. Christie J.D., Kotloff R.M., Pochettino A., et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest.* 2003;124(4):1232–1241. PMID:14555551
6. King R.C., Binns O.A., Rodriguez F., et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(6):1681–1685. PMID:10892906
7. Short K.R., Kroeze E.J., Fouchier R.A., Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):57–69. PMID:24239327 DOI:10.1016/S1473-3099(13)70286-X
8. De Perrot M., Sekine Y., Fischer S., et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):211–215. PMID:11790657 DOI:10.1164/ajrcm.165.2.2011151
9. Thabut G., Vinatier I., Stern J.B., et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest.* 2002;121(6):1876–1882. PMID:12065352
10. Fisher A.J., Donnelly S.C., Hirani N., et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):259–265. PMID:11208654 DOI:10.1164/ajrcm.163.1.2005093
11. Avlonitis V.S., Wigfield C.H., Gollledge H.D., et al. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(1):83–90. PMID:17227559 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01593.x
12. Kaneda H., Waddell T.K., de Perrot M., et al. Pre-implantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am J Transplant.* 2006;6(3):544–551. PMID:16468964 DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.01204.x
13. Polosukhin V.V., Richmond B.W., Du R.H., et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1010–1021. PMID:27911098 DOI:10.1164/rccm.201604-0759OC
14. Polosukhin V.V., Cates J. M., et al. Bronchial secretory immunoglobulin a deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(3):317–327. PMID:21512171 DOI:10.1164/rccm.201010-1629OC
15. Sharifullin F.A., Donova L.V., Kudryashova N.E., et al. Transplanted Organ Monitoring. In: Khubutiya M.Sh., ed. *Transplantation of organs and tissues in a multidisciplinary research center.* Moscow: Air Art Publ., 2011; Ch. 12: 299–346. (In Russian).
16. Nikulina V.P., Godkov M.A., Andreytseva O.I., Chzhao A.V. Immunologic researches at liver transplantation: a role in the differential diagnostics of inflammatory processes and acute rejection after liver transplantation. *Russian Allergy Journal.* 2011; (4). Issue 1: *Modern problems of immunology, allergy and Immunopharmacology: Proceedings of XI International Congress, July 5–8, 2011, Moscow:* 262–264. (In Russian).
17. Tetley T.D. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4(6):607–618. PMID:17305517

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.
CONFLICT OF INTERESTS.****Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflict of interest.****ФИНАНСИРОВАНИЕ.
FINANCING.****Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
The study was performed without external funding.****Информация об авторах**

Могели Шалвович Хубутия	академик РАН, профессор, д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-0746-1884
Евгений Александрович Тарабрин	канд. мед. наук, заведующий научным отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-9616-1161
Эльза Ибрагимовна Первакова	канд. мед. наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-2163-5537
Валентина Петровна Никулина	канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0001-6811-6809
Михаил Андреевич Годков	проф., д-р мед. наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-0854-8076

Information about authors

Mogeli Sh. Khubutiya	Acad. of RAS, Prof., Dr. Med. Sci., President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-0746-1884
Evgeniy A. Tarabrin	Cand. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-9616-1161
El'za I. Pervakova	Cand. Med. Sci., Head of the Intensive Care Unit with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-2163-5537
Valentina P. Nikulina	Cand. Med. Sci., Clinical Diagnostic Laboratory Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0001-6811-6809
Mikhail A. Godkov	Prof., Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Diagnostic Laboratory Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-0854-8076