

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК. ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

С.И. Сокурено, А.Н. Федосеев, Т.В. Борисова

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА России*

Главным свидетельством участия иммунных реакций в патогенезе хронической почечной недостаточности (ХПН) является несомненный эффект от лечения кортикостероидами, алкилирующими агентами и циклоспорином А. В пользу этого говорит также взаимосвязь нефротического синдрома (НС) с атопией, болезнью Ходжкина, определенными HLA-типами: DRw7, B12.

В данной статье представлен обзор литературы об иммунологических изменениях у больных с нарушенной функцией почек, в том числе, получающих лечение программным гемодиализом. Рассмотрены различные аспекты применения иммунокорректирующих препаратов у больных хронической болезнью почек (ХБП).

*Ключевые слова:* иммунологические нарушения, иммунитет, хроническая почечная недостаточность, пневмония.

### IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY AND POSSIBILITY OF IMMUNE THERAPY

Sokurenko S.I., Fedoseev A.N., Borisova T.V.

The main evidence of the participation of immune responses in the pathogenesis of chronic renal failure (CRF) is an undoubted effect of treatment with corticosteroids, alkylating agents and cyclosporine A. This is supported by the relationship of nephrotic syndrome (NS) with atopy, Hodgkin's disease, certain HLA-types: DRw7, B12.

This article presents a review of the literature, focused on the immunological changes in patients with impaired renal function, including chronic hemodialysis. Various aspects of immunocorrection in patients with chronic kidney disease are analyzed.

*Key words:* immunological disorders, immunity, chronic renal insufficiency, pneumonia.

В последние десятилетия получены новые клинические и экспериментальные данные, углубляющие представления о состоянии иммунной системы при ХПН и возможных путях иммунопатогенеза заболевания.

Известно, что характерное и наиболее постоянное для активной стадии заболевания изменение иммунограммы – значительное снижение уровня иммуноглобулинов крови, особенно IgG,

– обусловлено нарушением их синтеза и, в меньшей степени, – потерей белка с мочой. Уменьшение концентрации IgA менее выражено, а уровни IgM и IgE часто повышены. Установлено, что уменьшение продукции IgG и увеличение синтеза IgM и IgE В-клетками вызвано нарушением Т-клеточной регуляции, в частности – дефектом переключения активности IgM-В-клеток на IgG-В-клетки [8, 23].

Главенствующая роль в патогенезе ХБП отводится нарушениям регуляции Т-клеточного иммунитета, но участие определенной иммунорегулирующей системы в этом процессе окончательно не установлено [7, 14].

Количественные изменения субпопуляций Т-лимфоцитов выявляются у больных с ХПН часто, однако данные этих исследований неоднозначны. В ряде работ показано, что в активной стадии заболевания число Т-хелперов/индукторов (CD4+) снижено, а Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8+) – повышено. В то же время сообщалось и о повышении числа CD4+ клеток. Высказывается также мнение о неспецифичности изменений Т-клеточных популяций при ХПН. Наиболее важные данные получены при функциональных исследованиях Т-лимфоцитов. В активной стадии заболевания наблюдается активация Т-хелперов, о чем свидетельствуют увеличение числа CD25+ клеток с рецепторами к интерлейкину-2 (IL-2), а также повышенный уровень растворимого рецептора к IL-2 (sIL-2R), являющегося маркером активации Т-клеточного комплекса. Согласно одной из гипотез, ведущая роль в патогенезе ХПН принадлежит CD8+ лимфоцитам, однако не исключено, что изменения функции и числа Т-супрессоров вторичны и вызваны изменениями Т-хелперов [2, 18, 20, 27].

Ответ лимфоцитов больных с ХПН на поликлональные активаторы снижен. Этот ответ частично восстанавливается при инкубации клеток больного с нормальной человеческой сывороткой вместо аутологичной, что может свидетельствовать как о дефекте лимфоцитов, так и о присутствии в сыворотке ингибиторов, вызывающих «иммунологическую аутоусупрессию». Обнаружен феномен ингибиции blastogenesis лимфоцитов здоровых лиц *in vitro* при добавлении плазмы больных с заболеваниями почек, проявляющихся нефротическим синдромом, что также свидетельствует о присутствии у больных активного циркулирующего иммуносупрессорного фактора [16, 23].

В 1974 г. R. Shalhoub выдвинул гипотезу, согласно которой ХС развивается вследствие нарушения функции Т-лимфоцитов, и лимфокины могут быть ответственны за повышение проницаемости гломерулярной базальной мембраны [29].

Исследования, направленные на идентификацию природы патогенетически-значимых для ХПН лимфокинов, продолжаются. Полу-

чены данные, согласно которым фактор, повышающий проницаемость сосудов у больных с ХС, по своим характеристикам отличается от интерлейкина-1 (IL-1) и от IL-2. Однако в других экспериментальных работах отмечается способность IL-2 вызывать протеинурию и сокращение анионных участков гломерулярной базальной мембраны [19].

Работы E. Garin с соавт. [5] показали, что одним из претендентов на важную роль в патогенезе ХС и ХПН может быть IL-8, который в эксперименте индуцировал альбуминурию посредством нарушения метаболизма сульфатных компонентов гломерулярной базальной мембраны со снижением анионного заряда, а антитела к IL-8 нейтрализовали этот эффект. Авторами выявлено повышение концентрации IL-8 в сыворотке крови и в супернатанте мононуклеарных клеток периферической крови больных с ХПН в стадии обострения, в отличие от ремиссии, что, однако, не подтверждается другими исследователями [13, 33].

Результаты ряда исследований указывают на возможную патогенетическую роль IL-4 при ХС [11, 31, 35]. Продукция IL-4 стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови в активной стадии ХС выше, чем во время ремиссии, а также в группе контроля, причем выявлена корреляция этого показателя с протеинурией [11]. Концентрация растворимого рецептора к IL-4 в сыворотке при гормончувствительном нефротическом синдроме (ГЧНС) в активной стадии заболевания также увеличена [35]. В отношении сывороточного уровня IL-4 получены разноречивые данные [13, 31, 35].

На основании данных экспериментов была высказана мысль, что IL-12 может быть потенциальным адьювантом секреции фактора, повышающего проницаемость сосудов при ХПН и ХС. В то же время, в сыворотке и в моче больных с ХС IL-12 не выявляется, а его продукция у них не увеличена [32, 33].

Другие регуляторные цитокины IL-10 и IL-13 рассматриваются как потенциальные ингибиторы активности фактора, повышающего проницаемость сосудов и секретлируемого стимулированными мононуклеарными клетками больных с ХС [22, 33]. Т-клетки больных с ХС способны спонтанно продуцировать IL-13, а В-клетки экспрессируют рецепторы к этому интерлейкину.

В литературе имеются сообщения о том, что в активной стадии ХС в крови и в моче повы-

шен уровень IL-6 и поверхностных рецепторов к нему [13, 31]. Выявлена положительная корреляция его показателей с суточной потерей белка с мочой, однако экспериментального подтверждения потенциальной роли IL-6 в генезе протеинурии не получено. Интерлейкин-6 является активатором мезангиальных клеток. Показано, что его активность и уровень в моче коррелируют со степенью мезангиальной пролиферации, интерстициальной инфильтрации и сегментарного гломерулосклероза. Эти данные подчеркивают прогностическое значение показателей активности и уровня IL-6, а также их взаимосвязь с гормонорезистентностью [10].

Результаты исследований продукции гамма-интерферона в активной стадии ХС противоречивы и выявляют как ее снижение [1, 4, 5, 32], так и повышение [25].

Важным достижением современной иммунологии явилась концепция «поляриности» иммунного ответа, пути и исходы которого различаются в зависимости от преобладания Т-хелпер-1- или Т-хелпер-2-субпопуляций. Как предполагается, для реализации этого процесса имеет значение генетическая предрасположенность, хотя возможны переходы одного типа в другой под воздействием различных факторов [17]. Для каждого из этих типов иммунного ответа характерны особенности профилей секретлируемых Т-хелперами лимфокинов, индуцированных ими реакций и морфологических изменений тканей. Например, при преобладании Т-хелперов-1-субпопуляции повышена продукция интерферона-гамма, IL-2 и фактора некроза опухолей-бета (TNF-β), выявляются реакции гиперчувствительности замедленного типа, отложение фибрина и признаки склероза, что встречается при многих аутоиммунных заболеваниях, отторжении почечного трансплантата, быстро прогрессирующем гломерулонефрите с полудуниями. Т-хелперы-2 определяются по их способности секретировать IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, индуцировать синтез IgG4 и IgE. Эта субпопуляция клеток участвует в реакциях гиперчувствительности немедленного типа при аллергических заболеваниях [6, 17].

На основании результатов исследований профиля секретлируемых лимфокинов при ХПН и делались предположения о преобладающем типе иммунного ответа: Т-хелпер-2 [31, 32] или Т-хелпер-1 [13]. Противоречивость этих результатов, возможно, отчасти связана с использованием *in vitro* неспецифической стимуляции мо-

нонуклеарных клеток, ибо специфический для данного заболевания антиген неизвестен [17].

Вопрос о возможных механизмах участия гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) в патогенезе ХПН не совсем ясен. Отсутствие прямого контакта почек с аллергенами, редкое обнаружение в гломерулах IgE и отсутствие тучных клеток, которые имеются только в интерстиции, являются аргументами против значимости IgE-зависимых реакций *in situ*. Выдвинута гипотеза, согласно которой реакции IgE-аллерген происходят не в гломерулах, а на базофилах в русле крови или в тучных клетках, а проникающие в почку медиаторы вызывают повышение проницаемости гломерулярной базальной мембраны [28]. Вместе с тем лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и другие медиаторы ГНТ продуцируются гломерулярными и интерстициальными клетками почек. В экспериментах показана способность медиаторов ГНТ изменять отрицательный заряд гломерулярной базальной мембраны, увеличивать ее проницаемость с появлением протеинурии. Кроме того, продемонстрирована возможность возникновения протеинурии посредством IgE-зависимого механизма, связанного непосредственно с почечными клетками. Не исключено, что этот механизм дополняет медиаторный [26].

Таким образом, у больных с ХПН выявляются множественные нарушения гуморального и клеточного звеньев иммунитета, в основе которых могут лежать нарушения функции Т-клеток.

Теория ведущей роли нарушений регуляции и активации клеточного звена иммунитета в патогенезе ХПН объясняет положительный эффект иммуносупрессивной терапии, использование которой вначале было эмпирическим. Глюкокортикоиды, алкилирующие агенты и циклоспорин А подавляют Т-клеточную активацию и оказывают антилимфокинный эффект, хотя точки приложения их действия и различаются. Вместе с тем эффективность иммуносупрессивной терапии при ХПН недостаточно высока, и наибольшую проблему представляют больные с гормонозависимыми формами заболевания. Достижения в изучении механизмов иммунопатогенеза ХПН пока еще не привели к изменению терапевтической тактики, хотя поиск новых средств на этой основе ведется.

Параллельно с введением в практику новых

эффективных методик иммуносупрессивной терапии, как правило, сочетанной, все большее значение приобретает проблема развития у больных с ХПН иммунодефицитных состояний. Все используемые средства иммуносупрессивной терапии в той или иной степени оказывают подавляющий эффект на факторы естественной иммунной защиты против инфекционных возбудителей. Острые и персистирующие вирусные инфекции оказывают дополнительное супрессивное влияние на состояние иммунной системы, особенно на клеточный иммунитет. Это имеет особенное значение в условиях его первичной недостаточности, возможность которой не исключена при ХПН [9, 18, 24], когда потеря значительного количества белка способствует снижению антительной иммунной защиты. Свойственные больным с ХПН иммунные нарушения – нарушения регуляции Т-клеточного иммунитета, снижение синтеза IgG и IgA, снижение продукции интерферонов – свидетельствуют о гипоиммунном состоянии, которое может усугубляться при длительном заболевании и применении иммуносупрессивной терапии.

У отдельных больных иммунодефицитное состояние оказывается столь выраженным, что использование иммуносупрессивной терапии становится проблематичным, и закономерен вопрос о возможности проведения иммуномодулирующей терапии.

Целесообразность применения иммуностимулирующей и иммуномодулирующей терапии при ХПН является предметом дискуссий. Ее использование ограничено в связи с отсутствием надежных знаний о первопричине и механизмах иммунных нарушений при этом заболевании, наличием признаков активации иммунной системы, теоретической возможностью активизации почечного процесса. Не всеми признается правомочность параллельного использования иммунотропных средств с противоположным действием – иммуносупрессивной терапии и иммуномодуляторов.

Тем не менее, возможность положительного эффекта сочетанной терапии была продемонстрирована на практике [4].

Препараты человеческих иммуноглобулинов для внутривенных введений, обладающие не только иммуномодулирующими, но и замещающими свойствами, успешно применяются при ХПН, связанной с системной патологией.

Одной из проблем является правильная ин-

терпретация индивидуальных данных иммунологических исследований у больных с ХПН, возможность на их основе оценить стадию процесса, соотношение патогенных и компенсаторных реакций, выраженность активации иммунного ответа и иммунодефицитного состояния. Отсутствие четких критериев такой оценки при ХПН, а также неоднородность изменений иммунных показателей у больных, затрудняют их использование при выборе тактики лечения, контроля за его эффективностью, а также для прогнозирования исхода заболевания.

Возможности целенаправленной иммунокоррекции, несомненно, будут расширяться по мере дальнейшего раскрытия механизмов иммунных и неиммунных звеньев патогенеза заболевания и выявления специфических маркеров состояния иммунной системы при ХПН и НС. Вместе с тем, уже сейчас подход к лечению, особенно больных с ГРНС, нуждается в большей индивидуализации, с учетом особенностей состояния иммунной системы при НС – сочетания активации с недостаточностью.

Пневмония у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью и получающих гемодиализ, является довольно частым и, зачастую, фатальным осложнением вследствие иммуносупрессивной терапии. На фоне сниженного иммунитета патология легких имеет скудные клинико-лабораторные проявления, развивается молниеносно и резистентна к проводимой терапии.

Необходимо отметить, что инфекция бронхолегочной системы у пациентов на программном гемодиализе имеет некоторые особенности:

1. В структуре этиологии у таких пациентов на первом месте находятся бактерии (около 25%), на втором – микобактерии туберкулеза (приблизительно 20%), на третьем – грибы (9%), пневмоцисты – 9% и около 2% занимают вирусы [9].

2. Высокая доля микст-инфекций в структуре бронхо-легочной инфекции. У таких больных смертность достигает 81% [12].

3. Выявление возбудителей пневмонии у иммунокомпроментированных больных представляет большую сложность, что связано как с техническими, так и с экономическими трудностями.

4. Клинические трудности заключаются в скудной и неспецифической клинической картине, выраженных явлениях дыхательной недостаточности и вариабельности клинической



картины – от полного отсутствия каких-либо изменений до субтотальных и тотальных изменений.

5. Тяжелое течение и высокая смертность в этой группе пациентов – от 40-50% при бактериальных пневмониях [27] до 78% – при микозах и 81% – при микст-инфекциях.

Таким образом, анализируя результаты опубликованных исследований, следует отметить, что авторы уделяют особое внимание своевременности выявления иммунологических нарушений, делая акцент на усиление тяжести инфекционных осложнений, в частности,

пневмонии, у больных с хронической болезнью почек 5 стадии. Неоднозначно трактуется возможность применения иммунологических препаратов, особенно в группе пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Лечение пневмоний, возникающих в этой группе больных, до настоящего времени представляет нерешенную проблему. Дальнейшие исследования иммунологических особенностей инфекционных осложнений при ХПН с попыткой проведения селективной иммунокоррекции позволят, по-видимому, улучшить прогноз заболевания и эффективность лечебной помощи.

### Литература

1. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Дис. докт. мед. наук, М., 1993.

2. Долманова О.Е. Иммуноцитологические особенности и чувствительность к цитотоксическим препаратам у детей с первичным хроническим гломерулонефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 1991.

3. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. М., 1994; 260с.

4. Ракитинская И.А. Иммунология нефротического синдрома. В кн. Нефротический синдром, СПб., 1992; 33-55.

5. Цыгин А.Н. Патогенетические основы первичного нефротического синдрома и лечения его тероидорезистентных вариантов у детей. Дис. канд. мед. наук. М., 1996.

6. Baud L., Fouquieray B., Bellocq A. Switching off renal inflammation by anti-inflammatory mediators: The facts, the promise and hope. *Kidney Intern.* 1998; 53:1118-26.

7. Broyer M., Meyrier A., Niaudet P., Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: *Clinical Nephrology*, Ed. Davidson et al, Oxford, 1998; VI; 1-3; 493-536

8. Cambon-Thomsen A., Bouissou F., Abbal M., et al. HLA and B12 in idiopathic nephrotic syndrome of children. Differences between steroid sensitive and steroid resistant patients. *Pathol Biol.* 1986; 34: 725-30.

9. Chang G.C., Wu C.L. et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest.* 2004 Feb;

125 (2): 541-7.

10. Chen W.P., Lin C.Y. Augmented expression of interleukin-6 and interleukin-1 genes in the mesangium of IgM mesangial nephropathy. *Nephron*, 1994; 68: 10-19.

11. Cho B.S., Yoon S.R., Jang J.Y., et al. Up-regulation of interleukin-4 and CD23/Fc.RII in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13:199-204.

12. Colin B.A., Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am.* 1998. Vol 12. P. 781 - 805.

13. Daniel V., Trautmann Y., Konrad M., Nayir A, Scharer K. T-lymphocyte populations, cytokins and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 1997; 47 (5); 289-97.

14. Schnaper H.W. The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* 1989; 3:101-10.

15. Garin E.H., Laflam P., Chandler L. Anti-interleukin-8 antibody abolishes effects of lipid nephrosis cytokine. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 381-5.

16. Hewitt I.K., House A.K., Potter J.M., Kinnear B.F. Altered in vitro lymphocyte response in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1992; 6; 464-6.

17. Holdsworth S.R., Kitching A.R., Tipping P.G. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Intern.* 1999; 55 :1198-1216.

18. Hulton S.A., Shan V., Byrne M.R., Morgan G., Barrat T.M., Dillon M.J. Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1994; 8:135-9.

19. Kawaguchi H., Yamaguchi Y., Nagata M., et al. The effects of human recombinant interleukin-2 on the permeability of glomerular basement membranes in rats. *Japanese J Nephrol.* 1987; 29:1-11.
20. Kobayashi Y., Yoshikawa N., Nakamura H. T-cell subpopulations in childhood nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1994; 41: 253-8.
21. Lin C.Y., Chen C.H., Lee P.P. In vitro B-lymphocyte switch disturbance from IgM into IgG in IgM mesangial nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3: 254-8.
22. Matsumoto K., Ohi H., Kanmatsuse K. Interleukin 10 and interleukin 13 synergise to inhibit vascular permeability factor by periferal blood mononuclear cells from patients with lipid nephrosis. *Nephron,* 1997; 77: 212-18.
23. Moorthy A.V., Zimmerman S.W., Burkholder P.M. Inhibitions of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet,* 1976; 1 (7970): 1160-2.
24. Murer L. Focal segmental glomerular sclerosis of native and grafted kidney. Invited lecture, 34th Ann. Meeting of the ESPN, Helsinki, 2000.
25. Neuhaus T.J., Wadhwa M., Callard R., Barrat T.M. Increased IL-2, IL-4 and interferon-gamma in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1995; 100: 475-9.
26. Pirotski E., Pintos-Morell G., Burtin G., et al. Renal anaphylaxis. I. Antigen-initiated responses from isolated perfused rat kidney. *Kidney Int.* 1987; 32: 233-7.
27. Rano A., et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax.* 2001. Vol. 56. P. 379 - 87.
28. Reeves W.G., Cameron J.S., Johansson I.G., et al. Seasonal nephrotic syndrome. Description and immunological findings. *Clin Allergy,* 1975; 5:121-37.
29. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipid nephrosis a disorder of T-cell function. *Lancet,* 1974; 2(7880): 556-60.
30. Sileri P., Pursell K. J., et al. A standardized protocol of the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2002;16: 450-1.
31. Stacowski J., Michalkiewicz J., Krynicki T. et al. Does dysregulation of lymphokine production (IL-2, IL-4, IL-6, IFN-gamma) contribute to the suppressor-inducer CD45 RA+ CD4+) and suppressor effector (CD45 RA+ CD8+) T cell activity in primary nephrotic syndrome. Abstr. 27th Ann. Meet. ESPN, 1993, F8.
32. Stefanovic V., Golubovic E., Mitic-Zlatkovic M., Vlanovic P., Jovanovic O., Bogdanovic R. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 463-6.
33. Yap H.K., Cheung W., Murugasu B., Jordan S.C. Downregulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephrotic syndrome. Abstr. 1th Congress of IPNA, London, 1998.
34. Yokoyama H.M., et al. Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults. T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels. *Clin Exp Immunol.* 1985; 61: 601-7.
35. Zoch-Zwierz W., Wiercinski K., Zwierz K., Wasilewska A. Serum IgE, interleukine-2 and 4 and their soluble receptors in children with nephrotic syndrome. Abstr. 1th Congress of IPNA, London, 1998; 17; 103.

**Информация об авторах:**

Сокуренок Сергей Иванович – зав. отделением аллергологии и иммунологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор;

Федосеев Анатолий Николаевич – зав. отделением гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор.  
E-mail: Fedosseev@yandex.ru.

Борисова Татьяна Вадимовна – врач отделения аллергологии и иммунологии  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России