

Характеристика иммунных нарушений у пациентов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности

У.А. Достиев, А.Р. Достиев, А.М. Каримов

ГУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,
Душанбе, Республика Таджикистан

Контактная информация: Умед Ашурович Достиев,
аспирант кафедры общей хирургии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино,
Душанбе, Республика Таджикистан, e-mail: umed.dostiev@yandex.com

Дата поступления статьи: 29.04.2016

В данном обзоре представлен анализ источников литературы по расстройству иммунной системы при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН), в котором подчеркнута особая роль уремии и связанных с ней изменений. Наконец, на основе новых связей между изменениями в иммунной системе при ТХПН у пациентов обращено внимание на потенциальную значимость иммунной дисфункции как основной причины высокой смертности в этой популяции больных и необходимость более тщательных исследований в этой области.

Ключевые слова: иммунная дисфункция, уремиическая токсичность, хроническая болезнь почек, воспаление.

Immune dysfunction in patients with end-stage chronic renal disease

U.A. Dostiev, A.R. Dostiev, A.M. Karimov

Tajik State Medical University named after Abu Ali Ibn Sino, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Correspondence to: Umed A. Dostiev,

Postgraduate at the 1st Department of Surgery, Tajik State Medical University named after Abu Ali Ibn Sino,
Dushanbe, Republic of Tajikistan, umed.dostiev@yandex.com

Received: 29 April 2016

This literature review presents an immune system disorder in end-stage renal disease (ESRD), emphasizing the specific role of uremia and related changes. Finally, on the basis of new relationships between the changes in the immune system of ESRD patients, it emphasizes the potential role of the immune dysfunction as the main cause of the high mortality in this patient population and the need for further research in this area.

Keywords: immune dysfunction, uremic toxicity, chronic kidney disease, inflammation.

Актуальность. Изменения в иммунной системе при ТХПН представляют собой сложную проблему. С одной стороны, гиперцитокинемия является характерной чертой при уремии и, вероятно, связана с накоплением провоспалительных цитокинов вследствие уменьшения почечной функции и нарушения их элиминации из крови [1, 2], с другой – с иммуносупрессией из-за воздействия на иммунокомпетентные клетки. У больных с ТХПН имеется хроническая стимуляция макрофагов, индуцированная воспалительным и оксидативным стрессом [3]. Ряд авторов [4] обнаружили, что у пациентов, получающих перитонеальный диализ, моноциты являются гипореактивными на липополисахариды стенки бактерий по сравнению

с пациентами, находящимися на гемодиализе, так как они производят меньше IL (interleukin)-1 β и TNF (Tumor Necrosis Factor)- α . Культивирование моноцитов и дендритных клеток в уремиической сыворотке, полученной от больных с ТХПН, показало снижение функции эндоцитоза и нарушение их созревания [5, 6]. Anding и другие авторы отметили уменьшение бактерицидных возможностей нейтрофилов у пациентов, находящихся на гемодиализе, относительно группы сравнения [7]. Авторы предположили, что диализируемые вещества могут нарушить функции нейтрофилов. Эти ухудшения могут быть вызваны влиянием уремиически растворенных веществ на баланс между процессами апоптоза и некроза нейтро-

филов [8]. Примером уремиически растворенных веществ, влияющих на апоптоз нейтрофилов, являются легкие цепи иммуноглобулинов (Ig), гликированные конечные продукты, окисленные липопротеины низкой плотности и TNF- α [9, 10]. ТХПН вызывает нарушения баланса цитокинов, которые характеризуются гиперцитокинемией и накоплением провоспалительных факторов, таких как IL-10, а также провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 [11, 12]. В дополнение к уремии бионесовместимость мембраны и эндотоксины, попадающие в кровь при обратной фильтрации на сеансе гемодиализа, вызывают активацию лейкоцитов [13], что в свою очередь усиливает адгезию гранулоцитов в мембрану при гемодиализе, приводя в свою очередь к лейкопении [14].

Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что в уремической среде пролиферация Т-клеток уменьшается. Т-хелперные лимфоциты (Th) играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Так, Th1-клетки продуцируют несколько провоспалительных цитокинов, в частности, такие как TNF- α , IL-12 и IFN (interferon)- γ . Th2-клетки в свою очередь продуцируют главным образом IL-4 и IL-5 [15, 16].

Цитокины имеют разнообразное влияние на иммунный ответ. Так, Th1-лимфоциты активируют макрофаги и нейтрофилы, в то время как Th2-клетки участвуют в обеспечении гуморального иммунитета. Нарушение баланса между Th1- и Th2-лимфоцитами предрасполагает к прогрессированию атеросклеротических поражений сосудов.

После проведения процедуры гемодиализа у больных с ТХПН остаются повышенными уровни Th1-клеток, что приводит к нарушению соотношения Th1/Th2 [17]. Возможным объяснением нарушения баланса Th1/Th2 при гемодиализе является увеличение производства IL-12, монокина, который действует на Т-лимфоциты за счет повышения INF- γ и снижения производства IL-4, тем самым улучшая дифференциацию Th1-клеток [17]. Доказано, что измененные функции Т-лимфоцитов при ТХПН связаны с нарушенной функцией антигенпредставляющих клеток (АПК) [18]. Этот ответ является антиген-специфическим и требует присутствия антигена. Он опирается на активацию двух основных типов лимфоцитов – Т- и В-клеток. Наивные Т-клетки в тимусе активируются при помощи сигналов, таких как обрабатываемые детали стенки бактерий, связанных с главным комплексом гистосовместимости (ГКС).

Это превращает их в функциональные Т-клетки, которые должны выполнять функции киллинга (Т-киллеры) или контроля иммунного ответа (Т-хелперы). В-клетки, которые связывают конкретные чужеродные антигены, превращаются в плазматические и начинают производство специфических антител. После успешной ликвидации чужеродных патогенов некоторые лимфоциты формируют память для последующего более сильного ответа на вторжение патогена. Для активации Т-клеток требуется не менее двух сигналов. Одним из них является комплекс из пептида и молекулы ГКС, а другой представляет собой сигнал, опосредованный через выработку CD80- и CD86-молекул на АПК. Выработка CD80- и CD86-молекул контролируется через рецепторы распознавания – так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR) [19]. Одной из основных причин В-клеточной лимфопении при гемодиализе является повышение апоптоза В-клеток [20]. Тем не менее, было документально подтверждено, что уровни Ig у пациентов на диализе остаются нормальными. Нарушение иммунитета при ТХПН можно объяснить также белково-энергетической недостаточностью [21]. Это состояние при ТХПН коррелирует с повышенной заболеваемостью и смертностью [22] и связано с лимфоцитопенией и нарушением функции Т-лимфоцитов [23, 24].

Функциональные нарушения моноцитов, нейтрофилов и дендритных клеток имеют непосредственное отношение к риску возникновения инфекций у этой популяции пациентов [25]. Нарушение созревания Th-лимфоцитов у пациентов, находящихся на диализе, приводит к дисфункции иммунной системы и восприимчивости к инфекции. Недостаточность иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В, вируса гриппа, столбняка или дифтерии также, полагают, вызвана изменениями функции Т-лимфоцитов.

Нарушение функции TLR-рецепторов при уремии может привести к недостаточной профилактике инфекций мочевыводящих путей. Наиболее широко изученными в семье TLR-рецепторов являются рецепторы типа TLR4, распознающие липополисахариды стенки *кишечной палочки*, которая до 80% случаев является причиной инфекций мочевыводящих путей. В организме человека с полиморфизмом TLR4 была отмечена повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, в том числе к септическому шоку [26]. Пациенты с нарушениями на уровне TLR4 более восприимчивы к инфекциям, вызы-

ваемым грамотрицательными бактериями. TLR распознают различные патогенные компоненты общего характера, такие как липополисахариды, пептидогликаны, РНК-вирусы и бактериальные олигодезоксинуклеотиды [27, 28]. TLR стимулируют функции фагоцитоза и пути активации комплемента при помощи многочисленных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α . TLR также участвуют в созревании дендритных клеток, основной функцией которых является представление антигена лимфоцитам, вследствие чего вызывается их активация. У пациентов с ТХПН инфекции мочевых путей являются общей проблемой, при этом уменьшение объема мочи вполне предрасполагает к повреждению физического барьера (низкий поток мочи), что облегчает вторжение патогенных микроорганизмов в мочевые пути, а нарушение функции TLR может привести к их воспалению, способствуя, возможно, дальнейшей потере остаточной почечной функции. При ТХПН было зарегистрировано значительное повышение уровня маннозосвязывающего лектина [29]. Его высокое содержание в крови в предтрансплантационном периоде ассо-

циируют с худшей выживаемостью пациентов после одновременной трансплантации почки и поджелудочной железы [30]. Так, с высоким уровнем маннозосвязывающего лектина у инфицированных пациентов на гемодиализе связана повышенная смертность.

Заключение

Таким образом, уремия связана с дисфункцией иммунной системы и характеризуется иммунодепрессией, которая, вероятно, способствует высокой распространенности инфекций путем нарушения пролиферации лейкоцитов, а также выраженной иммунной активацией в результате воспаления и тяжелыми осложнениями. Иммунная дисфункция при уремии вносит существенный риск в развитие преждевременной смертности и инфекционных осложнений. Меры, направленные на выявление иммунных нарушений при ТХПН, должны быть основной областью исследований, поскольку это может привести к улучшению результатов ее лечения.

Литература

1. Immunologic function and survival in hemodialysis patients / P.L. Kimmel, T.M. Phillips, S.J. Simmens [et al.] // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54, N. 1. – P. 236–244.
2. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly / P. Stenvinkel, M. Ketteler, R. Johnson [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67, N. 4. – P. 1216–1233.
3. Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients / M. Ando, I. Lundkvist, J. Bergström, B. Lindholm // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49, N. 3. – P. 773–780.
4. Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis / M. Ando, A. Shibuya, M. Yasuda [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, N. 11. – P. 2497–2503.
5. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients / W.H. Lim, S. Kireta, E. Leedham [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72, N. 9. – P. 1138–1148.
6. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease / M.A. Verkade, C.J. van Druningen, L.M. Vaessen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, N. 1. – P. 128–138.
7. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing / K. Anding, P. Gross, J.M. Rost [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, N. 10. – P. 2067–2073.
8. Glorieux, G. Uraemic retention and apoptosis: what is the balance for the inflammatory status in uraemia? / G. Glorieux, R. Vanholder, N. Lameire // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33, N. 8. – P. 631–634.
9. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis / G. Cohen, M. Rudnicki, R. Deicher, W.H. Hörl // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33, N. 8. – P. 669–676.
10. Glucose-Modified Proteins Modulate Essential Functions and Apoptosis of Polymorphonuclear Leukocytes / G. Cohen, M. Rudnicki, F. Walter [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, N. 6. – P. 1264–1271.
11. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? / P. Stenvinkel, P. Barany, O. Heimbürger [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2002. – N. 80. – P. 103–108.
12. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients / R. Pecoits-Filho, O. Heimbürger, P. Bárány [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, N. 6. – P. 1212–1218.
13. Opatrny, K. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment / K. Opatrny // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – 18, Suppl. 5. – P.41–44.
14. Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation / M.R. Hernández, A.M. Galán, A. Cases [et al.] // *Am. J. Nephrol.* 2004. – Vol. 24, N. 2. – P. 235–241.
15. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T-cell activation in patients with impaired primary immune responses / S.C. Meuer, M. Hauer, P. Kurz [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 80, N. 3. – P. 743–749.
16. Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number / J. Stachowski, M. Pollok, H. Burrichter [et al.] // *Nephron.* – 1993. – Vol. 64, N. 3. – P. 369–375.
17. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients / U. Sester, M. Sester, M. Hauk [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, N. 8. – P. 1217–1223.
18. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients / T. Eleftheriadis, G. Antoniadi, V. Liakopoulos [et al.] // *Semin Dial.* 2007. – Vol. 20, N. 5. – P. 440–451.
19. Uremic serum enhances scavenger receptor expression and activity in the human monocytic cell line U937 / M. Ando, M. Gáfvels, J. Bergström [et al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51, N. 3. – P. 785–792.
20. B lymphopenia in uraemia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2 / G. Fernández-Fresnedo, M.A. Ramos, M.C. González-Pardo [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, N. 4. – P. 502–510.
21. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease / D. Fouque, K. Kalantar-Zadeh, J. Kopple [et al.] // *Kidney Int.* 2008. – Vol. 73, N. 4. – P. 391–398.
22. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study / A.R. Qureshi, A. Alvestrand, A. Danielsson [et al.] // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 53, N. 3. – P. 773–782.
23. Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients / M. Wolfson, C.J. Strong, D. Minturn [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1984. – Vol. 39, N. 4. – P. 547–555.
24. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients / D.N. Reddan, P.S. Klassen, L.A. Szczech [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, N. 6. – P. 1167–1173.
25. Schröder, N.W.J. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease / N.W.J. Schröder, R.R. Schumann // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5, N. 3. – P. 156–164.
26. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / S. Kiechl, E. Lorenz, M. Reindl [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, N. 3. – P. 185–192.
27. Zuany-Amorim, C. Toll-like receptors as potential therapeutic targets for multiple diseases / C. Zuany-Amorim, J. Hastewell, C. Walker // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2002. – Vol. 1, N. 10. – P. 797–807.
28. Pasare, Ch. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity / Ch. Pasare, R. Medzhitov // *Microbes. Infect.* – 2004. – Vol. 6, N. 15. – P. 1382–1387.
29. Significant elevations in serum mannose-binding lectin levels in patients with chronic renal failure / A. Satomura, M. Endo, H. Ohi [et al.] // *Nephron.* – 2002. – Vol. 92, N. 3. – P. 702–704.
30. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation / S.P. Berger, A. Roos, M.J. Mallat [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, N. 8. – P. 2416–2422.

References

1. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J., et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(1): 236–244.
2. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R., et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216–1233.
3. Ando M., Lundkvist I., Bergström J., Lindholm B. Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney Int.* 1996;49(3):773–780.
4. Ando M., Shibuya A., Yasuda M., et al. Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2497–2503.
5. Lim W.H., Kireta S., Leedham E., et al. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72(9):1138–1144.
6. Verkade M.A., van Druningen C.J., Vaessen L.M., et al. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):128–138.
7. Anding K., Gross P., Rost J.M., et al. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2067–2073.
8. Glorieux G., Vanholder R., Lameire N. Uraemic retention and apoptosis: what is the balance for the inflammatory status in uraemia? *Eur J Clin Invest.* 2003;33(8):631–634.
9. Cohen G., Rudnicki M., Deicher R., Hörl W.H. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(8):669–676.
10. Cohen G., Rudnicki M., Walter F., et al. Glucose-Modified Proteins Modulate Essential Functions and Apoptosis of Polymorphonuclear Leukocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1264–1271.
11. Stenvinkel P., Barany P., Heimbürger O., et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl.* 2002;80:103–108.
12. Pecoito-Filho R., Heimbürger O., Bárány P., et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1212–1218.
13. Opatrny K. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 5:41–44.
14. Hernández M.R., Galán A.M., Cases A., et al. Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation. *Am J Nephrol.* 2004;24(2):235–241.
15. Meuer S.C., Hauer M., Kurz P., et al. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T-cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J Clin Invest.* 1987;80(3):743–749.
16. Stachowski J., Pollok M., Burrichter H., et al. Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number. *Nephron.* 1993;64(3):369–375.
17. Sester U., Sester M., Hauk M., et al. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(8):1217–1223.
18. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Liakopoulos V., et al. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2007;20(5):440–451.
19. Ando M., Gåfvels M., Bergström J., et al. Uremic serum enhances scavenger receptor expression and activity in the human monocytic cell line U937. *Kidney Int.* 1997;51(3):785–792.
20. Fernández-Fresnedo G., Ramos M.A., González-Pardo M.C., et al. B lymphopenia in uraemia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(4):502–510.
21. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J., et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–398.
22. Qureshi A.R., Alvestrand A., Danielsson A., et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int.* 1998;53(3):773–782.
23. Wolfson M., Strong C.J., Minturn D., et al. Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(4):547–555.
24. Reddan D.N., Klassen P.S., Szczech L.A., et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1167–1173.
25. Schröder N.W.J., Schumann R.R. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(3):156–164.
26. Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med.* 2002;347(3):185–192.
27. Zuany-Amorim C., Hastewell J., Walker C. Toll-like receptors as potential therapeutic targets for multiple diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1(10):797–807.
28. Pasare Ch., Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Microbes Infect.* 2004;6(15):1382–1387.
29. Satomura A., Endo M., Ohi H., et al. Significant elevations in serum mannose-binding lectin levels in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2002;92(3):702–704.
30. Berger S.P., Roos A., Mallat M.J., et al. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2416–2422.