

Иммунологические факторы риска острого повреждения почек у больных пневмонией

Б.Т. Даминов¹, Д.К. Муминов¹, Л.Т. Даминова²

¹ Ташкентский Педиатрический медицинский институт, кафедра факультетской терапии, военно-полевой терапии, профессиональных заболеваний, госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223, Узбекистан

² Ташкентский Государственный стоматологический институт, кафедра предметов терапевтического направления, 100047, Ташкент, ул. Махтумкули, 103, Узбекистан

Immunological risk factors for acute kidney damage in patients with pneumonia

B.T. Daminov¹, D.K. Muminov¹, L.T. Daminova²

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Faculty Therapy, Military Field Therapy, Occupational Diseases, Therapy and Propaedeutics of Internal Medicine, 223 Bogishamol str., Tashkent, 100140, Uzbekistan

² Department of therapy, Tashkent state dental Institute, 103 Mahtumkuli str., Tashkent, 100047, Uzbekistan

Ключевые слова: пневмония, функциональное состояние почек, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, иммунограмма

Резюме

Цель исследования: изучить иммунологические показатели у больных пневмонией на фоне ХБП и определить их значимость в развитии острого повреждения почек.

Материалы и методы: обследовано 120 больных внебольничной пневмонией: 40 больных пневмонией (группа Пн) и 80 больных пневмонией, которая развилась на фоне хронической болезни почек (группа Пн+ХБП). В качестве контрольной группы (КГ) было обследовано 20 здоровых лиц. В ходе исследования выявлено, что количество лейкоцитов в группе Пн+ХБП было выше на 162,24% чем в КГ ($p<0,001$) и на 27,79% ниже чем в группе Пн ($p<0,001$). У больных Пн отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам достоверно увеличилось, а в группе Пн+ХБП осталось неизменным, несмотря на увеличение абсолютного числа лейкоцитов. У больных пневмонией с фоновой ХБП отмечалось наиболее выраженное увеличение доли Т-лимфоцитов за счет субпопуляции CD8 и CD95 клеток ($p<0,001$ по сравнению с КГ и группой Пн) и преобладание увеличения IgG ($p<0,001$). Из 120 больных пневмонией, включенных в исследование, у 97 больных (80,83%) было диагностировано острое повреждение почек (ОПП): у 75 больных – 1-й, у 15 больных – 2-й и у 7 больных – 3-й стадии. В группе больных пневмонией без фоновой патологии почек ОПП было диагностировано у 23 больных группы (57,5%), в группе Пн+ХБП – у 68 больных (85%) (хи-квадрат=10,80, $p<0,01$). При проведении ретроспективного анализа исследуемых показателей в зависимости от развития ОПП и его степени тяжести были определены иммунологические предикторы развития ОПП.

Выводы: внебольничная пневмония на фоне ХБП ассоциируется с истощением клеточного компонента неспецифического иммунитета, активацией приобретенного иммунитета вследствие хронического воспаления и хронической антигенной стимуляции. У больных пневмонией предикторами развития ОПП явились фоновая хроническая болезнь почек, высокие уровни реактивных и антителопродуцирующих лимфоцитов, моноцитов, незрелых гранулоцитов и ЦИК IgG, и уменьшенные уровни нейтрофилов и ЦИК IgM.

Адрес для переписки: Даврон Муминов
e-mail: davron.muminov@yahoo.com

Corresponding author: Davron Muminov
e-mail: davron.muminov@yahoo.com

Abstract

Purpose of the study was to assess the immunological parameters in patients with pneumonia and CKD in the background and to determine their significance in the development of acute kidney injury.

Materials and methods: 120 patients with acute pneumonia were examined: 40 patients with pneumonia (group Pn) and 80 patients with pneumonia developed on the background of chronic kidney disease (group Pn+CKD); 20 healthy individuals were examined as a control group (CG).

The number of leukocytes was increased in the group of Pn+CKD by 162.24% compared to the CG ($p<0.001$) although was 27.79% lower than in the group of Pn ($p<0.001$). In patients with Pn, the ratio of the number of neutrophils to lymphocytes increased significantly, and in the group of Pn+CKD, it remained unchanged, despite an increase in the absolute number of leukocytes. In patients with pneumonia with CKD in the background, the most pronounced increase in the proportion of T-lymphocytes was observed due to a subpopulation of CD8 and CD95 cells ($p<0.001$ compared with CG and the Pn group) and the prevalence of an increase in IgG ($p<0.001$). Among 120 patients with pneumonia included in the study, 97 patients (80.83%) were diagnosed with acute kidney injury (AKI): in 75 patients – the 1st stage, in 15 patients the 2nd stage and in 7 patients the 3rd one. In the group of patients with pneumonia without background renal pathology, AKI was diagnosed in 23 patients (57.5%), in the group of Pn+CKD – in 68 patients (85%, $\chi^2=10.80$, $p<0.01$). Immune predictors of AKI development depending on the development of AKI and its severity were determined by a retrospective analysis of the studied parameters.

Conclusion: pneumonia associated with CKD is associated with the depletion of the cellular component of nonspecific immunity, activation of acquired immunity due to chronic inflammation and chronic antigenic stimulation. In patients with pneumonia, background chronic kidney disease, high levels of reactive and antibody-producing lymphocytes, monocytes, immature granulocytes and IgG CICs and decreased levels of neutrophils and IgM CICs were predictors of AKI.

Key words: pneumonia, functional state of the kidneys, acute kidney injury, chronic kidney disease, immunogram

Пневмония – одна из важных проблем современного здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию, входят в тройку ведущих причин смерти в мире [1]. В связи с изменениями гемореологии, активацией воспалительной и иммунной реакций, пневмония, как и все инфекционные заболевания, может осложняться острым нарушением функционального состояния почек, определяемым как острое повреждение почек (ОПП). ОПП по данным литературы встречается у 34 % больных пневмонией [2], однако эта статистика вероятно остается заниженной, в связи с отсутствием надежных методов диагностики и недостаточным вниманием к этой проблеме [3]. В ряде исследований показано, что развитие ОПП у больных пневмонией ассоциировалось с увеличением риска госпитальной, 90-дневной и годовой смертности. При этом риск смертности не уменьшался и после купирования осложнений пневмонии и выписки больных (в среднем на 8-й день госпитализации). Даже умеренное снижение почечной функции ассоциировалось с увеличением риска смертности [4, 5]. У больных пневмонией диагностика ОПП может быть затруднена в связи с отсутствием информации о предшествующем уровне креатинина крови. В то же время, в некоторых исследованиях приводятся данные о большем риске развития ОПП у больных с уже существующей хронической болезнью почек (ХБП). Даже короткий эпизод ОПП в последующем ассоциируется с увеличением риска развития ХБП [6, 7, 8]. Отдельную проблему пред-

ставляет пневмония у больных с фоновой почечной патологией. Хроническая болезнь почек ассоциируется с нарушением функционирования иммунной системы – как врожденного, так и приобретенного звена, что предрасполагает эту категорию больных к инфекционным заболеваниям в связи с нарушением антиинфекционного ответа [9, 10].

Цель исследования: изучить иммунологические показатели у больных пневмонией на фоне ХБП и определить их значимость в развитии острого повреждения почек.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 120 больных внебольничной пневмонией. Средний возраст больных составил $48,46 \pm 3,78$ лет. 40 больных не имели в анамнезе почечной патологии (группа Пн), 80 больных страдали хронической болезнью почек (СКФ в течение 3 месяцев до развития пневмонии 30-60 мл/мин/1,7 м², группа Пн+ХБП). В качестве контрольной группы (КГ) было обследовано 20 здоровых лиц без признаков (в том числе и анамнестических) хронической почечной патологии и респираторной патологии. В группе Пн+ХБП распределение больных по этиологии ХБП было следующим: хронический гломерулонефрит – 64 больных (80%), хронический пиелонефрит – 4 больных (5%), подагрическая нефропатия – 7 больных (8,75%), этиология не установлена – 5 больных (6,25%). Больные с фоновым сахарным диабетом, диффузными болезнями соединительной ткани, зло-

качественными новообразованиями в исследование не включались.

Всем больным при поступлении проводилось полное клинико-диагностическое обследование. Верификация диагноза пневмонии проводилась на основании рентгенографии грудной клетки. Долевой инфильтрат регистрировался у 2 (5%) больных в группе Пн и у 34 (42,5%) больных в группе Пн+ХБП, очаговый сливной – у 10 (25%) и у 22 (27,5%), очаговый – у 28 (70%) и у 24 (30%), соответственно. Всем больным проводилась терапия с включением антибиотиков, бронхолитиков, муколитических препаратов, дезинтоксикационных средств. На фоне терапии у большинства больных (88 из 120 больных, 73,3%) наблюдалась положительная динамика пневмонии, у 32 больных (26,7%) отмечалось увеличение размеров инфильтрата в легких, из них у 4 больных было отмечено абсцедирование и у 10 – экссудативный плеврит. Диагноз ОПП выставлялся при увеличении концентрации креатинина крови на 3-и сутки на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) и более. Концентрация креатинина определялась методом Яффе, затем с использованием формул СКД-ЕРІ в модификации 2011 г. (on-line калькулятор на сайте <http://nefrosouvet.ru/>) рассчитывалась рСКФкр. Тщательный сбор анамнеза, жалоб, анализ биохимических показателей крови и показателей общего анализа мочи и отсутствие прямой связи вышеперечисленных показателей с приемом потенциально нефротоксичных препаратов позволила исключить лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. Определение количества лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, незрелых гранулоцитов и лимфоцитов и их субпопуляций проводили методом проточной цитометрии в тесте с моноклональными антителами (непрямой иммунофлюоресценции). Интенсивность реактивности нейтрофилов, подсчет реактивных и антителопродуцирующих лимфоцитов проводили на анализаторе SYSMEX XN 1000 (SYSMEX Co., Япония). Уровни циркулирующих иммуноглобулинов IgG и IgM в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. При статистической обработке рассчитывались средняя арифметическая, ее стандартное отклонение. Достоверность межгруппового различия оценивалась в случае параметрических величин с использованием критерия Стьюдента, а в случае частотного анализа встречаемость признаков – с применением табличного критерия хи-квадрат.

Результаты исследования

В ходе исследования выявлено, что количество лейкоцитов было значительно повышено у всех больных, включенных в исследование (табл. 1), однако это повышение у больных группы Пн+ХБП было менее выраженным по сравнению с боль-

ными без почечной патологии (в группе Пн+ХБП на 162,24% выше, чем в КГ, $p<0,001$; в группе Пн на 263,14% выше, чем в КГ и на 27,79% выше, чем в группе Пн+ХБП, $p<0,001$ для обоих сравнений).

Выделение отдельных типов лейкоцитов выявило следующее: в целом в группе больных, включенных в исследование, количество всех типов лейкоцитов было достоверно больше, чем в КГ ($p<0,001$). При анализе типового состава лейкоцитарного ряда в группах больных отмечались сдвиги в лейкоцитарной формуле. Хотя статистический расчет типового состава лейкоцитарного ряда методом хи-квадрат не выявил значимости различия лейкоцитарных формул между группами КГ, Пн и Пн+ХБП (хи-квадрат=4,09, nd при 8 степенях свободы), в группе Пн по сравнению с КГ достоверно увеличилась доля нейтрофилов до 80,87% ($p<0,001$) за счет уменьшения долей лимфоцитов и моноцитов ($p<0,001$ для обоих сравнений), при сохранении относительной доли эозинофилов и базофилов; в то время как в группе Пн+ХБП, напротив, увеличились доли лимфоцитов ($p<0,001$), моноцитов ($p<0,001$), эозинофилов ($p<0,01$) и базофилов (0,05) за счет уменьшения относительной доли нейтрофилов ($p<0,001$). Так, у больных Пн отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам достоверно увеличилось ($p<0,001$ по сравнению с КГ и группой Пн+ХБП), отражая сдвиг формулы влево, а в группе Пн+ХБП осталось неизменным, несмотря на увеличение абсолютного числа лейкоцитов (табл. 1).

Исследования показали, что количество и относительная доля незрелых гранулоцитов среди всех гранулоцитов в группе Пн оставались сопоставимыми с КГ, в то время как в группе Пн+ХБП достоверно увеличились ($p<0,001$ сравнение количества и доли незрелых гранулоцитов в группе Пн+ХБП с группами Пн и КГ). Ответом нейтрофильной популяции на выраженную антигенную стимуляцию и микробную интоксикацию было увеличение показателей гранулярности нейтрофилов ($p<0,001$ в группах Пн и Пн+ХБП с КГ) и реактивности нейтрофилов ($p<0,001$ в группах Пн и Пн+ХБП с КГ). При этом реактивность нейтрофилов была выше в группе Пн+ХБП по сравнению с больными Пн без почечной патологии ($p<0,05$).

При оценке клеточного иммунитета выявлено, что доля клеток, несущих CD3 рецепторы (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-цитотоксические и Т-супрессоры) была значительно увеличена у больных Пн ($p<0,001$ для всех трех показателей по сравнению с КГ), однако индекс иммунорегуляции (отношение CD4/CD8) сохранилось на уровне КГ. Количество клеток, несущих маркеры апоптоза CD95 также было значительно увеличено у больных Пн ($p<0,001$). Фоновая ХБП ассоциировалась с еще более выраженным увеличением доли Т-лимфоцитов за счет субпопуляции CD8 и CD95 клеток ($p<0,001$ по сравнению с КГ и группой Пн).

Таблица 1 | Table 1

Показатели иммунограммы у больных пневмонией на фоне ХБП и без исходного поражения почек
Immunohemogram parameters in patients with pneumonia with CKD and without kidney damage

Показатель	Все Пн (n=120)	Пн+ХБП (n=80)	Пн без ХБП (n=40)	КГ (n=40)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,90 \pm 5,24***	13,20 \pm 5,08***	18,28 \pm 3,70***^^^	5,04 \pm 0,85
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,56 \pm 2,75***	5,54 \pm 2,88***	2,59 \pm 0,58***^^^	1,72 \pm 0,40
Лимфоциты, %	32,17 \pm 16,13	41,06 \pm 12,1***	14,40 \pm 3,28***^^^	34,13 \pm 4,73
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	9,14 \pm 4,98***	6,29 \pm 2,69***	14,85 \pm 3,32***^^^	2,99 \pm 0,55
Нейтрофилы, %	59,12 \pm 18,02	48,24 \pm 10,87***	80,87 \pm 4,79***^^^	59,47 \pm 4,93
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,74 \pm 0,47***	0,90 \pm 0,50***	0,42 \pm 0,15***^^^	0,22 \pm 0,09
Моноциты, %	5,52 \pm 3,86*	7,12 \pm 3,79***	2,33 \pm 0,79***^^^	4,43 \pm 1,67
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,27 \pm 0,16***	0,29 \pm 0,19***	0,22 \pm 0,05***^	0,06 \pm 0,04
Эозинофилы, %	1,93 \pm 1,33*	2,27 \pm 1,50**	1,26 \pm 0,37^^^	1,26 \pm 0,96
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,19 \pm 0,23***	0,18 \pm 0,23***	0,20 \pm 0,23***	0,04 \pm 0,04
Базофилы, %	1,26 \pm 1,44*	1,32 \pm 1,42*	1,15 \pm 1,50	0,71 \pm 0,71
нейтрофилы/лимфоциты, отн. ед.	3,02 \pm 2,53***	1,59 \pm 1,65	5,87 \pm 1,19***^^^	1,79 \pm 0,39
Реактивные лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,26 \pm 0,29***	0,39 \pm 0,27***	0,01 \pm 0,00***^^^	0,00 \pm 0,00
Реактивные лимфоциты, %	4,65 \pm 3,63***	6,88 \pm 2,18***	0,19 \pm 0,06^^^	0,14 \pm 0,23
Антитело продуцирующие лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,10 \pm 0,12***	0,14 \pm 0,12***	0,01 \pm 0,02***^^^	0,00 \pm 0,00
Антитело продуцирующие лимфоциты, %	1,79 \pm 1,53***	2,44 \pm 1,42***	0,50 \pm 0,68***^^^	0,08 \pm 0,13
Гранулярность нейтрофилов, SI	178,09 \pm 29,12***	180,50 \pm 30,58***	173,28 \pm 25,65***	115,05 \pm 25,44
Незрелые гранулоциты, %	0,31 \pm 0,26*	0,43 \pm 0,23***	0,08 \pm 0,13^^^	0,15 \pm 0,24
CD4+, %	27,38 \pm 7,78***	27,56 \pm 8,85***	27,03 \pm 5,06***	20,25 \pm 2,73
CD8+, %	35,99 \pm 12,57***	39,19 \pm 12,27***	29,60 \pm 10,67***^^^	15,25 \pm 2,10
IRI, отн. ед.	1,13 \pm 1,66	1,14 \pm 1,99	1,11 \pm 0,62	1,33 \pm 0,12
CD95+, %	29,66 \pm 6,89***	31,50 \pm 7,18***	25,98 \pm 4,45***^^^	21,10 \pm 3,63
ЦИК IgG, у.е.	52,34 \pm 28,89***	65,79 \pm 26,38***	25,45 \pm 4,97***^^^	13,85 \pm 4,50
ЦИК IgM, у.е.	41,78 \pm 21,18***	30,05 \pm 12,84***	65,25 \pm 13,70***^^^	15,50 \pm 9,15

Примечание: * – значимость различия с КГ, ^ – значимость различия с группой Пн+ХБП. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

(табл. 1). Этот факт свидетельствует об увеличении цитотоксической активности лимфоцитов и выраженности апоптоза эффекторных клеток крови.

В популяции лимфоцитов также достоверно увеличилось количество реактивных лимфоцитов, которое было более значимым в группе Пн+ХБП ($p < 0,001$ по сравнению с КГ и группой Пн). Увеличение в большей степени количества и доли антителопродуцирующих лимфоцитов в группе Пн+ХБП ($p < 0,001$ для обоих показателей по сравнению с КГ и группой Пн) свидетельствует о выраженной антигенной стимуляции иммунной системы.

Концентрация циркулирующих иммунных комплексов ЦИК IgG и ЦИК IgM, как показателей гуморального иммунитета, была достоверно увеличена у всех больных пневмонией ($p < 0,001$) (табл. 1). В группе Пн преобладало увеличение концентрации ЦИК IgM, что свидетельствует об активации первичного иммунного ответа. В группе Пн+ХБП преобладало увеличение ЦИК IgG. ($p < 0,001$), маркера хронического иммунного ответа, что ассоциируется с активацией приобретенного звена иммунитета [15].

При ежедневном определении концентрации креатинина в крови у больных пневмонией было установлено, что из 120 больных, включенных в ис-

следование, у 97 больных (80,83%) было диагностировано ОПП: у 75 больных – 1-й, у 15 больных – 2-й и у 7 больных – 3-й стадии. В группе больных пневмонией без фоновой патологии почек ОПП диагностировано у 23 больных (57,5%), в группе Пн+ХБП – у 68 больных (85%) (хи-квадрат=10,80, $p < 0,01$). Следовательно, ОПП при пневмонии чаще развивается у больных с предшествующей ХБП.

При проведении ретроспективного анализа исследуемых показателей в зависимости от развития ОПП и ее тяжести (табл. 2) и были определены предикторы развития ОПП. Установлено, что у больных с пневмонией, у которых впоследствии развилось ОПП, при поступлении отмечались достоверно более высокий уровень реактивных лимфоцитов ($p < 0,001$) и их доли в общем количестве лимфоцитов ($p < 0,05$), увеличение количества антителопродуцирующих лимфоцитов ($p < 0,001$) и их доли в общем количестве лимфоцитов ($p < 0,01$), более низкая относительная доля нейтрофилов в общем количестве лейкоцитов ($p < 0,05$), увеличенное количество моноцитов ($p < 0,05$), повышенная концентрация ЦИК IgG ($p < 0,05$) и сниженная – ЦИК IgM ($p < 0,05$). С увеличением стадии ОПП отмечалось увеличение количества лейкоцитов ($p < 0,05$ достоверность

Таблица 2 | Table 2

Иммунологические параметры, у больных пневмонией с и без ОПП
 Immunological parameters in patients with pneumonia with and without AKI

Показатель	ОПП- (n=23)	ОПП+ (n=97)	ОПП 1 ст. (n=75)	ОПП 2-3 ст. (n=22)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	15,44 \pm 4,74	14,77 \pm 5,36	14,09 \pm 5,58	17,09 \pm 3,81 [^]
реакт. лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 \pm 0,20	0,29 \pm 0,30***	0,30 \pm 0,30*	0,24 \pm 0,29
реакт. лимфоциты, %	2,98 \pm 3,34	5,04 \pm 3,60*	5,53 \pm 3,45**	3,37 \pm 3,64
антителопродуцирующ. лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,04 \pm 0,06	0,11 \pm 0,12***	0,12 \pm 0,13***	0,09 \pm 0,11
антителопродуцирующ. лимфоциты, %	0,87 \pm 0,97	2,01 \pm 1,56**	2,20 \pm 1,58***	1,36 \pm 1,33
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	10,70 \pm 5,14	8,77 \pm 4,90	8,11 \pm 4,85	11,04 \pm 4,46 [^]
Нейтрофилы, %	66,21 \pm 18,20	57,43 \pm 17,65*	55,74 \pm 17,33	63,21 \pm 17,88
незрелые гранулоциты, %	0,22 \pm 0,23	0,34 \pm 0,26	0,37 \pm 0,26*	0,21 \pm 0,23
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,57 \pm 0,36	0,78 \pm 0,49*	0,80 \pm 0,48*	0,71 \pm 0,53
ЦИК IgG, у.е.	40,43 \pm 24,11	55,16 \pm 29,32*	57,76 \pm 29,87*	46,32 \pm 26,08
ЦИК IgM, у.е.	50,61 \pm 19,47	39,69 \pm 21,12*	36,28 \pm 19,50*	51,32 \pm 22,70 [^]

Примечание: * – достоверность различия с группой ОПП-, ^ – достоверность различия с группой ОПП 1 степени. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

различия групп ОПП 1 стадии и ОПП 2-3 стадии), нейтрофилов ($p < 0,05$) и ЦИК IgM ($p < 0,05$). Развитие ОПП на 3-и сутки госпитализации ассоциировалось с сохранением более высокой концентрации CD95+ клеток к концу периода госпитализации.

Обсуждение результатов

Острая пневмония – инфекционный процесс, первичным очагом поражения которого являются альвеолы. Инфекционные агенты индуцируют экспрессию альвеолярным эпителием цитокинов, ответственных за миграцию нейтрофилов. Значительное увеличение количества нейтрофилов и их гранулярности при острой пневмонии является отражением активации врожденного звена иммунитета в ответ на липополисахарид-индуцированную стимуляцию альвеолярных макрофагов и эпителиоцитов [11, 12]. В настоящем исследовании у больных пневмонией без почечной патологии значительное увеличение лейкоцитов в периферической крови было связано с ростом количества нейтрофилов. Пневмония на фоне ХБП ассоциировалась с более значимой реакцией остальных субпопуляций лейкоцитов – лимфоцитов (преимущественно), моноцитов и эозинофилов. Изменения лейкоцитарной формулы у больных Пн+ХБП свидетельствует о нарушении функционирования врожденного иммунного ответа, то есть универсального быстрого ответа, опосредованного полиморфноядерными клетками. У этих больных также отмечаются признаки истощения клеточного компонента неспецифического (врожденного) иммунитета, что проявилось увеличением количества незрелых гранулоцитов. [13, 14].

Изучение популяции Т-лимфоцитов у больных пневмонией с ХБП выявило более выраженное увеличение доли Т-лимфоцитов (за счет субпопуляции CD8 и CD95 клеток) по сравнению с больными пневмонией без фоновой почечной патологии,

что свидетельствует об увеличении цитотоксической активности лимфоцитов и выраженности апоптоза эффекторных клеток крови. Известно, что CD8+-лимфоциты осуществляют эффект иммунологической реакции чаще всего в форме цитолиза клеточных структур, к антигенам которых возникла иммунологическая реакция. Экспрессия CD95 отражает готовность клеток к апоптозу и считается одним из ведущих механизмов защиты в ответ на внедрение инфекционного агента. При этом апоптоз рассматривается не только как способ негативной селекции аутореактивных клонов, но и как механизм регуляции иммунного ответа. От выраженности CD95 зависит выживание и устранение определенных субпопуляций лимфоцитов в период их созревания [15].

Как было указано выше, при пневмонии активируются все иммунные механизмы легких: эпителий экспрессирует сигнальные молекулы, активизирующие миграцию и активацию нейтрофилов, выработку нейтрофильных хемокинов воспаления [16]. Незрелые лимфоциты легких в условиях антигенной стимуляции вырабатывают цитокины воспаления, регулирующие миграцию моноцитов и макрофагов, а также натуральных киллеров в интерстициальное пространство и альвеолы. Активация первичного иммунного ответа сопровождалась увеличением концентрации ЦИК IgM. В случае дефекта врожденного звена иммунной системы или гиперактивации лимфоцитарного звена, в частности у больных ХБП, первичный ответ на легочную инфекцию вовлекает лимфоциты: они мигрируют в интерстициальное пространство легких, отражая активацию приобретенного звена иммунитета. Эта реакция клинически гипозергическая, не способная ограничить очаг инфекционного воспаления, она ассоциируется с увеличением концентрации ЦИК IgG, приобретает черты аутоиммунного состояния [17]. Снижение противоинфекционного иммунного ответа у больных с выраженными стадиями ХБП может объясняться

уремической токсин-индуцированной иммуносупрессией. Уремия индуцирует апоптоз нейтрофилов и оксидативное повреждение мононуклеарных фагоцитов [18]. Кроме того, уремия ассоциируется с высоким уровнем циркулирующего фактора роста фибробластов 23, который нарушает вовлечение нейтрофилов в противинфекционный ответ [19].

В настоящем исследовании анализ изучаемых показателей в зависимости от развития острого повреждения почек и его тяжести показал, что у больных с пневмонией, у которых впоследствии развилось ОПП, при поступлении отмечались более выраженные изменения со стороны иммунограммы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в развитии ОПП вовлечена иммунная система. При пневмонии бактериальные токсины вызывают токсико-иммунологическое поражение других органов и систем, в частности почек и серозных оболочек. Известно, что в основе ОПП, обусловленного наличием инфекционного процесса, лежит токсическое повреждение почечных канальцев, а также цитокин-опосредованная активация дендритных и циркулирующих макрофагов почек к выработке индукторов воспаления и апоптоза. В патогенезе острого канальцевого некроза (ОКН) важную роль играют компоненты циркулирующей крови – нейтрофилы, гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Они несут хемокиновые рецепторы, что лежит в основе вовлечения в процесс поражения почек в случае локальной экскреции хемокинов и молекул адгезии [20, 21]. При ОКН нейтрофилы и натуральные киллеры первыми мигрируют в место повреждения [22]. Существует гипотеза, что нейтрофилы играют ключевую роль в прогрессировании «стерильного» воспаления. Они появляются в месте повреждения уже через 30 минут, привлеченные эндотелиальными молекулами адгезии, интегринами, мигрируют в интерстиций, где секретируют провоспалительные цитокины и хемокины, свободные радикалы кислорода, вызывающие повреждение клеток канальцев. Также нейтрофилы секретируют гистоны и формируют нейтрофильную сеть в интерстиции, способствуя прогрессии некрова воспаления и повреждения других участков паренхимы [23].

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что пневмония на фоне ХБП ассоциируется с более значимой реакцией таких субпопуляций лейкоцитов, как лимфоциты, моноциты. У больных Пн+ХБП по сравнению с больными без фоновой патологии отмечалась гиперактивная системная воспалительная реакция с вовлечением неспецифического иммунитета и истощением ее клеточного компонента, а также активация приобретенного иммунитета вследствие хронического воспаления и хронической антигенной стимуляции.

У больных пневмонией факторами риска развития ОПП являются фоновая хроническая болезнь почек, высокие уровни реактивных и антитело продуцирующих лимфоцитов, моноцитов, незрелых гранулоцитов и ЦИК IgG и уменьшенные уровни нейтрофилов и ЦИК IgM.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы:

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2018 Dec 12.
2. *Murugan R. et al.* Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival // *Kidney international*. – 2010. – Т. 77. – №. 6. – С. 527-535.
3. *Bernard G. R. et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *New England journal of medicine*. – 2001. – Т. 344. – №. 10. – С. 699-709.
4. *Bagshaw S. M. et al.* Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation // *Critical care*. – 2008. – Т. 12. – №. 2. – С. R47.
5. *Bihorac A. et al.* Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery // *Annals of surgery*. – 2009. – Т. 249. – №. 5. – С. 851-858.
6. *Coca S. G. et al.* Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *American journal of kidney diseases*. – 2009. – Т. 53. – №. 6. – С. 961-973.
7. *Alobaidi R. et al.* Sepsis-associated acute kidney injury // *Seminars in nephrology*. – WB Saunders, 2015. – Т. 35. – №. 1. – С. 2-11.
8. *Серов В. А. и др.* Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*. – 2016. – Т. 88. – №. 6. – С. 9-13.
9. *Serov V. A. i dr.* Prognosticheskoe znachenie ostrogo povrezhdeniya pochek u bol'nyh vnebol'nichnoj pnevmonii // *Terapevticheskij arhiv (arhiv do 2018 g.)*. – 2016. – Т. 88. – №. 6. – С. 9-13.
10. *Kato S. et al.* Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Т. 3. – №. 5. – С. 1526-1533.
11. *Janevay Jr C. A., Medzhitov R.* Innate immune recognition // *Annual review of immunology*. – 2002. – Т. 20. – №. 1. – С. 197-216.
12. *Kamata H. et al.* Epithelial cell-derived secreted and transmembrane 1a signals to activated neutrophils during pneumococcal pneumonia // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2016. – Т. 55. – №. 3. – С. 407-418.
13. *Quinton L. J., Mizgerd J. P.* Dynamics of lung defense in pneumonia: resistance, resilience, and remodeling // *Annual review of physiology*. – 2015. – Т. 77. – С. 407-430.
14. *Viasus D. et al.* Epidemiology, clinical features and out-

comes of pneumonia in patients with chronic kidney disease //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2011. – Т. 26. – №. 9. – С. 2899-2906.

14. *Kotton D. N., Morrisey E. E.* Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations //Nature medicine. – 2014. – Т. 20. – №. 8. – С. 822-832.

15. *Linkermann A. et al.* Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure //Nature Reviews Immunology. – 2014. – Т. 14. – №. 11. – С. 759-767.

16. *Mitra A., Raychaudhuri S. K., Raychaudhuri S. P.* IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade //Cytokine. – 2012. – Т. 60. – №. 1. – С. 38-42.

17. *Su L., Xie L., Liu D.* Urine sTREM-1 may be a valuable biomarker in diagnosis and prognosis of sepsis-associated acute kidney injury //Critical care. – 2015. – Т. 19. – №. 1. – С. 281.

18. *Kim J. U. et al.* Dendritic cell dysfunction in patients with end-stage renal disease //Immune network. – 2017. – Т. 17. – №. 3. – С. 152-162.

19. *Rossaint J. et al.* FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD //The Journal of clinical investigation. – 2016. – Т. 126. – №. 3. – С. 962-974.

20. *Lech M., Rommele C., Anders H. J.* Pentraxins in nephrology: C-reactive protein, serum amyloid P and pentraxin-3 //Nephrology dialysis transplantation. – 2013. – Т. 28. – №. 4. – С. 803-811.

21. *Huen S. C., Cantley L. G.* Macrophages in renal injury and repair //Annual review of physiology. – 2017. – Т. 79. – С. 449-469.

22. *Weller S., Varrier M., Ostermann M.* Lymphocyte function in human acute kidney injury //Nephron. – 2017. – Т. 137. – №. 4. – С. 287-293.

23. *Nakazawa D. et al.* Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI //Journal of the American society of nephrology. – 2017. – Т. 28. – №. 6. – С. 1753-1768.

Дата получения статьи: 13.11.2019

Дата принятия к печати: 18.12.2020

Submitted: 13.11.2019

Accepted: 18.12.2020