

18. *Matsumoto K.* Spontaneous and lipopolysaccharide-stimulated secretion of cytokines by peripheral blood monocytes in IgA-nephropathy is inhibited by interleukin-10. *Nephron* 1996; 73: 305–309.
19. *Matsumoto K.* Interleukin-10 inhibits vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells in patients with lipid nephrosis. *Nephron* 1997; 75: 154–159.
20. *Matsumoto K, Obi H, Kamatsuse K.* Interleukin-10 and interleukin-13 synergize to inhibit vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipid nephrosis. *Nephron* 1997; 77: 212–218.
21. *Matsumoto K, Obi H, Kamatsuse K.* Interleukin-4 cooperates with interleukin-10 to inhibit vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1999; 19: 21–27.
22. *Matsumoto K.* Decreased release of IL-10 by monocytes from patients with lipid nephrosis. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 603–607.
23. *Mertz P.M., De Witt D.L., Steller-Stevenson W.G., Wabl L.M.* Interleukin-10 suppression of monocyte prostaglandin H synthase-2. Mechanism of inhibition of prostaglandin-dependent matrix metalloproteinase production. *J Biol Chem* 1994; 269: 21322–21329.
24. *Moore K.W., O'Garra A., de Waal Malefyt R.* et al. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 165–190.
25. *Noronka L.L., Niemir Z., Stein H., Waldherr R.* Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775–786.
26. *Pradier O., Gerard C., Delvaux A.* et al. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2700–2703.
27. *Ring G.H., Lakkis F.G.* T lymphocyte-derived cytokines in experimental glomerulonephritis: testing the Th1/Th2 hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1101–1103.
28. *Strassmann G., Patil-Koota V., Finkelman F.* et al. Evidence for the involvement of interleukin-10 in the differential deactivation of murine peritoneal macrophages by prostaglandin E<sub>2</sub>. *J Exp Med* 1994; 180: 2365–2370.
29. *Suberville S., Bellocq A., Fouqueray B.* et al. Regulation of interleukin-10 production by  $\beta$ -adrenergic agonists. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2601–2605.
30. *Tipping P.G., Kitching A.R., Huang X.R.* et al. Immune modulation with interleukin-4 and interleukin-10 prevent crescent formation and glomerular injury in experimental glomerulonephritis. *Eur J Immunol* 1997; 27: 530–537.
31. *Velde A., de Waal Malefyt R., Huijbens R.* et al. IL-10 stimulates monocyte Fc $\gamma$ R surface expression and cytotoxic activity. *J Immunol* 1992; 149: 4048–4052.
32. *Vora M., Romero L.L., Karasek M.A.* Interleukin-10 induces E-selectin on small and large blood vessel endothelial cells. *J Exp Med* 1996; 184: 821–829.
33. *Wanidvoranun C., Strober W.* Predominant role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993; 151: 6853–6861.
34. *Wang S.N., la Page J., Hirschberg R.* Glomerular ultrafiltration and apical tubular action on IGF-1, TGF- $\beta$  and HGF in nephrotic syndrome. *Kid Int* 1999; 56: 1247–1251.
35. *Willems F., Marchant A., Delville J.-P.* et al. Interleukin-10 inhibits B7 and intercellular adhesion molecule-1 expression on human monocytes. *Eur J Immunol* 1994; 24: 1007–1009.
36. *Yssel H., de Waal Malefyt R., Roncarolo M.G.* et al. IL-10 is produced by subsets of human CD4<sup>+</sup>T-cell clones and peripheral blood T-cell. *J Immunol* 1992; 149: 2378–2384.

## Состояние иммунной системы при идиопатическом нефротическом синдроме (Лекция)

**Е.С. Москалева, Е.А. Ружицкая, О.В. Катышева, О.А. Малашина**  
**Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ**

### Immune status in idiopathic nephrotic syndrome

**E. Moscaleva, E. Rujitskaya, O. Katysheva, O. Malashina**

*Ключевые слова: идиопатический нефротический синдром, патогенез, иммунная система, интерлейкины.*

Нефротический синдром (НС) представляет собой симптомокомплекс, основным компонентом которого является экскреция с мочой значительного количества (более 3 г/сут) белка, в первую очередь альбуминов.

В основе НС у детей наиболее часто лежат три морфологических типа гломерулярных изменений. Они включают нефропатию с минимальными изменениями (НМИ), которая наблюдается в 88–92% случаев, фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФС), выявляемый в 5–7% и мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПН) [12]. Первые два, а также иммунонегативный МезПН нередко объединяют термином идиопатический НС, причем возможна трансформация НМИ в два других морфологических

типа. Выделяют гормоночувствительный НС (ГЧНС) и гормонорезистентный НС (ГРНС). Такое разделение мотивируется тем, что ответ больного на глюкокортикоидную терапию определяет течение и прогноз заболевания в не меньшей степени, чем его морфологическая характеристика [12].

Основная роль в патогенезе протеинурии при НС отводится нарушению селективности заряда гломерулярной базальной мембраны с повышением ее проницаемости для отрицательно заряженных альбуминов крови. Предполагают, что потеря отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны может быть связана либо со снижением содержания в ее составе гепаран-сульфатных протеогликанов, либо с нейтрализацией его катионными белками крови. Одним из

**Адрес для переписки:** 127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ ПЦДХМЗ РФ

значимых аргументов в пользу роли циркулирующих факторов в патогенезе НС является возможность возобновления заболевания после трансплантации почки.

Важной особенностью идиопатического НС является отсутствие классических признаков иммунного воспаления в почечной ткани – депонирования иммунных комплексов или выраженной лимфоидной инфильтрации. Поэтому принадлежность этой патологии к категории гломерулонефрита и роль иммунной системы в ее развитии широко обсуждаются.

Главным свидетельством участия иммунных реакций в патогенезе НС является несомненный эффект от лечения кортикостероидами, алкилирующими агентами и циклоспорином А. В пользу этого говорит также взаимосвязь НС с атопией, болезнью Ходжкина, определенными HLA-типами: DRw7, B12 [13].

В последние десятилетия получены новые клинические и экспериментальные данные, углубляющие представления о состоянии иммунной системы при НС 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, особенно при НМИ, 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 [25, 41].

Главствующая роль в патогенезе НС отводится нарушениям регуляции Т-клеточного иммунитета, но участие определенной иммунорегулирующей системы в этом процессе окончательно не установлено [12, 35].

Количественные изменения субпопуляций Т-лимфоцитов выявляются у больных с НС 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 [16, 20]. В то же время сообщалось и о повышении числа CD4+ клеток у детей с ГЧНС [2]. Высказывается также мнение о неспецифичности изменений Т-клеточных популяций при НС [23]. Выявлена зависимость соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров от варианта НС, что подчеркивается большинством авторов: индекс CD4+/CD8+ снижен в большей степени у детей с ГРНС, чем с ГЧНС [2, 16, 20]. Исследование с применением двойных клеточных маркеров показало повышение количества супрессоров-индукторов (CD4+Leu8+) у больных с ГЧНС, при том, что число [CD11+CD8+] у них было снижено [23]. В ремиссии количество лимфоцитов с фенотипами CD4+ и CD8+ обычно нормализуется, но имеются данные и о сохраняющемся дефиците CD4+ клеток [16, 20]. Последнее предполагает возможность первичной недостаточности клеточного иммунитета.

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 [7, 16, 20]. Эти показатели коррелируют с активностью процесса и нормализуются в ремиссии НС. При обострении заболевания отмечается также повышение активности супрессоров/цитотоксических (CD8+) клеток, выявляемой при стимуляции митогенами, по сравнению с периодом ремиссии [29]. Согласно одной из гипотез, ведущая роль в патогенезе НС принадлежит CD8+ лимфоцитам, однако не исключено, что изменения функции и числа Т-супрессоров вторичны и вызваны изменениями Т-хелперов [20, 29].

Ответ лимфоцитов больных с НС на поликлональные активаторы снижен. Это проявляется снижением реакции бластной трансформации лимфоцитов под воздействием Con A, ФГА в активной стадии заболевания [7, 8]. 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 аутосупрессию». Обнаружен феномен ингибции blastogenesis лимфоцитов здоровых лиц *in vitro* при добавлении плазмы больных с НС [18, 30], что также свидетельствует о присутствии у больных активного циркулирующего иммуносупрессорного фактора.

В 1974 г. R. Shalhoub выдвинул гипотезу, согласно которой НС развивается вследствие нарушения функции Т-лимфоцитов, и лимфокины могут быть ответственны за повышение проницаемости гломерулярной базальной мембраны [36].

В супернатанте активированных Con A лимфоцитов больных с НМИ был выявлен фактор, повышающий проницаемость сосудов у подопытных животных [24]. Этот фактор продуцируется Т-лимфоцитами (преимущественно CD4+) и другими мононуклеарными клетками периферической крови в активной стадии заболевания. Эксперименты показали способность фактора, повышающего проницаемость сосудов, увеличивать проницаемость гломерулярной базальной мембраны с появлением протеинурии. При этом повышается катаболизм гепаран-сульфатных компонентов гломерулярной базальной мембраны, снижается количество ее анионных участков, наблюдаются характерные изменения отростков подоцитов [11, 26]. Эти исследования свидетельствуют в пользу предположения о связи между возникновением протеинурии при НС и нарушением функции лимфоцитов с повышенной секрецией активированными иммуноцитами фактора (факторов), возможно участвующих в патогенезе заболевания.

В числе претендентов на эту роль назывался так называемый «растворимый супрессор иммунного ответа» (SIRS), который секретируется активированными Т-супрессорами больных и исчезает при лечении преднизолоном. Предполагалась возможность его важной роли в патогенезе заболевания. Однако этому противоречит тот факт, что SIRS не вызывает протеинурии в эксперименте, и кроме того, он неспецифичен для НС. Тем не менее, не исключается ответственность этого фактора за повышенную восприимчивость больных с НС к инфекциям [35].

Исследования, направленные на идентификацию

природы патогенетически-значимых для НС лимфокинов, продолжают. Получены данные, согласно которым фактор, повышающий проницаемость сосудов у больных с НС, по своим характеристикам отличается от интерлейкина-1 (IL-1) и от IL-2 [26]. Однако в других экспериментальных работах отмечается способность IL-2 вызывать протеинурию и сокращение анионных участков гломерулярной базальной мембраны [21]. Хотя данные о величине продукции IL-2 в активной стадии заболевания противоречивы [16, 37], сообщается, что его синтез при ГРНС интенсивнее, чем при ГЧНС [18]. Концентрация IL-2 в сыворотке при НС не увеличена [20, 42].

Работы E. Garin et al. [17] показали, что одним из претендентов на важную роль в патогенезе НС 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 НМИ в стадии обострения в отличие от ремиссии. Однако данные о повышении уровня и продукции IL-8 при НС не подтверждаются другими исследователями [16, 40].

Результаты ряда исследований указывают на возможную патогенетическую роль IL-4 при НС [15, 37, 42]. Продукция IL-4 стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови у детей в активной стадии НС выше, чем во время ремиссии, а также в группе контроля, причем выявлена корреляция этого показателя с протеинурией [15]. Концентрация растворимого рецептора к IL-4 в сыворотке при ГЧНС в активной стадии заболевания также увеличена [42]. В отношении сывороточного уровня IL-4 получены разноречивые данные [16, 37, 42]. Характерно, что у детей с НС, имеющих повышенные уровни IgE, уровень IL-4 оказывался выше, чем при нормальных значениях IgE [42].

На основании данных экспериментов была высказана мысль, что IL-12 может быть потенциальным адьювантом секреции фактора, повышающего проницаемость сосудов при НМИ [28]. В то же время, в сыворотке и в моче больных с НС IL-12 не выявляется, а его продукция у них не увеличена [38, 40].

Другие регуляторные цитокины IL-10 и IL-13 рассматриваются как потенциальные ингибиторы активности фактора, повышающего проницаемость сосудов и секретируемого стимулированными мононуклеарными клетками больных с НС [27, 40]. Т-клетки больных с НС способны спонтанно продуцировать IL-13, а В-клетки экспрессируют рецепторы к этому интерлейкину.

В литературе имеются сообщения о том, что в активной стадии НС в крови и в моче повышен уровень IL-6 и поверхностных рецепторов к нему [16, 37]. 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 [14].

Результаты исследований продукции гамма-интерферона в активной стадии НС противоречивы и выявляют как ее снижение [1, 37, 38], так и повышение [32].

Важным достижением современной иммунологии явилась концепция «полярности» 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 [19]. Для каждого из этих типов иммунного ответа характерны особенности профилей секретируемых 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 опухоли-бета (TNF- $\beta$ ), выявляются реакции гиперчувствительности замедленного типа, отложение фибрина и признаки склероза, что встречается при многих аутоиммунных заболеваниях, отторжении почечного трансплантата, быстро прогрессирующем гломерулонефрите с полулуниями. Т-хелперы-2 определяют 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 [10, 19].

Описаны случаи развития НС у больных со злокачественными и аутоиммунными заболеваниями при лечении рекомбинантными IL-2 и интерфероном-гамма. Установлено, что морфологической основой такого Т-хелпер-1-продуцированного нефрита является пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями [19].

На основании результатов исследований профиля секретируемых лимфокинов при НС делались предположения о преобладающем типе иммунного ответа: Т-хелпер-2 [37, 38] или Т-хелпер-1 [16]. Противоречивость этих результатов, возможно, отчасти связана с использованием *in vitro* неспецифической стимуляции мононуклеарных клеток, ибо специфический для данного заболевания антиген неизвестен [19]. С другой стороны, НС разнообразен по морфологической характеристике и прогнозу, что может быть в определенной мере отражением разных типов иммунного ответа. По совокупности таких косвенных признаков, как тип морфологических изменений, связь с атопией S. Holdsworth et al. [19] делают вывод о преобладании Т-хелпер-2-типа ответа при НМИ. Возможно, при других морфологических вариантах НС увеличивается пропорция Т-хелперов-1, что способствует склеротическим и пролиферативным изменениям.

Одним из потенциально значимых вариантов иммунного ответа при НМИ является реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ). Начало и обострения НС часто сочетаются с аллергическими проявлениями. Описаны случаи положительного эффекта элиминации аллергена и специфической гипосенсибилизации [34]. Уровень IgE и IgG4 в крови, а также их продукция В-клетками повышены. Показано,

что В-лимфоциты и мононуклеарные клетки периферической крови больных с НС способны спонтанно продуцировать IgE и IgG4, а Т-клетки таких больных стимулируют IgE- и IgG4-негативные В-лимфоциты для продукции IgE и IgG4 [22]. Имеются данные, указывающие на участие IL-13 и IL-4 в активации процесса синтеза В-клетками IgE и IgG4 при НС [15, 22]. Предполагается первичность нарушений Т-звена иммунитета при НС по отношению к повышению синтеза IgE.

Вопрос о возможных механизмах участия ГНТ в патогенезе НС 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 [34]. 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 [33]. Не исключено, что этот механизм дополняет медиаторный. В пользу этого свидетельствует повышение уровня IgE в моче при НМИ у детей с атопией по сравнению с другими вариантами гломерулонефрита и бронхиальной астмой [5].

Таким образом, у больных с НС выявляются множественные нарушения гуморального и клеточного звеньев иммунитета, в основе которых могут лежать нарушения функции Т-клеток. Высказываются предположения о генетическом дефекте иммунной реактивности при НС [6, 20], особенно при ФГС [31]. Полагают, что в то время как непосредственные реакции на митогены при НС снижены, иммунная система находится в состоянии активации. Активированные Т-клетки усиленно высвобождают лимфокины, выполняющие либо регуляторную, либо патогенную роль. Возможно, некоторые лимфокины, секретируемые преимущественно Т-хелперами, оказывают непосредственный эффект на проницаемость гломерулярной базальной мембраны и появление протеинурии. Не исключено, что в ряде случаев эту роль могут играть медиаторы гиперчувствительности немедленного типа, особенно при преобладании Т-хелпер-2-ответа. Многие данные указывают на неоднородность НС в том, что касается иммунопатогенеза и этиологических факторов, среди которых могут быть аллергены, вирусы, бактериальная инфекция и др. Конкретные эффекторы иммунного ответа должны определять его характер, тип морфологических изменений в почках и прогноз. Исследования Т-клеточных субпопуляций и лимфокинового профиля выявляют отличия между с ГЧНС и ГРНС [2, 16, 18, 20], что говорит о связи между состоянием иммунной системы и чувствительностью к терапии.

При анализе патогенеза НС необходимо принимать

во внимание и роль других, неиммунных факторов, а также соотношение естественных факторов защиты и прогрессирования заболевания (местных и общих), которые влияют на его течение и исход.

Недавно определены новые молекулярные маркеры гормонорезистентности, такие как ядерный фактор NFκB – регулятор транскрипции интерлейкинов, фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α) и другие. Предполагается роль наследственного полиморфизма ангиотензин превращающих ферментов и NFκB в развитии гломерулосклероза и в прогрессировании почечных заболеваний [9, 31].

Теория ведущей роли нарушений регуляции и активации клеточного звена иммунитета в патогенезе НС 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 НС недостаточно высока, и наибольшую проблему представляют больные с гормонозависимыми формами заболевания и с ГРНС. Достижения в изучении механизмов иммунопатогенеза НС пока еще не привели к изменению терапевтической тактики, хотя поисковых средств на этой основе ведется.

Данные исследований и теоретические посылки относительно потенциальной роли отдельных цитокинов в развитии НС ставят вопрос о возможности их избирательной фармакологической блокировки или применения рекомбинантных препаратов с противоположным действием. Продемонстрированы положительные результаты на различных моделях экспериментальных нефритов с преобладающим Т-хелпер-1-ответом, когда введение животным IL-10, IL-13 и IL-4 предотвращало формирование воспалительных изменений в почке [10]. Однако для лечения гломерулонефрита у человека эти методы пока неприменимы, даже в случае теоретически известного для конкретного больного патогенетически значимого цитокинового профиля. Цитокины, как показали эксперименты, обладают в основном профилактическим, а не лечебным действием, а кроме того, они имеют побочные эффекты, особенно при системном и длительном применении [10, 19].

Параллельно с введением в практику новых эффективных методик иммуносупрессивной терапии, как правило сочетанной, все большее значение приобретает проблема развития у больных с НС 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 НС [6, 20, 31], когда потеря значительного количества белка способствует снижению антительной иммунной защиты. Свойственные больным с НС 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. Особое значение эта проблема приобретает у больных с ГРНС, когда изменения многих иммунологических показателей наиболее выражены [2, 16, 18, 20]. 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 НС 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 [3].

Так, имеются примеры применения иммуномодулирующей терапии при НС. Длительное использование левамизола у детей с гормонозависимым ГЧНС примерно в 50% случаев позволяет отменить преднизолон и удлинить ремиссию заболевания. Однако при ГРНС левамизол оказался неэффективным [39]. Описано положительное влияние рекомбинантных альфа-интерферонов у детей с различными формами НС на проявления персистирующей НВ<sub>s</sub>- и герпес-вирусной инфекций, интерфероновый статус и в ряде случаев – и на течение заболевания [1]. Препараты человеческих иммуноглобулинов для внутривенных введений, обладающие не только иммуномодулирующими, но и замещающими свойствами, успешно применяются при НС, связанном с системной патологией, однако примеры их использования у детей с идиопатическим НС малочисленны. Описана частичная ремиссия заболевания, хотя и нестойкая, при ГРНС, достигнутая в результате использования октагама, с положительным влиянием на показатели иммунной системы [4]. В целом возможности влияния иммуномодулирующей терапии на течение неблагоприятных вариантов НС, сопровождающихся выраженным иммунодефицитным состоянием, изучены мало.

Одной из проблем является правильная интерпретация индивидуальных данных иммунологических исследований у больных с НС, 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 НС, 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 иммунокоррек-

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

## Литература

1. Длин ВВ. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Дис. ... докт. мед. наук, М., 1993.
2. Доломанова ОЕ. Иммуноцитологические особенности и чувствительность к цитотоксическим препаратам у детей с первичным хроническим гломерулонефритом. Автореферат дис. ... канд. мед. наук, М., 1991.
3. Земсков АМ, Караулов АВ, Земсков ВМ. Комбинированная иммунокоррекция. М., 1994; 260.
4. Игнатова МС, Москалева ЕС, Катьшьева ОВ, Ружницкая ЕА. Динамика клинических и иммунологических показателей при лечении октагамом ребенка с нефротическим синдромом. Матер. I Конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефроурологических заболеваний у детей», М., 1998; 97.
5. Москалева ЕС. Клинико-патогенетическая характеристика нефротического синдрома у детей с атопическими реакциями. Дис. ... канд. мед. наук, М., 1989.
6. Ракитинская ИА. Иммунология нефротического синдрома. В кн. Нефротический синдром, СПб., 1992; 33–55.
7. Цыгин АН. Патогенетические основы первичного нефротического синдрома и лечения его стероидрезистентных вариантов у детей. Дис. канд. М., 1996.
8. Al-Azzawi YH, Altawil N.G, Alsbama IA. Lymphocyte transformation test in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. Scand. J. Immunol., 1994; 40: 277–280.
9. Amore A, Coppo R. Short overview of the mechanisms of glomerular damage, repair and progression. Invited lecture, 34th Ann. Meeting of the ESPN, Helsinki, 2000. / *Pediatr. Nephrol.*, 28.
10. Baud L, Fouqueray B, Bellocq A. Switching off renal inflammation by anti-inflammatory mediators: The facts, the promise and hope. *Kidney Intern.*, 1998; 53: 1118–1126.
11. Boulton-Jones JM, Tulloch I, Dore B, McLay A. Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin. Nephrol.*, 1983; 20: 72–77.
12. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: *Clinical Nephrology*, Ed.A.M. Davison et al, Oxford, 1998; V.1; 1–3; 493–536.
13. 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: 725–730.
14. Chen WP, Lin CY. Augmented expression of interleukin-6 and interleukin-1 genes in the mesangium of IgM mesangial nephropathy. *Nephron*, 1994; 68: 10–19.
15. Cho B.-S., Yoon S.-R., Jang J.-Y., Pyun K.-H., Lee C.-E. Up-regulation of interleukin-4 and CD23/Fc.RII in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1999; 13: 199–204.
16. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M, Nayir A, Scharer K. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology*, 1997; 47 (5); 289–297.
17. Garin EH, Laflam P, Chandler L. Anti-interleukin-8 antibody abolishes effects of lipoid nephrosis cytokine. *Pediatr. Nephrol.*, 1998; 12: 381–385.
18. Hewitt IK, House AK, Potter JM, Kinnear BF. Altered in vitro lymphocyte response in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1992; 6: 464–466.
19. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Intern.*, 1999; 55: 1198–1216.
20. Hulton SA, Shan V, Byrne MR, 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: 135–139.

21. *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.

22. *Kimata H, Fujimoto M, Furusko K*. Involvement of interleukin-13, but not IL-4, in spontaneous IgE production in nephrotic syndrome. *Eur. J. Immunol.*, 1995; 25: 1497–1501.

23. *Kobayashi Y, Yoshikawa N, Nakamura H*. T-cell subpopulations in childhood nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.*, 1994; 41: 253–258.

24. *Laguerre G, Xbeneument S, Branellec A* et al. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. *Biomedicine*, 1975; 23: 37–40.

25. *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: 254–258.

26. *Maruyama K, Tomizawa S*. Vascular permeability factor. *Abstr. XXVI Meet. Japan. SPN*, 1991, S-II-4.

27. *Matsumoto K, Obi H, Kanmatsuse K*. Interleukin 10 and interleukin 13 synergise to inhibit vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipoid nephrosis. *Nephron*, 1997; 77: 212–218.

28. *Matsumoto K, Obi H, Kanmatsuse K*. Interleukin 12 upregulates the release of vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipoid nephrosis. *Nephron*, 1998; 78: 403–409.

29. *Matsumoto K, Osakabe K, Katayama H, Hatano M*. In vitro lymphocyte dysfunction in lipoid nephrosis mediated by suppressor cells. *Nephron*, 1982; 32: 270–272.

30. *Moorthy A.V, Zimmerman S.W, Burkbolder P.M*. Inhibitions of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet*, 1976; 1160–1162.

31. *Murer L*. Focal segmental glomerular sclerosis of native and grafted kidney. Invited lecture, 34th Ann. Meeting of the ESPN, Helsinki, 2000. / *Pediatr. Nephrol.*, 29.

32. *Neubaus 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: 475–479.

33. *Pirottski E, Pintos-Morell G, Burtin G* et al. Renal anaphylaxis. I. Antigen-initiated responses from isolated perfused rat kidney. *Kidney Int.*, 1987; 32: 233–237.

34. *Reeves W.G, Cameron J.S, Johansson I.G* et al. Seasonal nephrotic syndrome. Description and immunological findings. *Clin. Allergy*, 1975; 5: 121–137.

35. *Schnaper H.W*. The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1989; 3: 101–110.

36. *Sbalboub R.J*. Pathogenesis of lipoid nephrosis a disorder of T-cell function. *Lancet*, 1974, ii: 556–570.

37. *Stachowski 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. 27<sup>th</sup> Ann. Meet. ESPN*, 1993, F8.

38. *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: 463–466.

39. *Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchsbuber A* et al. Levamisole treatment in steroid sensitive and steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1998; 12: 459–462.

40. *Yap H.K, Cheung W, Murugasu B, Jordan S.C*. Downregulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Abstr. 11th Congress of IPNA, London*, 1998; 47.03 (0).

41. *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: 601–607.

42. *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. 11th Congress of IPNA, London*, 1998; 17; 103.