

словлено хроническим пиелонефритом.

3. Уронефрологические больные с сопутствующим хроническим пиелонефритом представляют группу риска по вовлечению в хронический воспалительный процесс обеих почек и нуждаются в более углубленном диспансерном наблюдении с использованием скринирующего метода определения уровня в периферической крови щелочной фосфатазы. По показаниям для проведения адекватного лечения рекомендуются более информативные методы обследования.

### Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. Новые медиаторы аллергии и воспаления липидной природы. – Вопр. мед. химии. 1984; 6; 3–10.
2. Казанская И.В., Пугачев А.В., Клембовский А.И., Кудрявцев Ю.Н. Пиелонефрит у детей. Материалы Пленума правления Всероссийск. Общества урологов. М., 1996; 267–278.
3. Кутырина И.М. В кн.: Клиническая нефрология. Под ред. Е.М. Тареева. М., Медицина. 1983; 1; 85–95.
4. Лопаткин Н.А. Хронический пиелонефрит. Материалы Пленума правления Всероссийского общества урологов. М., 1996; 107.
5. Лупало Л.И. Скрытые заболевания контрлатеральной почки

при одностороннем обструктивном пиелонефрите у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. К., 1982.

6. Страхов С.Н. Селективная артериальная почечная гипертензия при уронефрологических заболеваниях у детей. Ж. Урология и нефрология. 1988; 2: 50–53.

7. Хитров Н.К. В кн.: Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М., Медицина. 1995; 30–99.

8. Bekemeier H., Hirschelmann R. Systemische modulation der entzündung. Z. Klin. Med. 1987; Bd. 42; 10: 839–846.

9. Kokot F., Gezeszczak W., Zukowska-Szczepowska E. et al. Water immersion induced alterations of plasma vasopressin levels and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in noninflammatory acute renal failure and-stage renal failure. – Internal. Urolog. and Nephrology. 1990; V. 22; 3: 285–293.

10. Raub W., Hund E., Sobl G. et al. Vasoactive hormones in children with chronic renal failure. – Kidney int. 1983; V. 24; 15: 27–33.

11. Stern N., Natarajan R., Tuck M. et al. Selection inhibition of angiotensin-11-mediated aldosterone secretion by 5-hydroxyicosatetraenoic acid. – Endocrinology. 1989; V. 125; V. 6; 3090–3095.

## Уровни Ил-10, Ил-8 в крови детей с различными вариантами стероидчувствительного нефротического синдрома первичного хронического гломерулонефрита

**Т.В. Вашурина, Т.Б. Сенцова, Т.В. Сергеева**  
**Научный центр здоровья детей РАМН, Москва**

### IL-10, IL-8 in Serum of Children with Different Variants of Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome of Primary Chronic Glomerulonephritis

**T.V. Vashurina, T.B. Sentsova, T.V. Sergeeva**

*Ключевые слова: интерлейкин-10, интерлейкин-8, стероидчувствительный нефротический синдром.*

Экспериментальные данные, касающиеся исследований нарушенной цитокиновой продукции при нефротическом синдроме с минимальными изменениями (НСМИ), весьма противоречивы. Недостаток интерлейкина-10 (Ил-10), подавляющего секрецию васкулярного фактора проницаемости и многих провоспалительных цитокинов, играет важную роль в развитии этого состояния. Тем не менее, факты о дисбалансе его продукции в клинических условиях особенно малочисленны. Нами проведено непосредственное измерение и анализ Ил-10 и Ил-8 в крови 7 детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом. У больного в активной стадии заболевания уровень Ил-10 был снижен

**Адрес для переписки:** 117963, г. Москва, Ломоносовский пр., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 9/11, корп. 35

**Телефон:** 134-04-49(р); 124-36-19(д). Сергеева Тамара Васильевна

до 0,8 пг/мл с последующим увеличением в начале ремиссии до 5 пг/мл (в 6 раз). В стадии ремиссии стероидзависимого НС Ил-8 не обнаружен ни у одного пациента, Ил-10 в крови четверых больных был повышен по сравнению с его уровнем у здоровых детей. Таким образом, повышенная продукция Ил-10 в начале ремиссии с последующей ее нормализацией способствует устранению дисфункции Т-лимфоцитов, ингибции Ил-8 и переходу активной стадии в ремиссию стероидчувствительного НС.

**Experimental data concerning cytokine production dysfunction associated with nephrotic syndrome with minimal change are highly controversial. The insufficiency of interleukin-10 (IL-10) which suppresses vascular permeability factor and many other anti-inflammatory cytokines secretion play an important role in the development of this condition. Data on disbalanced production of IL-10 in clinic are particularly insufficient. We conducted the direct measurements and analyzed IL-10 and IL-8 blood level in 7 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. The patient in the acute phase of the disease had the decreased down to 0.8 pg/ml IL-10 level. It increased up to 5 pg/ml (6 times) at the beginning of remission. IL-8 was not found in any patient with the remission period of steroid-sensitive nephrotic syndrome, IL-10 in 4 patients was higher normal. Thus the increased IL-10 production at the beginning of remission with its consequent normalization contributes to the elimination of T-lymphocytes dysfunction, IL-8 inhibition and promotes the active phase- remission period transition of the steroid-sensitive nephrotic syndrome.**

Среди различных морфологических вариантов первичных гломерулонефритов детей нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) наиболее часто является основой стероидчувствительного НС. Патогенез НСМИ до настоящего времени продолжает изучаться. Выявлена центральная роль дисфункции Т-лимфоцитов, но не установлен конкретный клон Т-клеток, вызывающий цитокиновый дисбаланс. Установлено, что первичный иммунный ответ зависит от типа цитокинов, продуцируемых Т-клетками после антигенной стимуляции, в качестве которой часто выступает вирусная инфекция. Интерлейкин-2 (Ил-2) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) продуцируются Т-хелперами 1 (Th1). Интерлейкин 4 (Ил-4) является цитокином Th2. Ил-10, Ил-13 секретируются в большей степени Th2, в меньшей – Th0, Th1. Следовательно, соотношение IFN- $\gamma$ : Ил-4 свидетельствует о преобладании Th1 или Th2.

Многие исследования продемонстрировали повышенную активность клон супрессорных/цитотоксических клеток (CD8+) и натуральных киллеров (NK-клеток) при рецидиве НСМИ [1, 2, 12]. Несколько работ показали также *in vitro* увеличенную митогенстимулированную продукцию Ил-2, Ил-4 и IFN- $\gamma$  лимфоцитами детей со стероидчувствительным НС [11, 13]. Повышенные уровни Ил-2, IFN- $\gamma$ , растворимого рецептора Ил-2 (sIL-2R) в крови и удаленная экспрессия IL-2R на лимфоцитах также наблюдались другими авторами при рецидиве этого заболевания [1, 4, 5, 12]. Противоположные результаты были получены Hui-Kim Yip et al. (1999). Эти исследователи не нашли повышения экспрессии мРНК Ил-2, IFN- $\gamma$ , Ил-4 в CD8+, CD4+ фракциях при рецидиве НС, но установили гиперпродукцию Ил-13. V. Daniel et al. сообщили о понижении Ил-4 в крови во время обострения стероидчувствительного НС и о повышении его уровня в стадии ремиссии [1]. E.N. Garin et al. выявили увеличение сывороточной концентрации и экспрессии мРНК Ил-8 в культуре периферических моноцитов крови (ПМК) у пациентов с НС [3]. Таким образом, сведения о продукции отдельных цитокинов при НСМИ достаточно противоречивы. Кроме того, о некоторых из них особенно мало фактов получено в клинических условиях. К этим последним относится Ил-10. К. Matsumoto показал, что относительный дефицит Ил-10 в активной стадии НСМИ может определять преобладание превращения Th0 в Th1 и

гиперсекрецию васкулярного фактора проницаемости (VPF) Th1 и мононуклеарами [10]. Повышенное содержание VPF в сыворотке и супернатантах конканавалин А-стимулированных ПМК при НСМИ была найдена в других работах [14, 15]. В дальнейшем К. Matsumoto et al. продемонстрировали *in vitro* ингибицию секреции VPF в конканавалин А-стимулированных ПМК после введения рекомбинантного человеческого Ил-10 [7]. Комбинация двух цитокинов (Ил-10 и Ил-13, Ил-10 и Ил-4) способствовала потенциальной синергической супрессии этого фактора [8, 9].

Цель данной работы – непосредственное определение уровня Ил-8 и Ил-10 в крови у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 7 детей с первичным хроническим гломерулонефритом, проявляющимся нефротическим синдромом. Возраст больных составил от 3 до 14 лет. Все дети были чувствительны к стероидной терапии, из них стероидзависимый вариант отмечался у четырех, часто рецидивирующий – у одного, редко рецидивирующий – у двух детей. Один больной обследован в активной стадии процесса, 6 – в стадии ремиссии. У 5 из этих 6 больных длительность ремиссии составляла от 7 дней до 2,5 месяцев, у одного ребенка ремиссия достигала 5 лет. Функции почек у всех больных были сохранены. Активная стадия заболевания проявлялась протеинурией до 4 г/сут (>40 мг/м<sup>2</sup>/ч), гипоальбуминемией до 25 г/л, гипер- $\alpha_2$ -глобулинемией до 23%, гиперхолестеринемией до 8 ммоль/л. Ремиссия диагностировалась при нормальной экскреции белка с мочой (<5 мг/м<sup>2</sup>/ч) и уровне альбуминов >35 г/л. Во всех случаях ремиссии проводилась иммуносупрессивная терапия, которая у 5 детей состояла во введении преднизолона в поддерживающей дозе и у одного – лейкерана в комбинации с небольшой дозой преднизолона.

Исследование Ил-10 и Ил-8 в сыворотке крови проводилось методом ИФА с применением коммерческих наборов «IL-10 EIA KIT», «IL-8 EIA KIT» («Per Septive Biosystems» USA). Учет реакции осуществляли на абсорбциометре MR-600 «Dynatech» (Германия).

Обследованы также здоровые дети (контрольная группа). У 8 из них определен уровень в крови Ил-10.

## Результаты и обсуждение

ИЛ-8 у 13 здоровых детей составил в среднем  $3,61 \pm 0,42$  пг/мл. ИЛ-10 у 8 здоровых детей составил в среднем  $17,07 \pm 5,07$  пг/мл.

У единственного больного, обследованного в активной стадии заболевания, уровень ИЛ-10 был снижен до 0,8 пг/мл, но он увеличивался в начале ремиссии до 5 пг/мл (в 6 раз). В стадии ремиссии стероидзависимого НС ИЛ-8 не обнаружен ни у одного пациента, а ИЛ-10 в крови четверых больных был повышен по сравнению с его уровнем у здоровых детей (табл. 1).

ИЛ-10 у больного с часто рецидивирующим вариантом НС в стадии ремиссии был одинаков по сравнению с контрольными значениями – 12,6 пг/мл.

Снижение ИЛ-10 в активной стадии стероидчувствительного НС согласуется с данными К. Matsumoto [10]. Относительный дефицит ИЛ-10, приводящий к гиперпродукции VPE, этот автор считает одной из причин рецидива НСМИ. Повышение продукции ИЛ-10 в начале ремиссии с последующей ее нормализацией частично объясняет устранение дисфункции Т-лимфоцитов и прогнозирует переход активной стадии в ремиссию стероидчувствительного НС. Цитостатическая терапия способна неселективно подавлять синтез многих цитокинов, в том числе и ИЛ-10. Поэтому у ребенка, получавшего лейкоран и имевшего ремиссию НС, его уровень был гораздо ниже контрольных значений (4,9 пг/мл). Отсутствие ИЛ-8 в фазе ремиссии стероидзависимого НС не противоречит данным Е.Н. Garin et al., наблюдавшим его гиперпродукцию в активной стадии [3]. Противоположные результаты получены V. Daniel et al., показавших пониженный уровень ИЛ-8 в крови в активную стадию НС по сравнению с контролем [1]. Разногласия в результатах, полученных цитируемыми авторами, могут объясняться тем, что первые определяли митоген-стимулированную гиперпродукцию ИЛ-8 в культуре ПМК, тогда как вторые имели возможность измерять ИЛ-8 в крови. Обнаруженная Е.Н. Garin et al. гиперпродукция ИЛ-8 в культуре клеток позволяет предположить усиление локального синтеза этого цитокина клетками гломерул, что не обязательно совпадает с его уровнем в крови. ИЛ-10 является одним из факторов, ингибирующих ИЛ-8 в стадии ремиссии НС.

## Заключение

Впервые в клинических условиях у детей со стероидчувствительным НС установлено, что в стадии ремиссии заболевания имеет место повышение в крови содержания ИЛ-10, обладающего противовоспалительным эффектом. Эти данные расширяют имеющиеся представления о патогенезе НС. Небольшое число обследованных нами больных не позволяет высказаться о

Таблица 1  
Уровни ИЛ-8, ИЛ-10 (пг/мл)  
в группе здоровых детей и больных  
со стероидзависимым вариантом НС  
при первичном ХГН

Здоровые дети (M ± m)		Зависимый вариант (M ± m)	
ИЛ-8 (n = 13)	ИЛ-10 (n = 8)	ИЛ-8 (n = 4)	ИЛ-10 (n = 4)
3,61 ± 0,42	17,07 ± 5,07	0	38,3 ± 2,5

связи между уровнем продукции ИЛ-10 и отношением к стероидной терапии, проявляющимся различной частотой рецидивов НС.

## Литература

1. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M. et al. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 289–297.
2. Fiser R.T., Arnold W.C., Charlton R.K. et al. T-lymphocyte subsets in nephrotic syndrome. *Kid Int* 1991; 40: 913–916.
3. Garin E.H., Blanchard D.K., Matsushima K., Djeu J.Y. IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells in nephrotic patients. *Kid Int* 1994; 45: 1311–1317.
4. Hulton S.A., Shab V., Byrne M.R. et al. Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 135–139.
5. Kobayashi K., Yoshikawa N., Nakamura H. T-cell subpopulation in childhood nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1994; 41: 253–258.
6. Matsumoto K., Osakabe K., Katayama H., Hatano M. In vitro lymphocyte dysfunction in lipoid nephrosis mediated by suppressor cells. *Nephron* 1982; 32: 270–272.
7. Matsumoto K. Interleukin 10 inhibits vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells in patients with lipoid nephrosis. *Nephron* 1997; 75: 154–159.
8. 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 lipoid nephrosis. *Nephron* 1997; 77: 212–218.
9. 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.
10. Matsumoto K. Decreased release of IL-10 by monocytes from patients with lipoid nephrosis. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 603–607.
11. Neubaus T.J., Wadhwa M., Callard R., Barratt T.M. Increased IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN-γ) in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 475–479.
12. Neubaus T.J., Shab V., Callard R., Barratt T.M. T-lymphocyte activation in steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1348–1352.
13. Schnaper H.W. The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 101–110.
14. Webb N.J.A., Postlethwaite R.J., Lewis M.A., Brenchlay P.E.C. Increased expression of vascular permeability factor (VPF) during relapse of childhood steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS). *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 845.
15. Yoshisawa N., Kusumi Y., Matsumoto K. et al. Studies of a glomerular permeability factor in patients with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1989; 51: 370–376.