

Гломерулярное воспаление и интерлейкин-10 (Обзор литературы)

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

Glomerular inflammation and interleukin-10

T.V. Vashurina, T.V. Sergeeva

Ключевые слова: интерлейкин-10, гломерулонефрит, нефротический синдром с минимальными изменениями, мезангиальная пролиферация.

За последние десять лет достигнут большой прогресс в изучении и понимании роли цитокинов и ростовых факторов в патогенезе гломерулонефрита (ГН). Так, выяснилась зависимость преобладания клеточного или гуморального звеньев иммунного ответа при ГН от дифференцировки Т-лимфоцитов. Было установлено определяющее действие интерлейкина-12 (Ил-12), интерферона- γ (IFN- γ) на превращение Т-хелперов-0 (Th0) в Th1 и Ил-4 на детерминацию Th0 в Th2 [27]. Стало очевидным, что формирование гломерулярного мононуклеарного инфильтрата зависит от увеличения количества молекул межклеточной адгезии (*intercellular adhesion molecule* ICAM-1, ICAM-2) на эндотелии сосудов и на мембранах лимфоцитов, моноцитов/макрофагов (LFA-1 – *lymphocyte function-related antigen*-1; MAC-1 – *macrophage-1-receptor*). Усиление экспрессии и взаимодействия между ICAM-1, ICAM-2 и LFA-1, MAC-1 стимулируется провоспалительными Ил-1, фактором некроза опухоли- α (TNF- α), IFN- γ . Данные процессы повышают прилипание моноцитов, лимфоцитов к эндотелию и их проникновение в клубочек и интерстиций. Новые воспалительные клетки привлекаются в инфильтрат за счет накопления в нем моноцитарных хемотаттрактантных протеинов, также повышающих экспрессию ICAM-1.

Активированные моноциты/макрофаги и, в меньшей степени, мезангиальные клетки становятся основными источниками локальной гиперпродукции и локального аутокринного/паракринного действия провоспалительных цитокинов (Ил-1, TNF- α , Ил-6) и ростовых факторов (трансформирующего фактора роста- β – TGF- β , тромбоцитарного фактора роста – PDGF и др.), поддерживающих гломерулярное воспаление. В дальнейшем формирование разнообразных морфологических вариантов ГН в основном определяется выраженностью пролонгированных неконтролируемых процессов свободнорадикального биологического окисления с накоплением токсичных метаболитов арахидоновой кислоты, а также соотношением степени пролиферации мезангиальных, эндотелиальных клеток и накопления экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

На различных экспериментальных моделях *in vivo*, включая анти-Th1 гломерулонефрит, анти-ГБМ-нефрит, пуромидин-индуцированный нефроз, диабетическую нефропатию в опытах *in vitro* с определенными клеточ-

ными культурами, а также в результате непосредственных исследований у больных с пролиферативными гломерулонефритами, IgA-нефропатией, ФСГС, подострым гломерулонефритом, волчаночным нефритом удалось установить стимулирующее влияние Ил-1, Ил-6, TNF- α на мезангиальную пролиферацию, участие Ил-1 и PDGF в развитии фиброза, а также ключевую роль TGF- β в формировании гломерулосклероза [25].

Параллельно этим работам возник большой интерес к изучению эндогенных противовоспалительных медиаторов, блокирующих процесс воспаления. К ним относятся эйкозаноиды – ингибиторы лейкотриенов; противовоспалительные цитокины Ил-4, Ил-13, Ил-11, Ил-10; также обладающие данным действием Ил-6, TGF- β ; рецепторный антагонист Ил-1 и растворимые рецепторы к Ил-1, TNF- α [1]. Каждый из перечисленных факторов блокирует продукцию или функцию одного или нескольких провоспалительных медиаторов, и только Ил-10 действует как универсальный ингибитор синтеза всех монокинов. В начале 1990 годов казалось, что открыт основной иммуносупрессорный цитокин, но последующие исследования показали, что он не может считаться главным ингибитором иммунного ответа. Тем не менее, перспектива применения ИЛ-10 в совокупности с другими противовоспалительными цитокинами в терапии ГН велика. Поэтому в настоящей статье будут рассмотрены положительные и отрицательные стороны действия Ил-10.

Ил-10 был впервые описан у мышей как фактор, продуцируемый Th2, ингибирующий пролиферацию и макрофагзависимый цитокиновый синтез Th1 (в основном IFN- γ), но не действующий на пролиферацию и функции Th2 [10]. Человеческий ИЛ-10 представляет собой протеин, состоящий из 178 аминокислот, он имеет молекулярную массу 35 kDa. Ил-10 экспрессируется как нековалентный гомодимер. Ген цитокина находится на 1 хромосоме. Протеин дезактивируется в кислой среде с pH < 5,5 [6].

Человеческий Ил-10, в отличие от мышинного, продуцируется не только Th2, но также и, хотя и в меньшей степени, Th0, Th1, цитотоксическими лимфоцитами [9, 36]. Его секретируют также активированные макрофаги, В-лимфоциты, тучные клетки [24] и мезангиальные клетки [11]. *In vitro* выработка ИЛ-10 стимулируется

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

иммунными комплексами, липополисахаридными антигенами [26], провоспалительными цитокинами (особенно TNF- α) [33], а также простагландином E₂ [28] и катехоламинами [29] и становится максимальной через 24–48 часов [33, 36]. Интересен тот факт, что TNF- α является единственным цитокином, обуславливающим высокие уровни продукции мРНК Ил-10 и его секреции (20–120-кратное повышение от базального уровня). Достигая своих наибольших значений, Ил-10 начинает тормозить секрецию собственного индуктора, пик продукции которого отмечается между 4 и 8 часами от момента активации макрофагов. Существование уникальной саморегуляции TNF- α по принципу обратной негативной связи с Ил-10 было описано С. Wanidwanum и соавт. [33]. Следует отметить, что TGF- β также обладает способностью индуцировать синтез Ил-10, хотя и менее значительно [11, 17, 33].

Механизм подавления Ил-10 активации макрофагов состоит в ингибировании экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II) [9, 24, 36]. Что касается угнетения Ил-10 пролиферации Th0, Th1, Th2, то по этому поводу существует две точки зрения. Одни авторы сходятся во мнении, что рост Т-клеток под влиянием Ил-10 ингибируется не прямо, и этот эффект требует присутствия моноцитов, в которых вследствие ослабления экспрессии МНС-II редуцируется антиген-презентирующая способность [9, 36]. Другие авторы доказывают прямую ингибицию Ил-10 Т-клеточного роста [14] и следовательно, продукции IFN- γ , опосредующего активацию макрофагов. В любом случае главным эффектом Ил-10 является угнетение секреции Ил-1 α , Ил-1 β , Ил-6, Ил-8, Ил-12, TNF- α , колониестимулирующих факторов [9, 10, 14, 24], токсичных радикалов кислорода, реактивных азотистых посредников [26] и простагландина E₂ [23]. Аналогичное влияние Ил-10 описано и в отношении полиморфонуклеарных лейкоцитов [2].

Fouquieray и соавт. изучили потенциальную роль Ил-10 в регуляции ответа мышечных мезангиальных клеток на стимуляцию липополисахаридным (ЛПС) антигеном [11]. Было установлено, что в мезангиальных клетках индуцированная секреция Ил-10 зависит от дозы ЛПС (от 1 до 100 мкг/мл) и времени (от 24 до 72 часов). Выработка TNF- α и Ил-1 β при этом уменьшается на 90% и 60% соответственно. Использование моноклональных антител к эндогенно-продуцируемому Ил-10 показало его влияние только на продукцию TNF- α . В культурах периферических моноцитов крови больных с IgA-нефропатией [18] обнаружено существенное подавление спонтанной и стимулированной липополисахаридным антигеном секреции TNF- α и Ил-8.

Однако помимо своего подавляющего действия, Ил-10 обладает также стимулирующим эффектом на некоторые клетки иммунной системы, что ограничивает его супрессорные возможности.

Fc рецептор (FcR) к иммуноглобулину G (IgG), представленный на моноцитах человека, участвует во многих эффектах моноцитов, включая клиренс иммунных комплексов, фагоцитоз и антителозависимую цитотоксичность (ADCC – *antibody dependent cellular cytotoxicity*). А. Anje и соавт. показали, что Ил-10 стимулирует ADCC путем увеличения экспрессии FcR₁ [31]. Совместно с Ил-4, ингибируя продукцию Ил-12 моно-

цитами и IFN- γ Th1, Ил-10 определяет переход Th0 в Th2 [27], тем самым повышая пролиферацию и дифференцировку В-клеток [10]. По мнению J.W. Je-Fijter и соавт., увеличенная продукция Ил-2, Ил-6, TNF- α , наблюдаемая в стимулированных цельных кровяных культурах больных IgA-нефропатией, приводит к непосредственному увеличению секреции Ил-10, который в конечном итоге может повышать число IgA-продуцирующих В-лимфоцитов костного мозга [8].

С другой стороны, как было показано К. Matsumoto, относительный дефицит Ил-10 в активной стадии нефротического синдрома с минимальными изменениями (НСМИ) определяет преобладание превращения Th0 в Th1 и повышенный синтез васкулярного фактора проницаемости (VPF – *vascular permeability factor*) Th1 и мононуклеарами [22]. В дальнейшем К. Matsumoto и соавт. продемонстрировали *in vitro*, что в культурах мононуклеарных клеток крови, больных с НСМИ, стимулированных конканавалином А (Con-A) продукция VPF прямо коррелирует с активностью заболевания. Введение рекомбинантных человеческих Ил-10, Ил-13, Ил-4 ингибировало VPF дозозависимым образом [19, 20, 21]. Комбинация двух цитокинов (Ил-10 и Ил-13, или Ил-10 и Ил-4) в субоптимальных концентрациях способствовала потенциальной синергической супрессии этого фактора [20, 21]. Добавление антител к указанным интерлейкинам или нейтрализация с помощью антител эндогенно-продуцируемых Ил-4 и Ил-10 приводили к повышению Con-A стимулированной продукции VPF [20, 21].

Нет единого мнения о действии Ил-10 на NK-клетки. Одни авторы указывают на супрессию [7], другие – на увеличение цитолитической активности этих клеток Ил-10 [24].

Влияние Ил-10 на клеточную инфильтрацию в очаге острого и хронического воспаления разнонаправленно. С одной стороны, при остром процессе он может способствовать увеличению нейтрофильной инфильтрации при остром процессе через индукцию экспрессии E-селектина на эндотелиальных клетках [32], а также обладать хемоттрактантным эффектом по отношению к цитотоксическим Т-лимфоцитам [13]. С другой стороны, как было отмечено вначале, при хроническом воспалении в клубочке, увеличение экспрессии ICAM-1, индуцируемое в большей мере IFN- γ , является одним из основных моментов, стимулирующих моноцитарную инфильтрацию. Поэтому естественно предположить, что Ил-10, блокируя секрецию IFN- γ и провоспалительных цитокинов, может тормозить гломерулярную мононуклеарную инфильтрацию через уменьшение экспрессии ICAM-1. В экспериментальной работе *in vitro* F. Willems и соавт. подтвердили, что человеческий Ил-10 способен ингибировать базальную и IFN- γ -индуцированную экспрессию ICAM-1 на моноцитах человека [35]. Другие исследователи в опытах также *in vitro* с IFN- γ -стимулированными мезангиальными клетками (1097 клеточной линии) показали, что он может непосредственно повышать экспрессию ICAM-1 на данных клетках [4].

Данные о регуляции Ил-10 мезангиальной пролиферации противоречивы. Так, S.J. Chabdan и соавт. показали, что для мезангиальных клеток он является ростовым фактором. При сравнении эффекта лечения экспери-

ментального иммунологически индуцированного гломерулонефрита с использованием Ил-10 и без него авторами была выявлена значительно более выраженная экспрессия МНС II класса в этих клетках при применении ИЛ-10. Аналогичный результат наблюдался *in vitro* при культивировании мезангиальных клеток с Ил-10 и IFN- γ [4]. В другом опыте у крыс линии Sprague-Dawley после подкожного введения рекомбинантного мышинового Ил-10 (0,5 мг/кг) в течение 3,7 и 14 дней крысам отмечалась более выраженная мезангиальная пролиферация по сравнению с контролем. Кроме того, Ил-10 вызывал дозозависимый пролиферативный эффект 1097 мезангиальной клеточной линии крыс (от 23% до 70%) [3]. Напротив, A.R. Kitching и соавт. сообщили об уменьшении площади пролиферации мезангиальных клеток при мезангиопротеративном гломерулонефрите в ответ на введение рекомбинантного мышинового Ил-10 (50 мг/100 г) крысам этой же линии, начинавшемся спустя 2 часа после введения анти-Thy-1.1 антител и продолжавшемся в течение трех дней [15].

В настоящее время предпринимаются попытки специфичной молекулярной терапии экспериментальных гломерулонефритов с использованием противовоспалительных цитокинов Ил-4, Ил-10, Ил-13, рецепторного антагониста Ил-1 (Ил-1ra), растворимых TNF рецепторов, а также с применением технологий транспорта генов с целью доставки противовоспалительных факторов непосредственно в очаг воспаления [16]. Различные результаты получены при лечении Ил-10 экспериментальных подострых анти-ГБМ-гломерулонефритов. S.J. Chabdan и соавт. индуцировали анти-ГБМ-гломерулонефрит у крыс линии Sprague-Dawley иммунизацией кроличьим IgG, за которой через 5 дней следовала внутривенная инъекция анти-ГБМ-сыворотки. Группы из четырех крыс получали подкожно рекомбинантный мышинный Ил-10 (500, 10 или 0,2 мкг/кг/день) или физиологический раствор с момента введения анти-ГБМ-сыворотки в течение 14 дней [5]. Терапия не оказывала благотворного действия на почечные функции, протеинурию и гистологические повреждения (включая образование полулуний). Положительный эффект отсутствовал даже при введении высоких доз, что было обусловлено невозможностью блокирования Ил-1 β -зависимого механизма повреждения гломерул. В другой модели анти-ГБМ-гломерулонефрита у мышей, который был индуцирован иммунизацией овечьим глобулином с последующим внутривенным введением через 10 дней анти-ГБМ-глобулина, инъекции 2,5 мкг рекомбинантного мышинового Ил-10 или его комбинации с Ил-4, которые начинались за 1 час до сенсibilизации и продолжались в течение 10 дней, предотвращали образование полулуний, улучшали почечные функции, снижали протеинурию, уменьшали макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию и уровень антиген-специфичных иммуноглобулинов IgG2a и IgG3 изотипов [30].

Имеется единственная работа, в которой определялось действие и безопасность внутривенных инфузий человеческого Ил-10 (1, 10, 25 мкг/кг) у 17 здоровых добровольцев. Полученные данные позволили сделать вывод безвредности этих инфузий и об их ингибирующем влиянии на Т-клетки, а также на продукцию TNF- α и Ил-1 β [6].

В заключение следует подчеркнуть, что практически все сведения об Ил-10 касаются экспериментальных работ. Единичные исследования, проведенные у людей, пока не позволяют четко представить взаимоотношения его положительных или негативных эффектов при конкретной морфологической картине гломерулонефрита. В литературе имеются сведения высоких уровней Ил-6, TGF- β , других ростовых факторов в моче в активной стадии процесса, а также о влиянии этих цитокинов и на прогрессирование тубулоинтерстициальных изменений [34]. Остается неясным, способен ли Ил-10 сохранять свою активность в моче и влиять на формирование гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений. Несомненно, что дальнейшее изучение вклада Ил-10 в клеточно-матричные взаимодействия может позволить более дифференцированно использовать широкий спектр его иммуносупрессивных возможностей в лечении отдельных вариантов гломерулонефрита.

Литература

1. Baud L, Fouqueray B, Suberville S, Doublier S. Interleukin-10: a logical candidate for suppressing glomerular inflammation? *Exp Nephrol* 1998; 6: 22–27.
2. Cassatella MA, Meda L, Bonora S et al. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 β in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 178: 2207–2211.
3. Chabdan SJ, Tesch GH, Foti R et al. Interleukin-10 is a mesangial cell growth factor in vitro and in vivo. *Lab Invest* 1997; 76: 619–627.
4. Chabdan SJ, Tesch GH, Foti R et al. Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression by mesangial cells and macrophages in vitro and in vivo. *Immunology* 1998; 94: 72–78.
5. Chabdan SJ, Tesch GH, Lan HY et al. Effect of interleukin-10 treatment on crescentic glomerulonephritis in rats. *Kidney Int* 1997; 51: 1809–1817.
6. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. *J of Immunol* 1995; 154: 5492–5499.
7. D'Andrea A, Aste Amezaga M, Valiante NM, Ma X et al. IL-10 inhibits human lymphocyte interferon- γ production by suppressing natural killer cell stimulatory factor IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993; 178: 1041–1048.
8. De Fijter JW, Daba MR, Schroeieters WE et al. Increased IL-10 production by stimulated whole blood cultures in primary IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1998; 11: 429–434.
9. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F et al. Human IL-10 is produced by both Type 1 Helper (Th1) and Type 2 Helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and Cytokine Production. *J of Immunol* 1993; 150: 353–360.
10. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard H, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J of Immunol* 1991; 147: 3815–3822.
11. Fouqueray B, Boutard V, Philippe C, Korneich A, Marchant A et al. Mesangial cell-derived interleukin-10 modulates mesangial cell response to lipopolysaccharide. *Am J Patol* 1995; 147: 176–182.
12. Ho AS, Moore KW. Interleukin-10 and its receptor. *Ther Immunol* 1994; 1: 173–185.
13. Jinquan T, Deleuran B, Gesser B, Maare H et al. Regulation of Human T lymphocyte chemotaxis in vitro by T cell-derived cytokines IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13. *J of Immunol* 1995; 154: 3742–3752.
14. Taga K, Mostowski H, Tosato G. Human IL-10 Can Directly Inhibit T-cell growth. *Blood* 1993; 81: 2964–2971.
15. Kitching AR, Tipping PG, Power PA et al. IL-10 treatment of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis reduces glomerular inflammatory cell recruitment and cellular proliferation. *J of the American Society of Nephrology* 1999; 10: 514a.
16. Kluth DC, Rees AJ. New approaches to modify glomerular inflammation. *J Nephrol* 1999; 12: 66–75.
17. Maeda H, Kuwabara H, Ichimura Y et al. TGF- β enhances macrophage ability to produce IL-10 in normal and tumor-bearing mice. *J Immunol* 1995; 155: 4926–4932.

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, Kanmatsuse 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, Kanmatsuse 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 E₂. *J Exp Med* 1994; 180: 2365–2370.
29. *Suberville S., Bellocq A., Fouqueray B.* et al. Regulation of interleukin-10 production by β -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 γ 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- α 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- β 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⁺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 (МезПГН) [12]. Первые два, а также иммунонегативный МезПГН 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