

Маркеры прогнозирования эффективности терапии преднизолоном у детей с первичным нефротическим синдромом (Обзор литературы)

С.Г. Мурадов

**Российский государственный медицинский университет,
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ**

Ключевые слова: первичный нефротический синдром, гормонорезистентность, лимфоциты, интерлейкины, глюкокортикоидные рецепторы.

Первичный (идиопатический) нефротический синдром у детей – это клиничко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией, гипо- и диспротеинемией, гиперлипидемией и отеками и связанный с первичным заболеванием собственно клубочков почек [11]. Среди всех детей с нефротическим синдромом 90% приходится на первичный нефротический синдром [24].

Современные подходы к лечению первичного НС предполагают длительный прием иммуносупрессивных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов, лечение которыми сопряжено с часто встречающимися побочными эффектами и осложнениями, порой не менее серьезными и тяжелыми, чем основное заболевание. Несмотря на это, в некоторых случаях не удается достичь желаемого терапевтического эффекта, что определяется как первичная и вторичная устойчивость к действию препаратов [10].

Согласно международно принятым схемам, при первичном нефротическом синдроме (НС) патогенетическую терапию начинают с применения преднизолона. Эффективность терапии оценивают после 6–8 недель приема максимальной дозы [4, 6, 11, 13]. Гормонорезистентность выявляется у 10–20% детей с идиопатическим НС [23, 90]. Таким образом, только после 1–2 месяцев иммуносупрессивной терапии возможно сделать заключение о неэффективности преднизолонотерапии и переходе к другим не менее длительным и не менее агрессивным методам терапии.

Это обуславливает настоятельную необходимость индивидуального подбора иммуносупрессивных препаратов с учетом чувствительности к ним клеток и тканей конкретного больного еще до того, как начата патогенетическая терапия. Подобный подход позволит выбрать максимально эффективные препараты для лечения, что уменьшает риск развития осложнений и побочных лекарственных эффектов [8].

Существенным моментом при исследовании возможностей прогнозирования эффективности терапии глюкокортикоидами при первичном НС является выбор показателей – потенциальных маркеров – с учетом их роли как в патогенезе НС, так и в патогенезе гормонорезистентности.

В настоящее время нет единого представления о патогенезе первичного нефротического синдрома у

детей, но в то же время, подавляющее большинство авторов отводят центральную роль в развитии этого заболевания дисфункции иммунной системы [47, 85, 93].

Исследованию связи дисфункции отдельных звеньев иммунной системы с первичным НС посвящено много работ. Описана связь дефицита различных компонентов комплемента с развитием ГН. Некоторые авторы указывали на связь дефицита *C1q* с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе ГН [20, 21, 87, 89]. Имеются также публикации о связи с ГН дефицита других компонентов комплемента: *C1r* [14], *C2*, *C3* [35, 83], *C3b* [18], *C4* [91].

Дефицит в системе комплемента приводит к снижению противоинфекционного иммунитета, персистенции инфекции, длительной антигенной стимуляции и, в конечном счете, к развитию иммунопатологического процесса в клубочках почек. В ряде других работ отмечена связь развития ГН с измененной продукцией интерферонов [85, 93], дисфункцией макрофагально-моноцитарного звена иммунитета [56].

Описано развитие ГН с НС, связанное с аллергическим поражением почек на фоне повышенного уровня IgE [9, 53, 54].

В последние годы в качестве одного из важнейших этиопатогенетических факторов первичного НС рассматривают дисфункцию Т-клеток. Согласно современным представлениям о функционировании иммунной системы, Т-клетки играют в реакциях иммунитета ведущую регулируемую роль, участвуя в формировании как гуморального, так и клеточного иммунного ответа, определяя через цитокиновую сеть активность различных звеньев иммунитета.

Среди показателей, отражающих состояние Т-клеточного иммунитета, наиболее часто исследуются количественные характеристики субпопуляционного состава, в первую очередь уровни основных субпопуляций – хелперов/индукторов и супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, а также соотношение этих показателей – иммунорегуляторный индекс.

Исследования количественных показателей Т-клеточного иммунитета позволило обнаружить снижение общего числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) у больных в активной стадии НС [47]. Те же авторы выявили и некоторые особенности субпопуляционного состава

Т-лимфоцитов, состоящие в снижении относительно количества CD4+-клеток (хелперов/индукторов) и повышении CD8+-клеток (супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ)) и, таким образом, снижении показателя иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) [28, 47]. Было также установлено, что выраженность изменений субпопуляционного состава связана с чувствительностью к терапии глюкокортикостероидами: снижение индекса CD4+/CD8+ более выражено у больных с гормонорезистентным вариантом НС, чем при гормоночувствительном варианте НС [3, 28, 47]. По данным некоторых авторов, в ремиссии ГН число CD4+- и CD8+-клеток нормализуется, однако другие авторы отмечают сохранение дефицита хелперов/индукторов (CD4+). Сохраняющийся в ремиссии низкий уровень CD4+-клеток позволяет предполагать первичный иммунодефицит.

Другие данные об изменениях субпопуляционного состава были получены исследователями [93], наблюдавшими у больных с активным НС повышение относительных уровней как CD4+-клеток, так и CD8+-клеток независимо от чувствительности к гормонам.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов крови с исследованием двойных клеточных маркеров позволило установить повышение количества супрессоров-индукторов (CD4+Leu8+) при сниженном количестве лимфоцитов CD8+CD11+ у больных с НС [50].

Несколько групп исследователей отмечали повышение уровней CD25+-клеток (Т-клеток, несущих рецептор к ИЛ-2) и sIL-2 (растворимого рецептора к ИЛ-2) у больных с активным НС. Но, согласно результатам одних исследователей, измененные показатели нормализуются в ремиссии [16, 28], а по данным других [47] – у больных с гормоночувствительным НС повышение CD25+ лимфоцитов сохраняется и во время ремиссии.

В то же время, данные об изменениях субпопуляционного состава лимфоцитов при НС неоднозначны.

Согласно современным представлениям о механизмах иммунного ответа, характер иммунной реакции зависит в большей степени от активности различных популяций CD4+-клеток: Тх1 и Тх2. В то же время, существует гипотеза об определяющей роли CD8+-клеток в патогенезе НС [47, 67]. Количественные же показатели субпопуляций Т-клеток (CD4+ и CD8+), возможно, недостаточно отражают функциональное состояние

как субпопуляций хелперов/индукторов, так и супрессоров/ЦТЛ.

Поэтому представляется обоснованной точка зрения о неспецифичности количественных показателей субпопуляционного состава лимфоцитов при НС [50]. По крайней мере, на уровне основных субпопуляций Т-лимфоцитов: CD4+ и CD8+.

В связи с вышесказанным, более важным и перспективным для характеристики иммунного состояния и иммунных процессов являются исследование функционального состояния Т-клеток.

Данные ряда авторов свидетельствуют о сниженной способности лимфоцитов периферической крови больных с активным НС отвечать бласттрансформацией на стимуляцию растительными митогенами – фитогемагглютинином (ФГА) и конканавалином А (КонаА) и об ингибирующем влиянии сыворотки больных с НС в стадии обострения на реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) здоровых из группы контроля [16, 17, 44, 70]. Способность к бласттрансформации лимфоцитов больных частично восстанавливалась при инкубации с нормальной человеческой сывороткой вместо аутологичной, что свидетельствует о присутствии в сыворотке больных факторов, подавляющих формирование иммунного ответа.

В последние годы в связи с расширением знаний о цитокиновой сети и уточнением сведений о цитокинах, продуцируемых различными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, появилась возможность оценивать функциональное состояние определенных групп лимфоцитов по продукции ими соответствующих факторов межклеточного взаимодействия: интерлейкинов, факторов роста и т. п.

Согласно современной концепции «полярности» иммунного ответа, механизм развития и результат иммунной реакции зависит от количественного и качественного альтернативного преобладания субпопуляций CD4+ лимфоцитов: Тх1, регулирующих формирование клеточного иммунного ответа (с участием ЦТЛ), или Тх2, регулирующих формирование гуморального иммунного ответа (с участием В-лимфоцитов). Определение уровней продукции цитокинов, характеризующих активность определенных субпопуляций, позволяет оценивать более тонкие механизмы иммунных процессов. Это обуславливает

перспективность и важность работ по изучению особенностей цитокинового профиля при НС.

Имеются противоречивые данные о способности стимулированных мононуклеаров периферической крови больных с НС продуцировать ИЛ-1 *in vitro*. Описаны как снижение [61], так и повышение продукции ИЛ-1 [64, 79]. Причем увеличение продукции ИЛ-1 коррелировало с активностью процесса. Возможно, различия результатов обусловлены использованным митогеном, в первом случае это были липополисахариды (ЛПС), во втором растворимые иммунные комплексы, в третьем ФГА.

Также противоречивы данные о

Таблица 1

Особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при нефротическом синдроме с минимальными изменениями [3]

Автор, год исследования	CD3+	CD4+	CD8+	CD11+	CD25+	CD4+/CD8+
Chatenoud L., 1981	N	N	N			N
Сажной и соавт., 1982	N	N	N			N
Незгод Н. и соавт., 1983			↓			
Lin C. Y., 1983		↑	N			↑
Dall Aglio P. и соавт., 1984						↑
Taniguchi I., 1985						
Yokoyama H. и соавт., 1985	↓	N	N	↓		N
Lin C. Y., 1986					↑	
Hu A.H., 1986	↓	N	N		N	N
Oberitor V., 1989	↓	N	N			N
Yap H.K., 1989					↑	

продукции ИЛ-2. Известно, что ИЛ-2 секретируется преимущественно Тх1, но также и Тх2, и CD8+-клетками [2]. Имеются результаты исследований, свидетельствующие о повышенной, по сравнению с контролем, способности Т-лимфоцитов продуцировать ИЛ-2 в ответ на стимуляцию ФГА [79]. Такие же результаты были получены при стимуляции кальций-ионофором с миристанат-ацетатом форбола [71]. Но, по другим данным, Т-лимфоциты больных с НС, стимулированные Кона продуцируют меньше ИЛ-2 по сравнению с контролем [33]. В описанных случаях разница также может быть связана с использованным митогеном.

По данным, полученным в ряде исследований [33] у больных с НС отмечались различия между субпопуляциями лимфоцитов в способности продуцировать ИЛ-2 в ответ на стимуляцию Кона: у пациентов с активным НС с минимальными изменениями в гломерулах (НСМИ) продукция ИЛ-2 CD4+-клетками была нормальной, а CD8+-клетками – сниженной, но возвращалась к нормальному уровню по достижении ремиссии. Отмечено также снижение чувствительности культуры мононуклеаров периферической крови, стимулированных Кона, к воздействию ИЛ-2: у больных с НС с минимальными изменениями она была ниже, чем в контроле (у здоровых).

Более однозначные данные имеются о способности лимфоцитов больных с НС продуцировать ИЛ-4 *in vitro*. Ряд авторов [71, 27] отмечали достоверно повышенный уровень продукции ИЛ-4 у пациентов с обострением НС по сравнению с больными в ремиссии и здоровыми, причем выявлена корреляция этого показателя с протеинурией [27]. Схожие данные о повышенной, по сравнению с контролем, экспрессии мРНК-ИЛ-4 в лимфоцитах больных с НСМИ были получены и другими исследователями [92].

Концентрация растворимого рецептора к ИЛ-4 в сыворотке при гормоночувствительном НС в активной стадии заболевания также увеличена [95].

Отмечена повышенная продукция фактора сосудистой проницаемости (VPF – *vascular permeability factor*) мононуклеарами периферической крови больных с НС в ответ на стимуляцию Кона в присутствии ИЛ-12 по сравнению со здоровыми [62].

Имеются данные о повышении уровней цитоплазматической экспрессии мРНК-ИЛ-13 (противовоспалительного цитокина) в Т-лимфоцитах периферической крови у больных с НС в стадии обострения по сравнению с пациентами в ремиссии и контрольной группой [94]. В опытах *in vitro* также отмечалось повышение уровня цито-плазматической экспрессии мРНК-ИЛ-13 в CD3+-клетках, активированных миристанат-ацетатом/иономицином, у больных в стадии обострения по сравнению с пациентами в стадии ремиссии.

В последние годы значительное внимание исследователей привлекает роль ИЛ-8 и ИЛ-10 при НС. С 1994 года появились публикации, посвященные участию ИЛ-8 в патогенезе повреждения почек при этом состоянии.

Garin E.H. и соавт. [38] обнаружили повышенную экспрессию гена ИЛ-8 и мРНК-ИЛ-8 мононуклеарами периферической крови пациентов с активным идиопатическим НС с минимальными изменениями, а также

повышенный уровень ИЛ-8 в сыворотке крови этих больных по сравнению с показателями пациентов в стадии ремиссии и с контрольной группой.

Повышение сывороточных уровней ИЛ-8 при НС было подтверждено данными других исследователей [77, 78]. Причем была установлена корреляция между уровнем ИЛ-8 в сыворотке и степенью протеинурии [78].

Экспериментальными работами было подтверждено участие ИЛ-8 в повреждении гломерулярной базальной мембраны, развитии протеинурии и повышении уровня креатинина [39, 40].

Другим цитокином, роль которого при НС привлекает внимание многих исследователей, является ИЛ-10.

ИЛ-10 продуцируется в основном Тх2 и оказывает ингибирующее действие на процессы местного воспаления [26, 30, 34, 65].

В ряде экспериментальных работ показано, что ИЛ-10 наряду с ИЛ-4 и ИЛ-13 подавляет спонтанную и стимулированную Кона продукцию фактора сосудистой проницаемости (VPF) мононуклеарами периферической крови больных с НС и здоровых из контрольной группы [62, 63, 66], оказывая таким образом местное противовоспалительное действие. Имеются данные об антагонизме ИЛ-10 и ИЛ-8.

Описано ингибирующее действие ИЛ-10 на продукцию ИЛ-8 полиморфно-ядерными лейкоцитами [26, 49], мононуклеарами [31, 52], на эффекты, вызываемые ИЛ-8, в первую очередь хемотаксис [86, 88]. В то же время, имеются наблюдения, указывающие на то, что и ИЛ-8 снижает чувствительность клеток к ИЛ-10, вызывая уменьшение экспрессии рецептора к ИЛ-10 клетками-мишенями [68].

Таким образом, количественные показатели субпопуляционного состава Т-клеток (CD4, CD8), а также продукция ими провоспалительных (ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) можно рассматривать в качестве маркеров, отражающих индивидуальные особенности патогенеза у конкретного больного с первичным НС.

Эти же показатели, точнее их динамика под воздействием глюкокортикостероидов *in vitro*, могут отражать чувствительность или резистентность иммунокомпетентных клеток к иммуносупрессивному действию гормонов.

Имеются данные о неодинаковой чувствительности различных субпопуляций лимфоцитов к действию глюкокортикостероидов (ГКС).

Таблица 2

Продукция лимфоцитами цитокинов *in vitro* у больных с НС (по данным ряда исследований)

Автор, год исследования	IL-1	IL-2	IL-4	VPF	IL-8	IL-13
Matsumoto K., 1989	↓					
Matsumoto K., 1991	↑					
Dohi K. и соавт., 1991		↓				
Sakena S. и соавт., 1993	↑	↑				
Garin E.H. и соавт., 1994					↑	
Neuhaus T.J. и соавт., 1995		↑	↑			
Wu T.H. и соавт., 1998			↑			
Matsumoto K. и соавт., 1998				↑		
Yap H.K. и соавт., 1999						↑
Cho B.-S. и соавт., 1999			↑			

Применение глюкокортикоидных гормонов *in vivo* приводило к колебаниям как общего числа лимфоцитов [37], так и изменению соотношения между субпопуляциями Т-клеток [75]. Однако эти данные не позволяют судить о чувствительности лимфоцитов к гормонам, т. к. колебания могут быть связаны с перераспределением клеток в тканях и кровеносном русле. В связи с этим более информативны данные о влиянии ГКС на лимфоциты в условиях *in vitro* [7].

Имеются данные о том, что преднизолон подавляет экспрессию рецептора CD3 Т-клетками в культуре мононуклеаров периферической крови, и что клетки с недостатком (дефицитом) CD3 более склонны к апоптозу под воздействием преднизолона. Преднизолон также подавлял экспрессию рецептора CD4 Т-лимфоцитами и, в меньшей степени, CD8, что приводило к преобладанию CD8+-клеток (супрессоров/цитотоксических лимфоцитов) [80].

Противоположные результаты были получены рядом исследователей, проводивших аналогичные исследования и обнаруживших, что апоптотический эффект преднизолона был более выражен в отношении CD8+, чем CD4+ Т-лимфоцитов [57].

Согласно современным представлениям, лимфолитическое действие глюкокортикоидов связано с индукцией апоптоза [43]. Исследование уровней апоптоза в культуре клеток больных с системной красной волчанкой позволило установить, что лимфоциты, выжившие после воздействия глюкокортикоидными гормонами на стимулированную культуру мононуклеаров периферической крови гормонорезистентных больных с системной красной волчанкой, были, в основном, CD8+-клетками с высокой экспрессией Vcl-2 – белка – супрессора апоптоза [81].

По данным литературы, причины гормонорезистентности можно разделить по патогенезу на следующие группы (рис. 1):

1. Количественные изменения цитоплазматических рецепторов к глюкокортикоидам.

По данным некоторых исследователей, имеется связь между количеством цитоплазматических глюкокортикоидных рецепторов и чувствительностью к

терапии глюкокортикоидами [22], в том числе и при НС у детей [1, 6].

2. Качественные изменения цитоплазматических рецепторов к глюкокортикоидам, связанные с мутацией генов рецепторов или с преобладанием биологически менее активных бета-стереоизомеров молекул рецепторов. Известно, что человеческие цитоплазматические глюкокортикоидные рецепторы экспрессируются в виде двух альтернативных изоформ альфа и бета. Глюкокортикоидные рецепторы являются гетеродимерами. Глюкокортикоидный бета-рецептор, отличающийся от альфа-рецептора только карбоксильным окончанием, не способен связываться с молекулами гормона. Глюкокортикоидный бета-рецептор подавляет транскрипционную активность альфа-рецептора [73].

Ряд исследователей, изучавших проблемы гормонорезистентности при различных заболеваниях, получили результаты, свидетельствующие о том, что причиной снижения чувствительности к глюкокортикоидам могут быть мутации генов, кодирующих структуру рецепторов. Это приводило к снижению аффинности и связывающей способности рецепторов [29, 32]. Описаны случаи семейной гормонорезистентности [48], резистентности клеток различных опухолей [51, 76], обусловленные точечной мутацией генов рецепторов. Высказывается гипотеза о связи мутации генов глюкокортикоидных рецепторов с развитием аутоиммунных заболеваний [32].

Имеется мнение о том, что резистентность к гормональной терапии у некоторых больных с нефритами может быть связана с генетически детерминированной изменчивостью клеточных рецепторов к гормонам [12].

На преобладание бета-рецепторов, как на причину сниженной чувствительности к глюкокортикоидам при бронхиальной астме, указывают данные ряда исследователей [42, 59].

Аналогичные варианты гормонорезистентности описаны при лейкомиях [82], при неспецифическом язвенном колите [46], бронхиальной астме [84].

3. Нарушения индуцируемой глюкокортикоидами пострецепторной транскрипции генов.

Качество жизни	Возраст		p	Возраст		p
	до 45 лет	после 45 лет		до 30 лет	после 60 лет	
PF	67,45	57,59	0,025*	55,00	78,33	0,010*
RP	46,53	39,20	0,33	38,64	59,58	0,18
BP	66,98	60,69	0,20	62,36	72,42	0,34
GH	50,29	44,65	0,06	44,27	60,17	0,008*
VT	58,52	54,26	0,19	50,91	70,21	0,0003*
SF	73,78	64,91	0,031*	60,25	79,17	0,013
RE	60,43	56,01	0,56	51,51	67,44	0,31
MH	65,45	60,41	0,14	59,45	73,09	0,035*

Рис. 1. Причины гормонорезистентности

Имеются данные о влиянии избыточного количества внутриклеточного активатора-протеина-1 (AP-1) – одного из факторов транскрипции генов, приводящего к относительной недостаточности глюкокортикоидных рецепторов, на сниженную чувствительность к глюкокортикоидам при различных хронических воспалительных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит [19].

4. Модулирующее действие цитокинов.

Ряд исследователей связывает снижение чувствительности к глюкокортикоидам с модулирующим действием различных цитокинов. Рядом исследователей в опытах *in vitro* было установлено, что ИЛ-1-альфа подавляет индуцированные дексаметазоном транслокацию глюкокортикоидных рецепторов из цитоплазмы в ядро и последующую активацию транскрипции генов в опухолевых клетках [74].

Существует гипотеза о том, что повышенная экспрессия цитоплазматических бета-рецепторов к глюкокортикоидам, приводящая к обратимому снижению чувствительности к гормонам, может быть обусловлена сочетанным действием цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4 [59, 60]. Но эти данные опровергаются другими исследователями [58].

Имеются данные о том, что ИЛ-1-альфа способен подавлять транскрипцию генов, индуцируемую глюкокортикоидами [69].

В то же время, некоторые цитокины способны повышать чувствительность к глюкокортикоидам. Имеются данные о том, что фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) снижает, а ИЛ-10 повышает концентрацию цитоплазматических рецепторов к глюкокортикоидам, не влияя на связывающую способность этих рецепторов [36].

5. Другие причины гормонорезистентности.

Данные ряда исследований указывают на взаимосвязь между резистентностью клеток к глюкокортикоидам и экспрессией генов *mdr1* (*mdr1b*) и *mdr3* (*mdr1a*), кодирующих различные Р-гликопротеины – транспортные (насосные) системы клеточных мембран, обуславливающие множественную лекарственную резистентность к химиопрепаратам за счет ускоренного выведения чужеродных веществ из клетки [41]. Экспериментальные данные, полученные некоторыми исследователями [45], указывают на связь гормонорезистентности с активностью транспортно-мембранного белка лизосом.

Согласно современным представлениям, гормонорезистентность при ГН и других иммунопатологических процессах связана с изолированно сниженной чувствительностью иммунокомпетентных клеток к воздействию глюкокортикостероидов, в то время как чувствительность клеток остальных тканей и органов организма сохраняется [55].

В отличие от казуистических случаев тотальной резистентности клеток организма к глюкокортикоидным гормонам [48, 72], резистентность к иммуносупрессивному и цитотоксическому действию глюкокортикоидных гормонов, первичная или вторичная, наблюдаемая при гломерулонефрите, бронхиальной астме, псориазе, других иммунопатологических заболеваниях, является следствием изолированной тканевой устойчивости

клеток [55].

Поэтому для исследования гормоночувствительности больных с НС представляется обоснованным изучение гормоночувствительности иммунокомпетентных клеток, в первую очередь лимфоцитов.

В то же время, имеется мнение, что генетически детерминированную изменчивость клеточных рецепторов к гормонам, с которой может быть связана резистентность к гормональной терапии у некоторых больных, можно определить и в других клетках организма, например, фибробластах кожи [12].

Данные, полученные при исследовании влияния глюкокортикостероидов на продукцию цитокинов лимфоцитами *in vitro*, показывают, что глюкокортикоиды способны вызывать возрастание транскрипции генов, кодирующих синтез различных противовоспалительных протеинов, таких как липокортин-1, интерлейкин-10, антагонист рецептора к ИЛ-1 и нейтральной эндопептидазы, но в большей степени глюкокортикоиды подавляют экспрессию генов многих провоспалительных факторов (цитокинов, энзимов, рецепторов и молекул адгезии) [19].

Имеются данные о том, что глюкокортикоиды ингибируют синтез ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12, интерферона-гамма, ФНО-альфа и экспрессию рецепторов к этим цитокинам [15, 57].

В заключение необходимо отметить, что, согласно современным представлениям, чувствительность к преднизолону при НС определяется, прежде всего, чувствительностью к данному препарату Т-лимфоцитов в целом или отдельных их субпопуляций, причем функциональное состояние Т-лимфоцитов является также важным фактором этиопатогенеза НС. Поэтому исследование чувствительности Т-лимфоцитов к действию преднизолона в функциональных тестах *in vitro* может быть значимым для прогнозирования эффективности преднизолонотерапии при НС. Учитывая возможность патогенетической неоднородности гормонорезистентности у больных с НС, более информативным можно считать исследование нескольких разнородных показателей, характеризующих функциональное состояние Т-лимфоцитов (реакция бласттрансформации лимфоцитов, динамика субпопуляционного состава лимфоцитов, продукция цитокинов в «нагрузочных» тестах *in vitro*).

Литература

1. Багдасарова И.В. Интегральные клиничко-патогенетические принципы выбора терапии, прогнозирование и оценка ее эффективности при гломерулонефрите у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Киев, 1990; 42.
2. Галактионов В.Г. Иммунология: Учебник. М.: Изд-во МГУ, 1998; 480.
3. Доломанова О.Е. Иммуноцитологические особенности и чувствительность лимфоцитов к цитотоксическим препаратам у детей с первичным хроническим гломерулонефритом: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990; 190.
4. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М.: РППЦ, 2000; 103.
5. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Протокол диагностики и лечения нефротической формы гломерулонефрита у детей. М.: ООО «Изд-во «Посад», 2000; 60.
6. Котылева О.Д. Варианты гормонорезистентного нефротического синдрома у детей и мембранотропные средства в его лечении: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1989; 160.
7. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической

практике. М.: Наука, 1990; 224.

8. Мазуров В.И., Кузнецов И.А., Шелухин В.А. Система мононуклеарных фагоцитов и возможности иммуносупрессии при хроническом гломерулонефрите. Сборник трудов III нефрологического Санкт-Петербургского нефрологического семинара, 26 мая – 3 июня 1995, г. Санкт-Петербург, Россия. – СПб.: ТНА, 1995; 190–195.

9. Москалева Е.С. Клинико-патогенетическая характеристика нефротического синдрома у детей с atopическими проявлениями: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1989; 26.

10. Москалева Е.С., Длин В.В., Харина Е.А., Курбанова Э.Г. Принципы лечения первичного нефротического синдрома у детей глюкокортикоидами и цитостатиками // Сб. статей «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей» Материалы I ежегодного конгресса. Москва 5–7 октября 1998 г. М., 1998; 81–86.

11. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра: Руководство для врачей. СПб.: Эскулап, 1999; 256.

12. Сасу Б.И., Мухин Н.А., Ляшко В.Н., Фрейдлин М.И. Глюкокортикоидные рецепторы и прогноз глюкокортикоидной терапии нефритов // Клин. Мед. 1984; 4: 75–83.

13. Сергеева Т.В., Цыгин А.Н. Гломерулонефрит и нефротический синдром. Материалы второго съезда педиатров-нефрологов России, Москва 11–13 октября 2000 г. М., 1998; 10–11.

14. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996; 384.

15. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции // Иммунология. 1998; 6: 23–25.

16. Цыгин А.Н. Патогенетические основы первичного нефротического синдрома и лечения его стероидорезистентных вариантов у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1996; 42.

17. Al-Azzawi Y.H., Altawil N.G., Alsbamaa I.A. Lymphocyte transformation test in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. Scand. J. Immunol., 1994; 40: 277–280.

18. Alper C.A., Rosen F.S. Inherited deficiencies of complement proteins in man. Springer Semin. Immunopathol., 1984; 7: 3: 251–61.

19. Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms [editorial]. Clin Sci (Colch.), 1998; 94: 557–72.

20. Botto M. C1q knock-out mice for the study of complement deficiency in autoimmune disease. Exp. Clin. Immunogenet., 1998; 15: 231–4.

21. Botto M., Dell'Agnola C., Bygrave A.E., Thompson E.M., Cook H.T., Petry F., Loos M., Pandolfi P.P., Walport M.J. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat. Genet., 1998; 19: 56–9.

22. Bray P.J., Du B., Mejia V.M., Hao S.C., Deutsch E., Fu C., Wilson R.C., Hanauske-Abel H., McCaffrey T.A. Glucocorticoid resistance caused by reduced expression of the glucocorticoid receptor in cells from human vascular lesions. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999; 19: 1180–9.

23. Brodeur J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. Clin. Nephrol., 1991; 35 (Suppl. 1): S8–S15.

24. Cameron J.S. Glomerulonephritis-1974. Ir. J. Med. Sci., 1975; (Suppl.): 72–80.

25. Cassatella M.A. The neutrophil: one of the cellular targets of interleukin-10. Int. J. Clin. Lab. Res., 1998; 28: 148–61.

26. Cassatella M.A., Meda L., Bonora S., Ceska M., Constantin G. 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 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. J. Exp. Med., 1993; 178: 2207–11.

27. Cho B.-S., Yoon S.-R., Jang J.-Y., Pyun K.-H., Lee C.-E. Up-regulation of interleukin-4 and CD23/FcRII in minimal change nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol., 1999; 13: 199–204.

28. Daniel V., Trautmann Y., Konrad M., Nauri 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: 289–297.

29. de Lange P., Koper J.W., Huijzena N.A., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Karl M., Chrousos G.P., Lamberts S.W. Differential hormone-dependent transcriptional activation and -repression by naturally occurring human glucocorticoid receptor variants. Mol. Endocrinol., 1997; 11: 1156–64.

30. de Waal Malefyt R., Abrams J., Bennett B., Figdor C.G., de Vries J.E. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J. Exp. Med., 1991; 174: 1209–20.

31. Deleuran B., Iversen L., Kristensen M., Field M., Kragballe K., Thstrup-Pedersen K., Stengaard-Pedersen K. Interleukin-8 secretion and 15-lipoxygenase activity in rheumatoid arthritis: in vitro anti-inflammatory effects by interleukin-4 and interleukin-10, but not by interleu-

kin-1 receptor antagonist protein. Br. J. Rheumatol., 1994; 33: 520–5.

32. DeRijk R., Sternberg E.M. Corticosteroid resistance and disease. Ann. Med., 1997; 29: 79–82.

33. Dobi K., Morita H., Ogawa S., Hirayama T., Yamada H., Isbikawa H. Production of interleukin 2 (IL-2) and responsiveness to IL-2 of peripheral blood lymphocytes in minimal change nephrotic syndrome. Jpn. J. Med., 1991; 30: 396–401.

34. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Mosmann T.R., Howard M., O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. J. Immunol., 1991; 147: 3815–22.

35. Forehand J.R., Johnston R.B. Chronic granulomatous disease: newly defined molecular abnormalities explain disease variability and normal phagocyte physiology. Curr. Opin. Pediatr., 1995; 7: 126.

36. Franchimont D., Martens H., Hagelestein M.T., Louis E., Dewe W., Chrousos G.P., Belaiche J., Geenen V. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999; 84: 2834–9.

37. Fukuda R., Horiki T., Sasao T., Kawada H., Ichikawa Y. Modulation of peripheral blood lymphocyte subsets during methylprednisolone pulse therapy. Tokai J. Exp. Clin. Med., 1996; 21: 77–88.

38. Garin E.H., Blanchard D.K., Matsushima K., Djeu J.Y. IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells in nephrotic patients. Kidney Int., 1994; 45: 1311–7.

39. Garin E.H., Laflam P., Chandler L. Anti-interleukin 8 antibody abolishes effects of lipoid nephrosis cytokine. Pediatr. Nephrol., 1998; 12: 381–5.

40. Garin E.H., West L., Zheng W. Effect of interleukin-8 on glomerular sulfated compounds and albuminuria. Pediatr. Nephrol., 1997; 11: 274–9.

41. Gruel D.J., Vo Q.D., Zee M.C. Profound differences in the transport of steroids by two mouse P-glycoproteins. Biochem. Pharmacol., 1999; 58: 7: 1191–9.

42. Hamid Q.A., Wenzel S.E., Hauk P.J., Tscicopoulos A., Wallaert B., Lafitte J.J., Chrousos G.P., Szefer S.J., Leung D.Y. Increased glucocorticoid receptor beta in airway cells of glucocorticoid-insensitive asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999; 159: 1600–4.

43. Hara S., Halicka H.D., Bruno S., Gong J., Traganos F., Darzynkiewicz Z. Effect of protease inhibitors on early events of apoptosis. Exp. Cell Res., 1996; 223: 372–84.

44. Hewitt I.K., House A.K., Potter J.M., Kinnear B.F. Altered in vitro lymphocyte response in childhood nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol., 1992; 6: 464–6.

45. Hogue D.L., Kerby L., Ling V. A mammalian lysosomal membrane protein confers multidrug resistance upon expression in Saccharomyces cerevisiae. J. Biol. Chem., 1999; 274: 12877–82.

46. Honda M., Orii F., Ayabe T., Imai S., Ashida T., Obara T., Kohgo Y. Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. Gastroenterology, 2000; 118: 859–66.

47. Hulton S.A., Shab V., Byrne M.R., Morgan G., Barratt T.M., Dillon M.J. Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol., 1994; 8: 135–9.

48. Iida S., Fujii H., Moriwaki K. Familial cortisol resistance and mutations of the glucocorticoid receptor gene. Nippon Rinsho, 1998; 56: 1887–91.

49. Kasama T., Strieter R.M., Lukacs N.W., Burdick M.D., Kumkel S.L. Regulation of neutrophil-derived chemokine expression by IL-10. J. Immunol., 1994; 152: 3559–69.

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

51. Koper J.W., Stolk R.P., de Lange P., Huijzena N.A., Molijn G.J., Pols H.A., Grobbee D.E., Karl M., de Jong F.H., Brinkmann A.O., Lamberts S.W. Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. Hum. Genet., 1997; 99: 663–8.

52. Kwong K.Y., Jones C.A., Cayabyab R., Lecart C., Khui N., Rbandbawa I., Hanley J.M., Ramanathan R., deLemos R.A., Mino P. The effects of IL-10 on proinflammatory cytokine expression (IL-1beta and IL-8) in hyaline membrane disease (HMD). Clin. Immunol. Immunopathol., 1998; 88: 105–13.

53. Lagrue G., Laurent J., Hirbec G., Ansquer J.C., Noirat C., Laurent G., Nebout T., Kestenbaum S. Serum IgE in primary glomerular diseases. Nephron, 1984; 36: 5–9.

54. Lagrue G., Laurent J. Is lipoid nephrosis an «allergic» disease? Transplant. Proc., 1982; 14: 485–8.

55. Lane S.J., Lee T.H. Mechanisms of corticosteroid resistance in asthmatic patients. Int. Arch. Allergy Immunol., 1997; 113: 193–5.

56. Lange K. The future of nephrologic research: significance and

urgent problems. *Clin. Nephrol.*, 1984; 21: 82–5.

57. Lanza L, Scudeletti M, Puppo F, Bosco O, Peirano L, Filaci G, Fecarotta E, Vidali G, Indiveri F. Prednisone increases apoptosis in vitro activated human peripheral blood T lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 103: 482–90.

58. Larsson S, Lofdahl C.G., Linden M. IL-2 and IL-4 counteract budesonide inhibition of GM-CSF and IL-10, but not of IL-8, IL-12 or TNF-alpha production by human mononuclear blood cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1999; 127: 980–6.

59. Leung D.Y.M., Hamid Q., Vottero A., Szefer SJ, Surs W, Minsball E, Chrousos G.P., Klemm D.J. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J. Exp. Med.*, 1997; 186: 1567–74.

60. Leung D.Y., de Castro M., Szefer SJ, Chrousos G.P. Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998; 840: 735–46.

61. Matsumoto K. Decreased production of interleukin-1 by monocytes from patients with lipoid nephrosis. *Clin. Nephrol.*, 1989; 31: 292–6.

62. 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: 403–9.

63. Matsumoto K. Interleukin 10 inhibits vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells in patients with lipoid nephrosis. *Nephron*, 1997; 75: 154–9.

64. Matsumoto K. Interleukin-1 production by monocytes from patients with glomerulonephritis after stimulation in vitro with soluble immune complexes. *Clin. Nephrol.*, 1991; 36: 267–73.

65. Matsumoto K. Spontaneous and lipopolysaccharide-stimulated secretion of cytokines by peripheral blood monocytes in IgA nephropathy is inhibited by interleukin-10. *Nephron*, 1996; 73: 305–9.

66. 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 lipoid nephrosis. *Nephron*, 1997; 77: 212–8.

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

68. Michel G, Mirmohammadsadegh A, Olasz E, Jarzemska-Deussen B, Muschen A, Kemeny L, Abts HF, Ruzicka T. Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8, and up-regulation by an antipsoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes. *J. Immunol.*, 1997; 159: 6291–7.

69. Miller AH, Pariente C.M., Pearce BD. Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999; 461: 107–16.

70. Moorthy AV, Zimmerman S.W., Burkbolder P.M. Inhibitors of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet*, 1976; 1: 1160–1162.

71. Neubaum TJ, Wadwa M, Callard R, Barratt T.M. Increased IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995; 100: 475–9.

72. New M.I., Nimkarn S, Brandon D.D., Cunningham-Rundles S, Wilson R.C., Neufeld R.S., Vandermeulen J, Barron N., Russo C., Loriaux D.L., O'Malley B. Resistance to several steroids in two sisters. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 4454–64.

73. Oakley R.H., Jewell C.M., Yudi M.R., Bofetiado D.M., Cidlowski J.A. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 27857–66.

74. Pariente C.M., Pearce BD, Pisell T.L., Sanchez C.I., Po C., Su C., Miller AH. The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology*, 1999; 140: 4359–66.

75. Pountain G.D., Keogan M.T., Hazleman B.L., Brown D.L. Effects of single dose compared with three days' prednisolone treatment of healthy volunteers: contrasting effects on circulating lymphocyte subsets. *J. Clin. Pathol.*, 1993; 46: 1089–92.

76. Ramos RA, Meilandi W.J., Wang E.C., Firestone G.L. Dysfunctional glucocorticoid receptor with a single point mutation ablates the CCAAT/enhancer binding protein-dependent growth suppression response in a steroid-resistant rat hepatoma cell variant. *FASEB J.*, 1999; 13: 169–80.

77. Sakurai M, Muso E, Matushima H, Ono T, Sasayama S. Rapid normalization of interleukin-8 production after low-density lipoprotein apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, 1999; 71 (Suppl.): S210–2.

78. Sarban AA, Bakr A.M., El-Sbenawy F, Shokeir MA, Hammad A.M.,

Yosef M.R., Seleim W.A. Study of interleukin-8 in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1999; 13: 62.

79. Saxena S, Mittal A, Andal A. Pattern of interleukins in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron*, 1993; 65: 56–61.

80. Scudeletti M, Lanza L, Monaco E, Monetti M, Puppo F, Filaci G, Indiveri F. Immune regulatory properties of corticosteroids: prednisone induces apoptosis of human T lymphocytes following the CD3 down-regulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1999; 876: 164–79.

81. Seki M, Usbiyama C., Seta N, Abe K, Fukazawa T, Asakawa J, Takasaki Y, Hashimoto H. Apoptosis of lymphocytes induced by glucocorticoids and relationship to therapeutic efficacy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 823–30.

82. Shabidi H., Vottero A., Stratakis CA, Taymans SE, Karl M, Longui CA, Chrousos G.P., Daughaday W.H., Gregory S.A., Plate J.M. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 254: 559–65.

83. Sleasman J.W. The association between immunodeficiency and the development of autoimmune disease. *Adv. Dent. Res.*, 1996; 10: 57–61.

84. Sousa A.R., Lane S.J., Cidlowski J.A., Staynov D.Z., Lee T.H. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 943–50.

85. Stefanovic V, Golubovic E, Mitic-Zlatkovic M, Vlahovic P, Jovanovic O, Bogdanovic R. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1998; 12: 463–6.

86. Tan J., Deleuran B., Gesser B., Maare H., Deleuran M., Larsen C.G., Thestrup-Pedersen K. Regulation of human T lymphocyte chemotaxis in vitro by T cell-derived cytokines IL-2, IFN-gamma, IL-4, IL-10, and IL-13. *J. Immunol.*, 1995; 154: 3742–52.

87. Topaloglu R, Bakkaloglu A, Slingsby J.H., Mibatsch M.J., Pascual M, Norsworthy P., Morley B.J., Saatci U., Schifferli J.A., Walport M.J. Molecular basis of hereditary C1q deficiency associated with SLE and IgA nephropathy in a Turkish family. *Kidney Int.*, 1996; 50: 635–42.

88. Vicioso MA, Garaud J.J., Reglier-Poupet H., Lebeaut A, Gougerot-Pocidallo MA, Chollet-Martin S. Moderate inhibitory effect of interleukin-10 on human neutrophil and monocyte chemotaxis in vitro. *Eur. Cytokine Netw.*, 1998; 9: 247–53.

89. Walport M.J., Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology*, 1998; 199: 265–85.

90. Webb NJ, Lewis MA, Iqbal J. et al. Childhood steroid sensitive nephrotic syndrome: Does the histology matter? *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 27: 484–488.

91. Welch TR, McAdams A.J., Beischel L.S. Glomerulonephritis associated with complete deficiency of the fourth component of complement. Response to intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 1333–7.

92. Wu T.H., Tsai C.Y., Yang W.C. Excessive expression of the tumor necrosis factor-alpha gene in the kidneys of patients with membranous glomerulonephritis. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 1998; 61: 524–30.

93. Yano N, Endoh M, Naka R, Takemura F, Nomoto Y, Sakai H. Altered synthesis of interferon-gamma and expression of interferon-gamma receptor by peripheral blood mononuclear cells from patients with IgA nephropathy and non-IgA proliferative glomerulonephritis. *J. Clin. Immunol.*, 1996; 16: 71–9.

94. Yap H.K., Cheung W., Murugasu B., Sim S.K., Seah C.C., Jordan S.C. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 529–37.

95. Zoch-Zwiertz W, Wiercinski K, Swierk K, Wasilewska A. Serum IgE, interleukin-2 and 4 and their soluble receptors in children with nephrotic syndrome. *Abstr. 11th Congress of IPNA, London*, 1998; 17: 103.