

Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек (Обзор литературы)

Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова
НИИ Педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

Some mechanisms of the pathogenesis of tubulointerstitial damage in chronic renal diseases

N.N. Kartamysheva, O.V. Tchumakova

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные изменения, цитокины, факторы роста.

Тубулоинтерстициальный компонент является важным признаком прогрессирования хронических заболеваний почек. Формирование изменений тубулоинтерстициальной ткани включает в себя инфильтрацию интерстиция воспалительными клетками, склероз интерстиция и атрофию канальцевого эпителия. В генезе воспалительных и иммунных механизмов при этом значительная роль принадлежит действию цитокинов и факторов роста, в частности моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и трансформирующего фактора роста β . Последние исследования патогенеза изменений тубулоинтерстициальной ткани расширяют представление о механизмах хронического почечного поражения, результатом которых возможно окажется выявление новых подходов к диагностике и лечению хронических заболеваний почек.

Tubulointerstitial changes are important factor of progression of chronic renal diseases. The pathogenesis of the tubulointerstitial injury includes the influx of inflammatory cells in the renal interstitium, interstitial scarring and tubular atrophy. Cytokines and growth factors play an important role in this process, in particular monocyte chemoattractant protein 1, transforming growth factor β . Resent data on the pathogenesis of tubulointerstitial changes provide new understanding of the mechanisms of the chronic kidney damage. New observations regarding maneuvers which downregulate such injurious renal responses may direct further studies to develop new diagnostic and therapeutic modalities.

Тубулоинтерстициальный компонент морфологически представляет собой сочетание диффузной гиалиновой и гиалиново-гидропической дистрофии канальцевого эпителия и изменений в почечном интерстиции в виде клеточных инфильтратов и склероза [1]. Нарушения морфофункционального состояния канальцев и интерстиция лежат в основе канальцевых дисфункций. Фиброз почечного интерстиция рассматривается как признак прогрессирования первично интерстициальных почечных поражений – хронического пиелонефрита, интерстициального нефрита. Параметры, отражающие тяжесть тубулоинтерстициальных изменений, имеют определенное прогностическое значение при различных формах хронического гломерулонефрита у детей и взрослых при прогрессировании в ХПН.

В настоящее время появляется все больше работ, показывающих, что при гломерулярных заболеваниях снижение уровня клубочковой фильтрации коррелиру-

ет, главным образом, со степенью тубулоинтерстициальных, а не гломерулярных повреждений, и большинство событий, определяющих исход этих заболеваний, происходит именно в интерстиции [13]. При этом значительное повреждение тубулоинтерстициальной ткани может отмечаться одновременно с гломерулярным и определять клиническое течение заболевания уже в его начальной фазе – в течение первых 2 лет после диагностики, что подтверждается определением морфометрических индексов, отражающих степень интерстициальной экспансии и тубулярной атрофии, которые значительно коррелируют с клиренсом эндогенного креатинина уже через 6 месяцев после диагностики заболевания [15].

Механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента можно условно разделить на 3 взаимосвязанных и взаимоподдерживаемых этапа: инфильтрация воспалительными клетками почечного интерстиция, развитие интерстициального фиброза и

формирование тубулярной атрофии. При изучении этих процессов необходимо определить, каковы причины каждого из них, какие клетки, посредством каких медиаторов и на каком уровне участвуют в их формировании.

В целом патогенез тубулоинтерстициальных изменений можно представить как механизм взаимодействия неиммунных и иммунных факторов, включающих протеинурию, тубулярную ишемию, гипоксию, элементы перекисного окисления, белковые и ферментные факторы, уменьшение функциональной почечной массы, изменения реабсорбции тубулярной жидкости, иммунные клетки, цитокины, ростовые факторы и др. [4, 16, 26, 30]. Тубулярная ишемия и/или протеинурия повреждают канальцевые клетки, которые освобождают цитокины и факторы роста, определяющая роль среди которых принадлежит, по-видимому, моноцитарному хемотаттрактантному протеину 1 (MCP 1). Цитокины и факторы роста способствуют привлечению макрофагов и Т-лимфоцитов в интерстиций почек, которые, в свою очередь, секретируют такие медиаторы, как трансформирующий фактор роста β (TGF β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), MCP 1 и другие. Цитокины и ростовые факторы стимулируют дальнейшее привлечение клеток в интерстиций и, кроме того, обладая обратной связью, поддерживают и усиливают происходящие изменения. При этом в интерстиций привлекаются фибробласты (определяющая роль принадлежит TGF β), которые меняют свой фенотип (подобно миофибробластам) и секретируют экстрацеллюлярные матричные белки. Кроме того, тубулярные клетки также продуцируют экстрацеллюлярные протеины. При этом усиливается экспрессия ингибиторов протеаз, что тормозит разрушение матричных белков. Расширение интерстиция усиливает гипоксию канальцевых клеток, развившуюся в результате функционирования в условиях тубулярной ишемии и повышенной реабсорбции протеинов. Все это приводит к формированию тубулярной атрофии. Результатом воспалительных, склеротических и атрофических изменений является прогрессивное снижение почечных функций [4, 16] (рис. 1).

Поскольку реабсорбцию белка осуществляют, главным образом, проксимальные тубулярные клетки, то их повреждение оказывается наиболее значимым и играет ведущую роль в развитии тубулоинтерстициальных изменений [4, 19].

Проксимальные тубулярные клетки секретируют множество медиаторов, среди которых интерлейкины (IL) 6, 8; тромбоцитарный фактор роста; эндотелины 1, 3, C3, C4; компоненты системы PАС; фактор некроза опухоли α (TNF α); трансформирующий фактор роста β ; MCP 1 [2].

В настоящее время многими исследователями придается большое значение MCP 1, продуцируемому

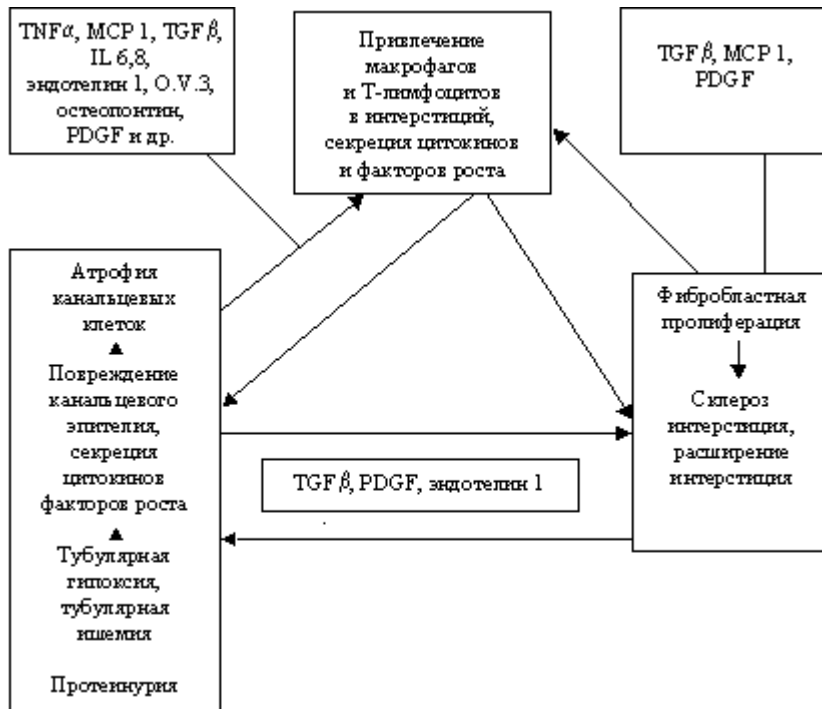


Рис. 1. Схема патогенеза тубулоинтерстициальных изменений при хронических заболеваниях почек:
 TNF α – фактор некроза опухоли α ; TGF β – трансформирующий фактор роста β ; MCP 1 – моноцитарный хемотаттрактантный протеин 1; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; IL – интерлейкин

под действием IL и TNF α [5] и наиболее специфичному в отношении моноцитов. Обнаружен повышенный уровень MCP 1 в плазме крови и моче в экспериментальных моделях и у больных с выраженными изменениями тубулоинтерстиция [12]. Учитывая, что моноциты/макрофаги являются основным компонентом инфильтратов почечного интерстиция, можно предположить, что MCP 1 играет ключевую роль в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения.

Установлено, что MCP 1 доминантно экспрессируется тубулярными, а не гломерулярными клетками, содействует тубулярному, а не гломерулярному повреждению, увеличивает количество активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками, что повреждает эти клетки в течение нефрита [25].

Генерации провоспалительных медиаторов, которые принимают участие в тубулоинтерстициальном повреждении, может способствовать активация комплемента на поверхности клеток проксимальных канальцев [7]. Значительное лентоподобное отложение белков комплемента C3, C5, C9 и терминального комплекса обнаружено, главным образом, при наличии выраженных тубулоинтерстициальных изменений [18]. Проксимальные тубулярные клетки имеют отношение к экспрессии генов двух компонентов альтернативного пути активации комплемента (конвертазы C3 и фактора β). Эти местно образуемые компоненты могут быть важными медиаторами интерстициального воспаления [28]. Дополнительный метаболизм излишка белка приводит к увеличению продукции аммония, который также может активировать комплемент альтернативным путем и вести к образованию C5 [6].

Кроме того, протеинурия оказывает влияние на

привлечение моноцитов посредством продуцируемых проксимальными тубулярными клетками липидных хемоаттрактантов, представляющих собой комплекс альбумина и жирных кислот [24].

Некоторые исследователи приводят данные о роли молекул адгезии в инфильтрации интерстиция воспалительными клетками. Обнаружено существование координированной регуляции экспрессии интегринов в тубулоинтерстиции и гломерулах и связи некоторых из интегринов с экспрессией других адгезивных молекул, макрофагальной инфильтрацией и присутствием маркеров прогрессирования заболевания [22]. Однако эти данные не подтверждаются исследованиями других авторов [23].

Макрофаги, инфильтрирующие интерстиций, являются важнейшим источником таких медиаторов, как трансформирующий фактор роста β и тромбоцитарный фактор роста, под действием которых происходит привлечение в интерстициальную ткань фибробластов. Эти клетки, достигнув места воспаления, пролиферируют, секретируют экстрацеллюлярные матричные белки и могут изменять свой фенотип (подобно миофибробластам), что происходит также под влиянием цитокинов (TGF β), которые способствуют экспрессии α -мышечного актина в фибробластах [10].

Имеются указания на достоверную зависимость уровня трансформирующего фактора роста β в плазме крови и моче как в экспериментальных моделях, так и в клинических условиях от различной степени выраженности тубулоинтерстициальных изменений и, главным образом, фиброза [11, 14, 17].

Недавние исследования показали, что мощным индуктором синтеза TGF β в различных клетках (в частности в проксимальных тубулярных клетках, фибробластах) является ангиотензин II, и этот механизм оказывает важнейшие биологические эффекты, включающие экстрацеллюлярную матричную аккумуляцию, клеточную пролиферацию и гипертрофию [17, 31]. В частности индуцированный ангиотензином II TGF β стимулирует синтез проксимальными тубулярными клетками $\alpha 1$, 2, 3 – цепей коллагена IV типа [29]. Кроме того, в последних экспериментальных исследованиях обнаружен еще один путь, способствующий развитию интерстициального фиброза, а именно трансформация тубулярных эпителиальных клеток в миофибробласты под дозозависимым воздействием TGF β индуцированного ангиотензином II [9, 29, 30].

Кроме того, известно, что витамин D $_3$ также стимулирует TGF β -экспрессию в канальцевом эпителии [27].

Проксимальные тубулярные клетки являются мощным дополнительным источником тромбоцитарного фактора роста. Эндотелин 1, секретируемый этими же клетками, в дополнение к его моноцитарнохемоаттрактантному эффекту стимулирует интерстициальную фибробластную пролиферацию и экстрацеллюлярный матричный синтез [21].

Кроме того, поврежденные проксимальные тубулярные клетки могут сами продуцировать такие экстрацеллюлярные матричные протеины, как интерстициальный коллаген I и III типов [3].

Количество экстрацеллюлярного матрикса в интер-

стиции определяется соотношением между продукцией и разрушением белка протеиназами. В этой связи фиброз интерстиция может быть следствием уменьшения активности протеиназ, возможно, за счет нарушения баланса протеиназа–ингибитор. В экспериментальных условиях обнаружено увеличение экспрессии ингибиторов металлопротеиназ таких, как TIMP 1, 2, при наличии выраженных фибротических изменений, хотя источник этих ингибиторов достоверно не установлен [8].

Аккумуляция экстрацеллюлярного матричного белка увеличивает расстояние между тубулярными клетками и капиллярами, что снижает доставку кислорода к канальцам. Это в комбинации с высокой метаболической активностью ведет к повышенной чувствительности тубулярных клеток к ишемическому воздействию, развитие которого связано с повреждением клубочковых сосудов при гломерулярных заболеваниях и уменьшением постгломерулярной поставки крови в интерстиций. Кроме того, причиной местной вазоконстрикции и снижения интерстициального кровотока может быть повышенная продукция эндотелина 1 [10].

Необходимо учитывать также, что направленным цитотоксическим действием в отношении проксимальных тубулярных клеток обладает C5 β -9 – мембрано-атакующий комплекс компонентов комплемента, трансферрин в связи с железом как причина перекисного окисления в проксимальных тубулярных клетках.

Высокая протеинурия приводит к необходимому для усиленного метаболизма белка разрыву лизосом, что проявляется в освобождении энзимов в цитоплазму с последующим клеточным повреждением [4]. Белковая перегрузка активирует проксимальные тубулярные клетки для регулируемого образования эндотелиальных хемоаттрактантных факторов [32]. Указанные механизмы поражения канальцевых клеток имеют место как в начале развития тубулоинтерстициальных изменений, так и в последующем, усугубляясь по мере формирования тубулоинтерстициального компонента, приводя в конечном счете к атрофии канальцевого эпителия.

Таким образом, появляющиеся данные о роли тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании ренальных заболеваний расширяют наше понимание патогенетических механизмов хронического почечного поражения. Недавние экспериментальные и, в значительной степени меньшей степени, клинические исследования продемонстрировали роль иммунных и неиммунных механизмов в формировании тубулоинтерстициального компонента. Последующие наблюдения, касающиеся событий, которые регулируют этот процесс, могут направить дальнейшее изучение в отношении новых подходов к диагностике (мочевая экскреция цитокинов и факторов роста) и лечению хронических заболеваний почек.

Рис. 1 отражает 3 взаимосвязанных и взаимоподдерживаемых этапа в формировании тубулоинтерстициальных изменений: инфильтрация воспалительными клетками почечного интерстиция, развитие интерстициального фиброза и формирование тубулярной атрофии с указанием значимых цитокинов и факторов роста на каждом из указанных этапов.

Литература

1. Ратнер МЯ, Бродский МА, Зубкин МЛ, Стенина ИИ, Слуцкий ИМ. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита: клинико-функциональная диагностика // Терапевтический архив. 1991; 6: 12–15.
2. Ратнер МЯ. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция // Терапевтический архив. 1997; 12: 87–88.
3. Boble A, Strutz F, Muller GA. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. *Exp Nephrol* 1994; 2: 205–210.
4. Burton C.Y., Walls Y. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1505–1508.
5. Burton C.Y., Walls Y. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial scarring. *Nephron* 1994; 68: 287–293.
6. Clark E.C., Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter M.D. Role of ammonia in progressive interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17 (Suppl. 1): 15–19.
7. David S., Biancone L., Caserta C., Bussolati B., Gambi V., Camussi G. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 12 (1): 51–56.
8. Eddy A.A., Giachelli C.M. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 1995; 47: 1546–1557.
9. Fan J.M., Ng Y.Y., Hill P.A., Nikolic Paterson D.J., Mu W., Atkins R.C., Lan H.Y. Transforming growth factor-beta regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1455–1467.
10. Fine L.G., Ong A.C.M., Norman J.T. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 259–265.
11. Frisberg Y., Kelly C.J. TGF β and regulation of interstitial nephritis. *Miner Electrolyte Metabol* 1998; 24 (2–3): 181–189.
12. Grandaliani G., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Monocyte chemoattractant peptide 1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (6): 906–913. – summ in ENGL.
13. Giuseppe D. Amiko. Tubulointerstitium as predictor of progression of Glomerular Diseases. *Nefron* 1999; 83 (4): 289–295.
14. Honkanen E., Teppo A.-M., Tornroth et al. Urinary TGF β in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (12): 2562–2568. – summ in ENGL.
15. Hruby Z., Smolska D., Filipowski H., Rabczynski Y., Cieslar E. The importance of tubulointerstitial injury in the early of primary glomerular disease. *J Intern Med* 1998; 243 (3): 215–222.
16. Idasiak Piechocka I., Krzymanski M. The role of tubulointerstitial changes in progression of kidney function failure in patients with chronic glomerulonephritis. *Przegl Lek* 1996; 53 (5): 443–453.
17. Ketteler M., Noble N.A., Border W.A. Transforming factor-beta and angiotensin 11: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 279–295.
18. Khan T.N., Sinniah R. Role of complement in renal tubular damage. *Histopathology* 1995; 26 (4): 351–356.
19. Mobamed R. Daba, C. van Kooten. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 6): 41–43.
20. Muller GA, Zeisberg M, Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 6): 76–77.
21. Remyzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induced proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 339–342.
22. Roy-Chaudhury P., Hillis G., McDonald S., Simpson J.G., Power D.A. Importance of the tubulointerstitium in human glomerulonephritis. Distribution of integrin chains beta 1, alpha 1 to 6 and alpha v. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 103–110.
23. Roy-Chaudhury P., Wu B., King G., Campbell M., Macleod A.M., Haites N.E., Simpson J.G., Power D.A. Adhesion molecule interactions in human glomerulonephritis: importance of the tubulointerstitium. *Kidney Int* 1996; 49 (1): 127–134.
24. Schreiner G.F. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 369–373.
25. Tesch G.H., Schwarting A., Rinosbata K., Lan H.Y., Pollins B.Y., Kelley V.R. Monocyte chemoattractant protein 1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury in nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 1999; 103 (1): 73–80.
26. Toshiki Moriyama, Noritaka Kawada, Katsuyuki Nagatoya, Masaru Horio, Enyu Imai, Masatsugu Hori. Oxidative stress in tubulointerstitial injury: therapeutic potential of antioxidants towards interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 6): 47–49.
27. Weinreich T., Landolt N., Bobby C., Wutrich R., Binswanger U. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates TGF β 1 synthesis by mouse renal proximal tubular cells. *Kidney Blood Press Res.* 1999; 22 (3): 99–105.
28. Welsh T.R., Beischel L.S., Frenzel M., Witte D. Regulated expression of complement factor β in the human kidney. *Kidney Int* 1996; 50 (2): 521–525.
29. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 6): 61–63.
30. Wolf G. Vasoactive factors and tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res.* 1999; 22 (1–2): 62–70.
31. Wolf G., Zammer G., Schroeder R., Stahl RAK. Transforming growth factor-beta mediates the angiotensin-II-induced stimulation of collagen type IV synthesis in cultured murine proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (2): 263–270.
32. Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. Protein overload cells to release vasoactive and inflammatory mediators. *Exp Nephrol* 1999; 7 (5–6): 420–428.