

ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Фомина О.И.¹, Чагина Е.А.¹, Федянина Л.Н.², Красников В.Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

² ФГАУ ВО «Дальневосточный государственный университет», г. Владивосток, Россия

Резюме. В XXI веке в связи с увеличением средней продолжительности жизни увеличилось число пациентов с хроническими заболеваниями. При этом сердечно-сосудистые заболевания до сих пор занимают одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности. К сожалению, при неэффективности консервативной терапии, пациентам сердечно-сосудистого профиля показаны инвазивные методы лечения. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения является одним из самых распространенных методов лечения. Открытые операции на сердце имеют ряд потенциальных осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде. Одним из часто встречающихся осложнений у пациентов кардиохирургического профиля является острое повреждение почек, которое приводит к резкому повышению продуктов азотистого обмена в сыворотке крови. Данный синдром встречается в 30% всех прооперированных случаев, а в 2% случаях требуется применение методов заместительной почечной терапии. Цель нашей работы – определить особенности реагирования факторов врожденного иммунитета на длительность искусственного кровообращения у пациентов после операций на открытом сердце. В наше исследование включены 100 пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в зависимости от его длительности. В результате, проанализировав данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ОПП 1-й и 2-й стадии (KDIGO) в

Адрес для переписки:

Фомина Олеся Игоревна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел.: 8 (423) 245-07-00.
E-mail: fomina.oi@mail.ru

Address for correspondence:

Fomina Olesya I.
Pacific State Medical University
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov ave., 2.
Phone: 7 (423) 245-07-00.
E-mail: fomina.oi@mail.ru

Образец цитирования:

О.И. Фомина, Е.А. Чагина, Л.Н. Федянина,
В.Е. Красников «Особенности реагирования факторов
врожденного иммунитета у пациентов с ишемической
болезнью сердца и острым повреждением почек
после операции реваскуляризации миокарда методом
аортокоронарного шунтирования в зависимости
от длительности искусственного кровообращения»
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 4. С. 541-548. doi: 10.46235/1028-7221-1189-IIR
© Фомина О.И. и соавт., 2022

For citation:

O.I. Fomina, E.A. Chagina, L.N. Fedyanina, V.E. Krasnikov
“Innate immune response in the patients with heart disease
and acute kidney injury after coronary artery bypass grafting,
depending on the duration of extracorporeal circulation”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 541-548.
doi: 10.46235/1028-7221-1189-IIR
DOI: 10.46235/1028-7221-1189-IIR

зависимости от длительности искусственного кровообращения, мы установили, что динамика соответствовала стандартной картине изменений после аортокоронарного шунтирования, где отмечалась гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов в группах, где продолжительность искусственного кровообращения была выше.

Ключевые слова: острое повреждение почек, аортокоронарное шунтирование, цитокины, врожденный иммунитет, ишемическая болезнь сердца

INNATE IMMUNE RESPONSE IN THE PATIENTS WITH HEART DISEASE AND ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING, DEPENDING ON THE DURATION OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Fomina O.I.^a, Chagina E.A.^a, Fedyanina L.N.^b, Krasnikov V.E.^a

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Incidence of chronic diseases is increased in the 21st century due to prolonged life expectancy. Cardiovascular disease is the most common disorder worldwide, complicated with high morbidity and mortality. Upon increased prevalence of this disease, cardiac surgery has become an essential strategy for patients that do not respond to medications and other therapeutic procedures. Some potential complications in cardiac surgery affect kidneys, lung, brain over the postoperative period. Acute kidney injury (AKI) is considered a serious complication of cardiac surgery characterized by rapid loss of kidney function leading to acute increase in the serum creatinine concentration. AKI occurs in up to 30% of patients after cardiac surgery and is observed in 2% of the cases with isolated coronary artery bypass grafting (CABG). There are literature data concerning the patients with coronary artery disease after CABG in the presence of evolving atherosclerosis. Development of inflammation and dysadaptation of innate immunity was established in this work. An imbalance in the cytokine system contributes to the progression of endothelial dysfunction and may promote development of renal injury after CABG. Hypercytokinemia in AKI patients suggests involvement of innate immunity factors in the development of acute inflammatory response. The purpose of this article was to assess the innate immune response in the patients subjected to CABG with different duration of extracorporeal circulation. In the present study, 100 patients underwent CABG, all of whom were in the on-pump group. General clinical, functional, biochemical, instrumental, immunological and statistical methods were used in the work. After analyzing the data on the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood serum of the patients with stage 1 and 2 AKI (KDIGO), depending on the duration of cardiopulmonary bypass surgery, we found that their dynamics corresponded to the standard pattern of changes after CABG groups and hyperproduction of pro- and anti-inflammatory cytokines in the groups with higher duration of cardiopulmonary bypass. The pathogenetic role of pro- and anti-inflammatory mediators remains unclear. We support the view that the clinical prognosis after cardiopulmonary bypass depends on the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Keywords: acute kidney injury, coronary bypass, cytokines, innate immunity, cardiac ischemia

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) — это синдром, который характеризуется резкой дисфункцией органа с повышением уровня сывороточного креатинина и снижением темпа диуреза [1]. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), синдром ОПП встречается

более чем в 30% всех прооперированных случаев, при этом более чем в 2% случаях требуется применение экстракорпоральных методов очистки крови — заместительной почечной терапии (ЗПТ) [12]. ОПП, развившийся после АКШ, сопряжен с неблагоприятным прогнозом в раннем послеоперационном периоде, с ухудшением прогноза и качества жизни после выписки из стационара, а также высокой летальностью [5].

Применение ИК во время операций на открытом сердце является фактором риска развития ОПП, поскольку его использование ассоциировано с развитием воспалительной реакции, почечной гипоперфузией, гипотермией, гемодилюцией, а также с отсутствием пульсирующего кровотока [14]. В настоящее время остается открытым вопрос, может ли техника проведения ИК улучшить результаты АКШ. Однако факт проведения коронарного шунтирования в условиях ИК, нежели способом «на работающем сердце» (“off pump”), достоверно увеличивает риски развития ранних послеоперационных осложнений, в том числе почечных, легочных, церебральных, но при этом не увеличивает процент смертности [15].

Изучая физиологические и патофизиологические особенности развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у кардиохирургических пациентов, в частности ОПП, острое повреждение легких (ОПЛ), шок, нельзя не упомянуть синдром системного воспалительного ответа (ССВО или SIRS), который является неспецифическим генерализованным воспалительным ответом организма на травм [7]. Факторы, которые могут влиять на частоту, тяжесть и клинический исход, усугубляющие течение периоперационного периода, у данной категории пациентов, не достаточно изучены в настоящее время. Однако с патофизиологической точки зрения – ССВО является результатом запуска воспалительного цитокинового каскада, активации системы комплемента, привлечение с инфильтрацией лейкоцитами, выделяющих вазоактивные вещества [6]. К неспецифическим активаторам воспалительной реакции также относится интраоперационная кровопотеря, переливание крови. Но в литературе встречаются данные, где обсуждается вопросы об «иммунном воспалении», о влиянии про- и противовоспалительных факторов на клиническую картину и течение SIRS, при этом баланс, уровень и характер продукции этих цитокинов после ИК может способствовать различной степени выраженности воспалительной реакции, а также определять клиническое течение после операций на открытом сердце. Наиболее значимыми механизмами SIRS традиционно принято считать «контактную активацию» иммунной системы при взаимодействии крови с поверхностью аппарата искусственного кровообращения, а восстановление перфузии после снятия зажима с аорты напрямую связано с активацией ключевых показателей воспалительной реакции [8]. Генерализованная иммунносупрессия, индуцированная SIRS, играет значимую роль в развитии инфекционных осложнений в послеоперационном

периоде. Однако провоспалительное состояние, SIRS могут являться лишь одним из аспектов многогранной реакции организма. Обратная реакция – синдром компенсаторной противовоспалительной реакции (CARS). В совокупности SIRS и CARS представляют попытку организма восстановить гомеостаз, при этом клинически могут проявляться как провоспалительными, противовоспалительными, так и смешанными реакциями [7]. В литературе остается недостаточно исследований посвященных изучению динамики маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов после АКШ, перенесших операцию в условиях ИК, в зависимости от длительности экстракорпорального кровообращения и развития мультиорганных поражений, в частности ОПП [2]. Таким образом, целью данного исследования было изучить динамику факторов врожденного иммунитета у пациентов с ОПП после реваскуляризации миокарда методом АКШ, выполненную в условиях искусственного кровообращения, в зависимости от времени ИК.

Материалы и методы

В наше исследование включены 100 пациентов с ИБС до операции АКШ и в динамике после вмешательства с осложненным и гладким течением послеоперационного периода. К критериям включения относились пациенты с ИБС обоего пола в возрасте 45-74 лет и с подтвержденным по клинико-лабораторным данным острым повреждением почек. К критериям исключения относили пациентов с ИБС и ХБП С4-5 обоего пола или с терминальной почечной недостаточностью, проходящие программный гемодиализ, и проведением заместительной почечной терапии после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования. Клинические и лабораторные данные пациентов кардиохирургического профиля после АКШ получены на базе Медицинский центр ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» за период с 2016 по 2020 годы. Исследование иммунологических показателей проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории патофизиологии кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все клинические и лабораторные исследования с участием пациентов были выполнены после получения положительного решения и соответствовали основным этическим требованиям

Междисциплинарного комитета по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 4, от 26.12.2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании. Пациенты были ретроспективно распределены на группы в зависимости от течения раннего послеоперационного периода после АКШ, в зависимости от стадии ОПП (согласно критериям KDIGO) и в зависимости от длительности ИК (менее 90 минут (1) и более 90 минут (2)). Операции на сердце проводились в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. ИК проводили аппаратом Stockert, с использованием мембранных оксигенаторов Terumo CAPiox FX. Всем пациентам выполняли операции реваскуляризации миокарда методом АКШ с использованием антеградной кровяной кардиopleгии. ИК осуществлялось в условиях нормотермии (ректальная температура 35-37 °С). Отключение от аппарата ИК осуществляли после восстановления адекватного самостоятельного кровообращения. После окончания операции пациенты были переведены в отделение ОАРИТ на ИВЛ, экстубация трахеи, а перевод на самостоятельную вентиляцию легких (СВЛ) в плановом порядке проводился в течение 8 ± 2 часов. Всем пациентам после АКШ был выполнен клиническо-лабораторный минимум, контроль КЩС, тромбоэластография, Риссо-мониторинг, ЭКГ, Эхо КГ в динамике. Среднее нахождение пациентов в условиях ОАРИТ, включенных в исследование, составляло $2,1 \pm 0,7$ суток. Забор материала проводился: перед операцией, на 1-е сутки, 2-е сутки, на 7-е сутки после оперативного вмешательства. У здоровых добровольцев — однократно. Определение уровней цитокинов в сыворотке крови IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , TGF- β 1 производился методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА с использованием реактивов R&D Diagnostic Inc (США). Для анализа были использованы непараметрические методы статистической обработки.

Результаты и обсуждение

Цитокины представляют из себя растворимые белки и полипептиды, продуцируются большим количеством различных клеток, включая активированные моноциты, лимфоциты и макрофаги и эндотелиальные клетки. Некоторые цитокины могут оказывать как про-, так и противовоспалительный эффект. Они необходимы для поддержания как иммунного, физиологического гомеостаза и в норме подлежат жесткому гомеостатическому контролю, вырабатываются в ответ на различные физиологические и патологические стимулы.

Проанализировав данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ОПП 1-й и 2-й стадии (KDIGO) в зависимости от длительности искусственного кровообращения, мы установили, что динамика соответствовала стандартной картине изменений после АКШ (табл. 1, 2). При оценке уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-8 в сыворотке крови у пациентов в группах Ia и Ib, не определено достоверной разницы в зависимости от продолжительности ИК ($p > 0,05$) (табл. 1). Но задокументированы изменения сывороточного содержания TNF α у пациентов группы с ОПП 1-й и 2-й стадии и группы с гладким течением на 1-е и 2-е сутки после АКШ, при этом его уровень был выше, где время ИК превышало 90 минут ($p < 0,05$).

Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в стимуляции воспалительного процесса, при этом высокие концентрации в сыворотке крови таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6 определяют неблагоприятный исход у пациентов в критическом состоянии [9]. Воспалительный ответ на ИК характеризуется состоянием распространенной эндотелиальной активацией и эндотелиальной дисфункцией. Медиаторы воспаления, IL-1 β и TNF α , связываются с специфическими рецепторами на эндотелии, инициируя различные пути передачи сигнала, активируя NF- κ B [3]. Активированные эндотелиальные клетки играют ключевую роль в регуляции воспалительной и коагуляционной систем, экспрессируя белки, играющие центральную роль в активации воспаления. Воспалительная реакция лежит в основе развития сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов после АКШ в условиях ИК [4]. Нестабильность гемодинамики во время операции может быть результатом гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-6) [11]. В литературе описаны данные о вовлеченности IL-1 β , IL-6, TNF α в резистентность кардиомиоцитов к адренергической стимуляции после ИК [13]. TNF α является мощным провоспалительным цитокином, продуцируемым моноцитами и макрофагами, а также В-, Т-клетками и фибробластами. Миокард, подвергнутый синдрому ишемии-реперфузии во время АКШ является основным источником продукции этого цитокина, особенно при дисфункции левого желудочка. Системный выброс TNF α ограничен во время пережатия аорты, но становится более выраженным после снятия зажима с аорты, а пиковые концентрации достигают своих значений в первые 24-48 часов [10].

При изучении особенностей содержания про- и противовоспалительных цитокинов мы установили,

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДО И ПОСЛЕ АКШ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONTENT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WITH DIFFERENT COURSE BEFORE AND AFTER CABG, DEPENDING ON THE TIME OF CARDIOPULMONARY BYPASS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели, пг/мл Parameters, pg/mL	Пациенты с ИБС и ОПП после АКШ I группа Group I – CABG and AKI n = 53				Пациенты с ИБС без ОПП после АКШ II группа Group II – CABG and AKI n = 47	
	Пациенты с ИБС и ОПП 1-й стадии (KDIGO) Ia группа Group Ia – CABG and AKI 1 stage n = 30		Пациенты с ИБС и ОПП 2-й стадии (KDIGO) Ib группа Group Ib – CABG and AKI 2 stage n = 23			
	ИК < 90 мин Cardiopulmonary bypass < 90 min n = 22 (1)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary bypass > 90 min n = 8 (2)	ИК < 90 мин Cardiopulmonary bypass < 90 min n = 18 (3)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary bypass > 90 min n = 5 (4)	ИК < 90 мин Cardiopulmonary bypass < 90 min n = 39 (5)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary bypass > 90 min n = 8 (6)
IL-1β до операции IL-1β before surgery	1,76 (1,09-2,93)	1,65 (0,97-2,95)	1,2 (1,12-3,23)	1,1 (0,85-2,64)	1,43 (0,68-3,10)	1,66 (0,65-2,73)
1-е сутки 1 st after surgery	2,13 (0,95-3,20)	1,86 (1,27-2,96) [§]	2,11 (1,63-2,95) ^{§§}	1,98 (1,38-3,85)	1,67 (0,84-2,80)	1,81 (1,10-3,13)
2-е сутки 2 nd after surgery	1,55 (0,88-2,18)	1,76 (1,54-2,27)	1,72 (1,29-2,63)	1,54 (1,06-2,30)	1,17 (0,83-1,83)	1,25 (1,12-2,62)
7-е сутки 7 th after surgery	2,14 (1,99-2,42) ⁷	1,94 (1,39-2,16) [§]	1,44 (1,17-1,83) ^{§§ 7}	1,22 (0,74-1,55)	2,18 (1,24-2,54) ⁷	2,31 (1,43-3,01)
TNFα до операции TNFα before surgery	19,76 (15,31-35,50)	20,07 (17,48-43,08) [§]	25,02 (13,11-38,37) ^{§§}	21,07 (12,78-41,59)	11,13 (8,47-18,43)	10,48 (7,49-20,15)
1-е сутки 1 st after surgery	32,17 (21,85-51,43) [§]	43,1 (17,04-45,23) [§]	38,35 (20,04-46,54) ^{§§}	49,74 (31,42-57,21)	32,51 (24,63-39,23) [§]	34,58 (21,37-45,79)
2-е сутки 2 nd after surgery	17,45 (13,40-26,43) [§]	18,49 (13,58-31,43) [§]	14,75 (12,58-20,53) ^{§§}	21,52 (15,73-28,40)	10,12 (4,35-9,25) [§]	9,01 (7,1-13,9)
7-е сутки 7 th after surgery	31,3 (16,48-63,28) ⁷	41,42 (16,51-57,38) [§]	51,5 (21,38-74,12) ^{§§ 7}	55,43 (35,47-70,12)	15,37 (8,36-31,38) ⁷	14,89 (11,2-27,87)
IL-6 до операции IL-6 before surgery	1,76 (1,10-5,65)	1,81 (0,98-6,02)	1,67 (1,03-4,25)	1,73 (2,10-3,99)	3,2 (1,25-5,78)	2,88 (0,95-6,28)
1-е сутки 1 st after surgery	30,46 (16,07-85,39) [§]	28,48 (15,79-91,10)	34,76 (10,30-73,48) ^{§§}	41,39 (19,30-88,39)	36,28 (23,74-75,29)	44,72 (26,84-85,18)
2-е сутки 2 nd after surgery	5,89 (3,32-17,58)	7 (4,31-16,37) [§]	8,38 (4,28-18,49) ^{§§}	7,21 (7,39-17,83)	7,29 (5,11-15,39)	8,34 (3,91-13,82)

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатели, пг/мл Parameters, pg/mL	Пациенты с ИБС и ОПП после АКШ I группа Group I – CABG and AKI n = 53				Пациенты с ИБС без ОПП после АКШ II группа Group II – CABG and AKI n = 47	
	Пациенты с ИБС и ОПП 1-й стадии (KDIGO) Ia группа Group Ia – CABG and AKI 1 stage n = 30		Пациенты с ИБС и ОПП 2-й стадии (KDIGO) Ib группа Group Ib – CABG and AKI 2 stage n = 23			
	ИК < 90 мин Cardiopulmonary bypass < 90 min n = 22 (1)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary bypass > 90 min n = 8 (2)	ИК < 90 мин Cardiopulmonary bypass < 90 min n = 18 (3)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary bypass > 90 min n = 5 (4)	ИК < 90 мин Cardiopulmonary bypass < 90 min n = 39 (5)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary bypass > 90 min n = 8 (6)
7е сутки 7 th after surgery	5,9 (3,74-13,97) ⁷	3,9 (1,93-13,02)	2,25 (1,74-10,45) ⁷	2,95 (1,59-14,90)	2,85 (1,50-10,74)	4,25 (2,05-10,90)
IL-8 до операции IL-8 before surgery	6,37 (4,38-10,11) [§]	5,28 (3,99-9,10)	4,57 (2,48-9,06) ^{§§}	3,97 (2,49-8,94)	5,38 (2,15-15,89)	8,02 (3,28-12,96)
1-е сутки 1 st after surgery	11,84 (6,99-21,73) [§]	13,89 (8,28-23,03)	12,9 (6,58-25,38) ^{§§}	10,49 (7,49-26,90)	15,29 (10,39-31,49)	13,28 (9,21-27,22)
2-е сутки 2 nd after surgery	6,83 (4,93-12,39)	7,29 (5,29-11,37)	7,37 (5,31-12,48)	8,9 (6,79-14,39)	5,12 (2,69-12,37)	4,45 (3,5-11,74)
7-е сутки 7 th after surgery	9,29 (5,01-17,49) ⁷	11,38 (6,1-18,7)	9,37 (5,28-17,29) ⁷	7,17 (4,25-15,04)	13,38 (4,79-19,02) ⁷	14,39 (5,52-18,10)

Примечание. Статистическая достоверность различий показателей между Ia и II группами: [§] – $p < 0,05$; Ib и II группами: ^{§§} – $p < 0,05$. Статистическая достоверность различий показателей в каждой исследуемой подгруппе 1 и 2; 3 и 4: [§] – $p < 0,05$. Статистическая достоверность различий показателей в динамике: ⁷ (1-7-е сутки) $p < 0,05$.

Note. The statistical significance of the differences $p < 0.05$ in the dynamics in the groups Ia and II: [§], $p < 0.05$; Ib and II: ^{§§}, $p < 0.05$. The statistical significance of the differences $p < 0.05$ in the dynamics in the groups 1 and 2; 3 and 4: [§], $p < 0.05$. The statistical significance of the differences $p < 0.05$ in the dynamics in the groups: ⁷ (1-7).

что уровень IL-10 в сыворотке крови также был более высоким в подгруппах с ОПП 1-й и 2-й стадии, а также в подгруппе с гладким течением, где ИК было более 90 минут на 1-е и 2-е сутки после реваскуляризации миокарда ($p < 0,05$) (табл. 2). Значимых изменений в содержании в сыворотке крови в группах Ia и Ib в зависимости от продолжительности искусственного кровообращения не было определено ($p > 0,05$) (табл. 2). Провоспалительный ответ на операционный стресс уравновешивался противовоспалительным цитокиновым ответом. IL-10 является ключевым противовоспалительным цитокином является IL-10, он служит мощным ингибитором продукции IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α [10].

Заключение

В группе с ОПП 2-й стадии (KDIGO) регистрировалось более высокое содержание IL-10 до операции и на 1-е сутки ($p < 0,05$) и высокая концентрация TNF α на протяжении всей динамики ($p < 0,05$). Установлена сопряженность между более высоким уровнем TNF α , IL-10 в группах с ОПП 1-й и 2-й стадии по KDIGO и длительностью ИК свыше 90 минут и риском более тяжелого течения послеоперационного течения на 1-е, 2-е, 7-е сутки ($p < 0,05$).

Патогенетическая роль противовоспалительных медиаторов остается не доказанной. Мы поддерживаем мнение, что клинический прогноз после искусственного кровообращения зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДО И ПОСЛЕ АКШ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CONTENT OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WITH DIFFERENT COURSE BEFORE AND AFTER CABG, DEPENDING ON THE TIME OF CARDIOPULMONARY BYPASS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели, пг/мл Parameters, pg/mL	Пациенты с ИБС и ОПП после АКШ I группа Group I – CABG and AKI n = 53				Пациенты с ИБС без ОПП после АКШ II группа Group II – CABG and AKI n = 47	
	Пациенты с ИБС и ОПП 1-й стадии (KDIGO) Ia группа Group Ia – CABG and AKI 1 stage n = 30		Пациенты с ИБС и ОПП 2-й стадии (KDIGO) Ib группа Group Ib – CABG and AKI 2 stage n = 23		ИК < 90 мин Cardiopulmonary by- pass < 90 min n = 39 (5)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary by- pass > 90 min n = 8 (6)
	ИК < 90 мин Cardiopulmonary by- pass < 90 min n = 22 (1)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary by- pass > 90 min n = 8 (2)	ИК < 90 мин Cardiopulmonary by- pass < 90 min n = 18 (3)	ИК > 90 мин Cardiopulmonary by- pass > 90 min n = 5 (4)		
IL-10 до операции IL-10 before surgery	7,36 (1,99-10,11) [§]	7,15 (2,48-11,30)	9,28 (5,01-10,72) ^{§§}	8,42 (4,27-11,59)	4,26 (1,50-11,34)	3,79 (2,77-10,04)
1-е сутки 1st after surgery	378,21 (281,28- 527,79) ^{§&}	469,14 (301,52- 620,24)	402,5 (299,52- 581,38) ^{§§&}	490,26 (375,29- 720,43)	304,79 (200,34- 529,49) ^{&}	451,82 (361,90- 603,73)
2-е сутки 2nd after surgery	20,28 (15,21-25,35) ^{&}	29,48 (17,31-31,72) [§]	26,52 (19,35-55,28) ^{§§&}	36,02 (35,76-66,52)	22,39 (13,40-30,39)	20,79 (13,45-27,49)
7-е сутки 7th after surgery	9,36 (6,03-21,30) ^{§7}	12,95 (7,92-30,01)	9,23 (5,97-22,34) ^{§§7}	9,36 (6,90-25,45)	3,39 (2,36-12,54) ⁷	3,29 (1,94-11,39)
TGF-β1 до операции TGF-β1 before surgery	25,28 (14,29-30,18) [§]	19,49 (10,35-28,48)	22,71 (17,06-37,38) ^{§§}	25,31 (15,36-36,28)	21,59 (10,47-30,41)	19,73 (8,05-29,49)
1-е сутки 1st after surgery	16,49 (13,31-32,29) [§]	15,81 (10,49-24,79)	17,59 (15,29-30,20) ^{§§}	19,63 (11,27-28,37)	29,37 (10,95-35,10)	32,48 (13,7-37,5)
2-е сутки 2nd after surgery	19,37 (13,38-37,29)	12,24 (10,28-32,9)	19,24 (11,39-30,49)	22,08 (10,25-31,46)	19,73 (7,38-31,48)	7,38 (3,48-31,38)
7-е сутки 7th after surgery	34,37 (23,31-39,60) ⁷	30,95 (28,75-43,09)	29,38 (23,34-44,79) ⁷	31,38 (25,38-43,36)	37,48 (25,49-47,29) ⁷	34,53 (25,39-48,70)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Благодарности

Авторы выражают признательность ректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Шуматову Валентину Борисовичу, проректору по медицинским вопросам ФГАОУ ВО ДВФУ Пак Олегу

Игоревичу, руководителю кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Маркеловой Елене Владимировне, а также благодарность всем пациентам, принявшим участие в исследовании.

Список литературы / References

1. Filardo G., Hamman B.L., Graca B. Efficacy and effectiveness of on-versus off-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of mortality and survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, Vol. 155, no. 1, pp. 172-179.
2. Gu Y.J., Mariani M.A., Oeveren W., Grandjean J.G., Boonstra P.W. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998, Vol. 65, no. 2, pp. 420-444.
3. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: physiology, pathophysiology, and clinical application. *Blood Purif.*, 2020, Vol. 49, no. 1-2, pp. 143-150.
4. Journois D., Israel-Biet D., Pouard P., Rolland B., Silvester W., Vouhe P., Safran D. High volume, zero balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology*, 1996, Vol. 85, no. 5, pp. 965-976.
5. Kellum J.A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care.*, 2013, Vol. 17, no. 1, 204. doi: 10.1186/cc11454.
6. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002, Vol. 97, no. 1, pp. 215-252.
7. Lannemyr L., Bragadottir G., Krumbholz V. Effects of cardiopulmonary bypass on renal perfusion, filtration, and oxygenation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2017, Vol. 126, no. 2, pp. 205-213.
8. Massoudy P., Zahler S., Tassani P., Becker B.F., Richter J.A., Pfaunder M., Lange R., Meisner H. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000, Vol. 17, no. 16, pp. 729-736.
9. Meduri G.U., Headley S., Kohler G., Stentz F. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest*, 1995, Vol. 107, no. 4, pp. 1062-1073.
10. Oddis C.V., Finkel M.S. Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, Vol. 320, no. 2-3, pp. 167-174.
11. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet*, 2019, Vol. 394, no. 10212, pp. 1949-1964.
12. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, Vol. 1, no. 1, pp. 19-32.
13. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.*, 1998, Vol. 87, no. 2, pp. 266-271.
14. Wang X., Zhu Y., Chen W. The impact of mild renal dysfunction on isolated cardiopulmonary coronary artery bypass grafting: a retrospective propensity score matching analysis. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2019, Vol. 14, no. 1, 191. doi: 10.1186/s13019-019-0998-4.
15. Zakkar M., Angelini G.D. Preoperative renal impairment and off-pump coronary artery bypass grafting: the jury is still out. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, Vol. 156, no. 3, pp. 974-985.

Авторы:

Фомина О.И. — врач — анестезиолог-реаниматолог ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Чагина Е.А. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Федянина Л.Н. — д.м.н., профессор, профессор департамента фундаментальной медицины Школы биомедицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный государственный университет», г. Владивосток, Россия

Красников В.Е. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Authors:

Fomina O.I., Anesthesiologist-Resuscitator, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Chagina E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Fedyanina L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Fundamental Medicine School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Krasnikov V.E., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 15.07.2022

Отправлена на доработку 27.07.2022

Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022

Revision received 27.07.2022

Accepted 28.07.2022