

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Маркелова Е.В., Фомина О.И., Арсенина В.Ю.

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

Резюме. Проблема острого повреждения почки (ОПП) после кардиохирургических вмешательств остается нерешенной, несмотря на высокий уровень развития хирургической техники, защиты органов и тканей в условиях искусственного кровообращения. Частого развития осложнения по данным разных авторов достигает до 42%, а необходимость проведения методов заместительной почечной терапии до 1-8%. Основной причиной развития ОПП с исходом в острую почечную недостаточность (ОПН) принято считать синдром системного воспалительного ответа и активацию системы свертывания крови. Выброс большого количества цитокинов ассоциируется с субклиническим повреждением почек, в первую очередь с блокированием фильтрации в почечных клубочках. Определение концентрации в крови маркеров воспаления, которые могли бы отражать активность воспалительного процесса, важно для прогнозирования и выбора метода лечения, а также для выявления предикторов тяжелого течения с возможностью начала ранней ЗПТ после госпитализации. Цель исследования – оценка диагностического и прогностического значения показателей врожденного иммунитета – интерлейкинов (IL) 6, 8, 10, 17 и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ростовых факторов TGF- β 1 у пациентов с острым повреждением почек до и после АКШ.

Была исследована сыворотка крови 120 пациентов обоего пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после АКШ, разделенных на 3 группы: с ОПП (I гр.), с ОПП и фоновым заболеванием сахарным диабетом 2 типа (II гр.), ОПП (III гр.), группа практически здоровых добровольцев сопоставимых по полу и возрасту (IV гр.).

Зарегистрировано увеличение концентрации цитокинов IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF α , TGF- β 1 во всех группах после операции на первые и вторые сутки у пациентов с острым повреждением почки. Более подробно изучен вопрос иммунных нарушений у пациентов кардиохирургического профиля с острым повреждением почки, планируемых на операцию аортокоронарное шунтирование.

Ключевые слова: острое повреждение почки, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, цитокины, биомаркеры

Адрес для переписки:

Маркелова Елена Владимировна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
Тел.: 8 (914) 707-85-59
E-mail: markev2010@mail.ru

Address for correspondence:

Markelova Elena V.
Pacific State Medical University
Phone: 7 (914) 707-85-59
E-mail: markev2010@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Маркелова, О.И. Фомина, В.Ю. Арсенина
«Динамика показателей врожденного иммунитета при
остром повреждении почек после аортокоронарного
шунтирования» // Российский иммунологический
журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 515-522.
doi: 10.46235/1028-7221-460-DOI
© Маркелова Е.В. и соавт., 2020

For citation:

E.V. Markelova, O.I. Fomina, V.Yu. Arsenina “Dynamics
of innate immunity parameters in acute kidney injury
after coronary artery bypass grafting”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020,
Vol. 23, no. 4, pp. 515-522.
doi: 10.46235/1028-7221-460-DOI
DOI: 10.46235/1028-7221-460-DOI

DYNAMICS OF INNATE IMMUNITY PARAMETERS IN ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Markelova E.V., Fomina O.I., Arsenina V.Yu.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Acute kidney injury (AKI) developing after cardiac surgery remains unsolved issue despite the high level of surgical techniques as well as organ and tissue protection during artificial blood circulation. Various publications demonstrate that complications emerge in as many as 42% cases, whereas renal replacement therapy is required in up to 1-8% cases. Systemic inflammatory response syndrome and activation of the blood coagulation system largely underlie developing AKI finally resulting in acute renal failure. Release of large amounts of cytokines is associated with subclinical renal damage, primarily with blocking renal glomerular filtration. Measuring concentration of serum inflammatory markers that could reflect activity of inflammatory events is crucial for predicting and selecting treatment methods as well as for identifying predictors of severe course with opportunity of early onset renal replacement therapy after hospitalization. Objective of our study was to assess diagnostic and prognostic value of innate immunity parameters such as interleukin (IL) 6, 8, 10, 17, tumor necrosis factor alpha (TNF α), growth factor TGF- β 1 in patients with acute kidney injury before and after CABG. Blood serum samples collected from 120 patients (males and females) with ischemic heart disease (IHD) were examined before and after CABG. It was found that patients with acute kidney injury had elevated serum level of cytokines IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF α , and TGF- β 1 in all groups on day 1 and day 2 after surgery. Hence, we provided the data on more detailed investigation of immune alterations in cardiosurgical patients with AKI prepared for planned CABG.

Keywords: acute kidney injury, coronary bypass, cardiac, cytokines, biomarkers

Острое почечное повреждение (ОПП) является одним из частых осложнений у пациентов перенесших кардиохирургические вмешательства. Ежегодно по всему миру проводится более 2 миллионов операций на открытом сердце с применением искусственного кровообращения. Доля случаев ОПП, связанных с проведенными сердечно-сосудистыми операциями, варьируется от 5 до 42%, и эти осложнения стоят на 2-м месте после сепсиса и так же сопряжены с высокой летальностью, длительным пребыванием в отделении реанимации, с увеличением стоимости лечения за счет применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) в 1-5% случаев [4].

Авторы, освещая проблему острого повреждения почек различного генеза, не пришли к единому мнению об особенностях развития иммунных нарушений при данной патологии. Основными факторами развития ренального повреждения являются: снижение перфузии, нейрогуморальная активация, оксидативный стресс, нефротоксины, механические факторы, которые могут индуцировать в организме пациента каскад защитно-приспособительных реакций [7]. Послед-

ние годы большое внимание уделяется поиску так называемых биомаркеров острого почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза. Ранее открытые биомаркеры: NGAL, Cystatine C достаточно информативны в раннем послеоперационном периоде, но, учитывая высокую стоимость, рутинно не применяются в практике [8, 10]. Определение концентрации в сыворотке крови маркеров воспаления, которые могли бы отражать активность воспалительного процесса, важно для прогнозирования и коррекции метода лечения, а также для выявления предикторов тяжелого течения с возможностью начала ранней ЗПТ после госпитализации. Однако до сих пор нет единого мнения о направленности, степени изменений про- и противовоспалительных цитокинов на системном уровне у пациентов с ишемической болезнью сердца с ОПП до и после

операций на сердце, их прогностической ценности, и проблема все еще остается дискуссионной.

Поэтому **целью исследования** было выявление иммунологических предикторов развития и неблагоприятного прогноза острого повреждения почек у пациентов с ишемической болезнью, перенесших операцию аортокоронарное шунтирование.

Материалы и методы

Обследованы пациенты (n = 120) в возрасте от 44 до 75 лет обоего пола с ишемической болезнью сердца, которым проведена операция аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения на базе университетской клиники Дальневосточного федерального университета г. Владивостока. Группу контроля составили практически здоровые люди (n = 30), сопоставимые по возрасту и полу. Критериями включения в исследования считали:

– пациентов с ишемической болезнью сердца 44-75 лет обоего пола (n = 40) до и после операции аортокоронарное шунтирование с осложнениями раннего послеоперационного периода, связанными с острым повреждением почек (I группа);

– пациентов с ишемической болезнью сердца 44-75 лет обоего пола с сопутствующей патологией (сахарный диабет) (n = 40) до и после операции аортокоронарное шунтирование с осложнениями раннего послеоперационного периода, связанными с острым повреждением почек (II группа);

– пациентов с ишемической болезнью сердца 44-75 лет обоего пола (n = 40) до и после операции аортокоронарное шунтирование без патологии послеоперационного периода (III группа);

– группа практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (n = 30).

Определение уровня интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-17) и фактора некроза опухоли альфа – TNF α и трансформирующих факторов роста TGF- β 1, а также маркеров острого повреждения почки NGAL и Cystatine C проведено в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R & D Systems (США). Протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета Минздрава России в соответствии с Декларацией Хельсинкской этики, принятой Всемирной медицинской ассоциацией, в этических принципах медицинских исследований с участием людей и «Принципами надлежащей клинической практики в Российской Федерации». Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов до включения в исследование (протокол № 4 от 26.12.2016). У пациентов основных групп производился четырехкратный забор материала: перед операцией, на 1-е, 2-е и 7-е сутки после операции. Они ретроспективно были распределены на три группы в зависимости от клинического состояния после АКШ; у людей контрольной группы – однократный забор крови. Клинические интраоперационные данные: сред-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ КРЕАТИНИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ И БИОМАРКЕРОВ ОПП У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ АКШ

TABLE 1. CREATININE AND AKI MARKERS IN THE SERUM OF PATIENTS WITH IH D AFTER CABG

Биомаркер Biomarker	Группа контроля Control group (n = 30)	Группа с ОПП Group with acute kidney injury (n = 80)		Группа без почечных осложнений Group without renal complications (n = 40)	
		До операции Before the operation	Первые сутки First day	До операции Before the operation	Первые сутки First day
NGAL, нг/мл NGAL, ng/ml	52,42 (37,79-60,27)	16,36 (11,33-28,55)	53,62 (37,86-76,59)	21,41 (15,97-38,63)	32,71 (23,45-48,51)
Cystatin C, нг/мл Cystatin C, ng/ml	561,42 (489,10-610,95)	706,61 (482,84-789,27)	732,92 (694,94-906,43)	1067,36 (894,33-1362,69)	764,21 (577,29-962,39)
Креатинин, мкмоль/л Creatininy, mcmol/l	66,4 (50,3-79,8)	72,8 (60,4-80,1)	105,3 (90,1-120,7)	70,9 (59,7-79,3)	78,4 (84,5-90,4)

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ АКШ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), пг/мл

TABLE 2. CYTOKINE AND GROWTH FACTORS CONTENT IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH IHD AFTER CABG, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), pg/ml

Биомаркер	Пациенты с ИБС после АКШ, разделенные на группы в зависимости от клинического течения Patients with IHD after CABG depending on etiology															
	Группа контроля IV control group (n = 30)				Группа с ОПП I group with AKI (n = 40)				Группа с ОПП и СД 2 типа II group with AKI and DM type 2 (n = 40)				Группа без ОПП III group without AKI (n = 40)			
	До операции Before the operation	1-й день 1 st day	2-й день 2 nd day	7-й день 7 th day	До операции Before the operation	1-й день 1 st day	2-й день 2 nd day	7-й день 7 th day	До операции Before the operation	1-й день 1 st day	2-й день 2 nd day	7-й день 7 th day	До операции Before the operation	1-й день 1 st day	2-й день 2 nd day	7-й день 7 th day
IL-6	3,03 (2,95-13,3)	2,66 (2,63-2,74)***	23,02 (20,67-34,07)*	34,8 (24,72-46,11)*	9,94 (5,41-16,68)*	4,2 (3,1-6,4)***	32,9 (21,80-44,32)*	32 (20,44-43,10)*	7,53 (4,21-10,55)*	2 (1,67-2,20)***	22,43 (10,24-43,55)*	21,46 (13,21-32,71)*	5,11 (3,14-9,52)***			
IL-8	19,47 (8,41-29,32)	6,1 (5,78-11,98)**	48,4 (35,36-128,23)*	14,8 (10,87-15,42)**	16,1 (14,35-19,60)***	16,1 (14,35-19,60)***	46,8 (43,3-48,9)*	12,3 (10,27-13,40)**	14,64 (13,38-15,40)***	5,15 (4,56-5,50)**	23,51 (17,96-46,08)**	7,3 (6,95-9,30)*	4,8 (2,50-5,02)**			
IL-10	18,5 (7,12-36,69)	5,8 (5,61-5,98)***	407,015 (346,22-431,21)*	9,93 (7,91-20,44)***	8,4 (7,40-16,58)***	13,14 (12,61-13,67)**	421,57 (354,64-517,04)*	34,17 (28,61-51,05)*	11,575 (10,37-13,62)***	5,26 (5,24-6,33)***	90,63 (69,12-402,50)*	13,66 (11,21-18,44)***	13,78 (13,01-15,01)***			
IL-17	5,57 (1,89-9,45)	4,095 (4,03-4,15)***	4,3 (4,04-4,60)***	4,17 (3,54-4,21)***	3,99 (3,92-4,05)**	3,065 (3,0375-3,09)***	3,33 (3,10-3,41)***	3,61 (2,98-4,19)***	3,29 (3,01-3,57)**	4,07 (3,92-5,24)***	3,93 (3,9-5,1)***	3,79 (3,32-5,37)***	4,21 (3,74-5,34)***			
TGF-β1	19,02 (17,50-23,54)	15,41 (13,44-17,32)***	19,99 (15,30-23,01)***	21 (18,15-21,80)***	18,9 (15,2-19,0)***	10,01 (9,40-12,89)***	14,9 (13-20)***	10,56 (9,5-12,0)***	9,49 (9,01-12,10)***	7,81 (6,02-9,01)***	11 (10,51-11,00)***	7,94 (6,43-8,41)***	6,59 (6,54-7,92)***			
TNFα	2,8 (0,8-10,9)	2,17 (1,88-2,19)***	4,95 (3,96-5,94)***	1,87 (1,71-2,07)***	2,3 (2,06-2,54)***	8,635 (6,75-10,51)*	9,12 (5,75-7,30)*	8,73 (1,71-10,40)***	6,07 (3,335-10,600)*	1,19 (1,06-1,93)***	4,34 (4,12-5,02)***	0,76 (0,65-0,99)***	0,87 (0,65-0,95)**			

Примечание. * p < 0,001 – в сравнении с контрольной группой; ** p < 0,01 – в сравнении с контрольной группой; *** p < 0,05 – в сравнении с контрольной группой.

Note. * p < 0.001, in comparison with the control group; ** p < 0.01, in comparison with the control group; *** p < 0.05, in comparison with the control group.

нее время пережатия аорты составило 94 ± 18 мин, среднее время искусственного кровообращения (ИК) 85 ± 29 мин, среднее время искусственного кровообращения после снятия зажима аорты 52 ± 18 мин. Клинические послеоперационные данные: средняя продолжительность инотропной/вазопрессорной поддержки в ОРИТ составила 10 ± 8 часов; средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 50 ± 18 часа; случаев внутригоспитальной летальности не было. Лабораторные данные: определение креатинина и маркеров острого повреждения почек NGAL и Cystatine C представлены в таблице 1. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по методу Манна–Уитни–Вилкоксона. При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий частот отклонялась. Определение связей между признаками, их направленности, степени выраженности проводилось методами оценки ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Проведенное нами исследование позволило выявить, что концентрация $\text{TNF}\alpha$ в группе II с ренальными осложнениями до оперативного вмешательства значительно превышала аналогичную в группе IV, $p < 0,001$. На первые сутки концентрация $\text{TNF}\alpha$ в сыворотке пациентов с осложнениями вырастала и была достоверно выше по сравнению с уровнем до проведения вмешательства: в группе I, $p < 0,001$, что также было существенно выше чем в группе контроля, $p < 0,001$. На вторые сутки после оперативного вмешательства содержание $\text{TNF}\alpha$ оставалось на высоких значениях только в группе II, $p < 0,001$, в сравнении с остальными группами. Снижение уровня $\text{TNF}\alpha$ отмечалось на 7-е сутки после операции во всех группах, но его высокое содержание по-прежнему оставалось на высоких значениях в группе II ($p < 0,001$). Анализ содержания IL-6 до операции в группе II выявил повышенное содержание в сравнении с группой I, III и IV, $p < 0,05$. На 1-е сутки после операции в группах I, III и II уровень был выше более чем в 10 раз, чем в контрольной группе, $p < 0,001$, а также значения оставались повышенными и на 2-е сутки после операции. Показатели IL-6 через неделю после вмешательства во всех сравниваемых группах статистически значимо снижались по сравнению с предыдущими значениями, однако также превышали референсный интервал ($p < 0,001$). Уровень IL-8 на первые сутки после операции в группах с осложнениями I и II более чем в два раза пре-

вышали аналогичный в группе IV, $p < 0,001$. На 2-е сутки показатель в группе II и III достоверно снижались, $p < 0,01$, но значения не превышали значения контрольной группы, $p < 0,001$. Через неделю после операции сывороточный уровень показателя приближался к контрольным значениям во всех сравниваемых группах. Нами установлено, что уровень IL-17 в группах I, II, III на всех этапах исследования был значительно ниже, чем в группе IV, $p < 0,05$. Достоверных различий в динамике на всех этапах забора крови не выявлено. При анализе содержания противовоспалительных цитокинов у пациентов с осложнениями в группах I и II зафиксировано повышение IL-10 более чем в 4 раза по сравнению с значением как в группе III, так и в группе IV, $p < 0,001$. Однако сывороточный уровень цитокина в группе II на 2-е сутки более чем в 2 раза превышал значения I и III группы, $p < 0,001$. На седьмые сутки уровень цитокина во всех сравниваемых группах был ниже референсных величин. Анализ показателей концентрации трансформирующего фактора роста $\text{TGF-}\beta\text{-1}$ в сыворотке крови пациентов до АКШ показал достоверно более высокие его уровни в группе I и в группе II в сравнении группой III, однако они были ниже, чем в группе контроля, $p < 0,05$. В последующие дни в группе I отмечались более высокие значения в сравнении с группой II и III, $p < 0,05$. Результаты представлены в таблице 2.

Обсуждение

ОПП характеризуется развитием острой воспалительной реакции, развивающейся на фоне вяло текущего воспалительного процесса (наличия сопутствующей возрастной патологии). Острое тканевое воспаление служит ответом на повреждение паренхимы почки, индуцируемой длительной ишемией (в данном случае при механическом воздействии – пережатии аорты и длительностью искусственного кровообращения), тогда как предшествующее хроническое воспаление зависит от наличия факторов риска и сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, нарушения углеводного обмена. При оперативных вмешательствах снижается почечный кровоток, оксигенация почечной паренхимы, что сопровождается резкой активацией секреции провоспалительных цитокинов: $\text{TNF}\alpha$, IL-6 , IL-8 . Это сопровождается усугублением ишемии органа и развитием в нем воспаления, инициированного оксидативным стрессом, асептическим воспалением, которое ведет к серьезным повреждением структуры паренхимы почки,

вплоть до острого канальцевого некроза. В дополнение к цитокинам патологический процесс усугубляется миграцией в орган клеточных элементов (нейтрофилов) и компонентов плазмы крови, которые реагируют на собственные измененные клетки развитием воспалительной реакции с участием механизмов врожденного иммунитета, где инициирующими агентами служат собственные погибшие клетки и их фрагменты [6]. Они активируют молекулы адгезии и взаимодействуют с эндотелием по механизму роллингадгезии. Развивается дисфункция эндотелия, повышается проницаемость сосудов, что приводит к выходу форменных элементов крови в межтканевую жидкость. Активированные лейкоциты, пришедшие из крови, синтезируют провоспалительные цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы, оксид азота и активные формы кислорода. Хемокины чрезвычайно важны для развития тканевого воспаления, так как регулируют выход из сосудистого русла и инфильтрацию очага воспаления практически всеми типами лейкоцитов и их функциональной активации. Фактор некроза опухоли является мощным провоспалительным цитокином и играет решающую роль в процессе воспаления, в частности вызывая дисфункцию эндотелия микрососудов органа, участвует в метаболизме липидов, в процессах свертывания крови, в формировании инсулинорезистентности, являясь активным участником реакций иммунного ответа и апоптоза. Его активация при ишемически-реперфузионных поражениях почек приводит к увеличению образования хемокинов и активности нейтрофилов, что усиливает воспаление почечной паренхимы [11]. Он стимулирует экспрессию большого количества медиаторов воспаления: IL-6, цитокинов IL-8. Хотя дисбаланс и увеличение уровня провоспалительного цитокина TNF полностью не отражают развитие патологических изменений и прогноз. Длительная ишемия сопровождается увеличением уровней других провоспалительных медиаторов в сыворотке крови, прежде всего IL-6, концентрация которого значительно вырастает уже в первые часы после операции на открытом сердце и коррелирует с развитием ОПП и высокой смертностью. По мнению некоторых авторов, установлено, что плазменные уровни IL-6 и IL-8 ассоциируются с уровнем смертности у пациентов с ОПП. В настоящее время признано, что хроническое воспаление и активация иммунной системы принимают активное участие в патогенезе сахарного диабета, а также в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии. Известно, что воспалительные медиаторы, в том

числе воспалительные цитокины, выступают строгими предикторами развития СД и диабетической нефропатии [2]. В то же время воспаление может играть ключевую роль в возникновении таких нарушений, как резистентность к инсулину, гипергликемия, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция с вторичными последствиями, играющими важную роль в развитии повреждения почек и прогрессировании заболевания. Цитокины в этом случае регулируют воспалительный иммунный ответ с участием цитокин-ассоциированных сигнальных путей и оказывают плеiotропное действие при повреждении ткани. Основные цитокины, участвующие в патогенезе сахарного диабета – TNF α , IL-6. Кроме того, исследования последних лет показали, что воспаление и, в частности, воспалительные цитокины выступают определяющими в развитии микрососудистых осложнений диабета, в том числе нейропатии, ретинопатии и нефропатии. На основании этих данных авторы работы предположили, что биологическая активность TNF α играет значительную роль в развитии поражения почек при сахарном диабете. Нам удалось подтвердить достаточно высокую экспрессию TNF α у пациентов с СД 2 типа. Также TNF α индуцирует апоптоз и некроз клеток, может способствовать развитию микрососудистых осложнений при диабете, изменяет внутри клубочковый кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) за счет гемодинамического дисбаланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими медиаторами, а также изменяет проницаемость эндотелия. TNF α нарушает распределение рецепторов адгезии, участвующих в межклеточной адгезии, и препятствует образованию стресс-волокон F-актина. В результате происходит перестройка межклеточных связей, что приводит к потере эндотелиальной проницаемости. Считается, что достоверно более высокая сывороточная концентрация IL-17 у пациентов с гипертензией служит признаком иммуновоспалительной активации с аутоиммунным компонентом, однако в нашем исследовании данный факт не подтвердился. Известно, что противовоспалительное действие IL-10 связано с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов и усилением функциональной активности Т-лимфоцитов [1]. Одним из главных механизмов осуществления иммунорегуляторной роли IL-10 в плане подавления развития иммунного ответа является его участие в генерации и осуществлении эффекторных функций Т-лимфоцитов. По-видимому биологическая роль данного цитокина заключается в ограничении развития реакций врожденного и

приобретенного иммунитета, способных вызвать повреждение почечной паренхимы. TGF- β 1 является мощным профибротическим фактором, а также в норме является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Существует мнение, что TGF- β 1 играет роль в прогрессировании гломерулосклероза и интерстициального фиброза. У пациентов с нарушением углеводного обмена с поражением почек и без него отмечается повышенный уровень TGF- β 1, коррелирующий с биохимическими показателями: повышением креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации, что отражает участие данного цитокина как основного фактора механизма развития ОПП за счет активации процесса фиброза. Гипергликемия и продукты завершеного гликозилирования увеличивают продукцию TGF- β 1 и

могут влиять на толщину базальной мембраны, изменяя фильтрацию и существенно снижая гломерулярную функцию [11]. Стоит отметить, что дефицит TGF- β 1 может играть защитную роль при развитии почечных осложнений. Это видно по группе без послеоперационных ренальных осложнений. Таким образом, иммунологические аспекты острого ренального повреждения достаточно многогранны, однако их необходимо учитывать при развитии нарушений функции почек у больных, перенесших кардиохирургическую операцию [3, 9].

Благодарности

Авторы выражают признательность сотрудникам кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, а также благодарность всем пациентам, принявшим участие в исследовании.

Список литературы / References

1. Бокерия Л.А., Кацья Г.В., Сигаев И.Ю. Результаты полной артериальной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклерозом // *Анналы хирургии*, 2002. № 6. С. 19-22. [Bockeria L.A., Katsiya G.V., Sigaev I.Yu. Results of complete arterial myocardial revascularization in patients with ischemic heart disease with multifocal atherosclerosis. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery*, 2002, Vol. 6, pp. 19-22. (In Russ.)]
2. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2016. № 2. С. 11-22. [Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases, their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016, Vol. 2, pp. 11-22. (In Russ.)]
3. Aqeedi R.A., Asaad N., Qahtani A., Singh R., Hajar A., Abdul W.A., Jassim A.S. Acute coronary syndrome in patients with prior coronary artery bypass surgery: observations from a 20-year registry in a Middle-Eastern country. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 7, pp. 1-10.
4. Bove T., Monaco F., Covello R.D., Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. HSR proceedings. Intensive care cardiovascular anesthesia. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.*, 2009, Vol. 1, no. 3, pp. 13-21.
5. Eckle T., Hartmann K., Bonney S., Reithel S., Mittelbronn M., Walker L.A., Lowes B.D., Han J., Borchers C.H., Buttrick P.M., Kominsky D.J., Colgan S.P., Eltzchig H.K. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. *Nat. Med.*, 2012. Vol. 18, no. 5, pp. 774-782.
6. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., Story D., Matalanis G., Dragun D., Haase M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 37, no. 2, pp. 553-560.
7. Hobson C.E., Sinan Y., Segal M., Schold J., Tribble C., Layon J., Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 2009, Vol. 119, pp. 2444-2453.
8. Kidher E., Harling L., Ashrafiyan H., Naase H., Chukwuemeka A., Anderson A., Francis D., Athanasiou T. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2014, Vol. 9, pp. 1-10.

9. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Paolasso E., Straka Z., Piegas L., Akar A., Jain A. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *New Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, pp. 1489-1497.
10. Mao H., Katz N., Ariyanon W., Blanca-Martos L., Adybelli Z., Giuliani A., Danesi T., Kim J., Nayak A., Neri M., Virzi G., Brocca A., Scalzotto E., Salvador L., Ronco C. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med.*, 2013, Vol. 3, pp. 178-199.
11. Samra M., Abcar A. False estimates of elevated creatinine. *Perm. J.*, 2012. Vol. 16, pp. 51-52.

Авторы:

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Фомина О.И. — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Арсенина В.Ю. — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Authors:

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Normal and Pathologic Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Fomina O.I., Assistant Professor, Department of Normal and Pathologic Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Arsenina V.Yu., Student, General Medicine Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 15.08.2020

Отправлена на доработку 01.09.2020

Принята к печати 09.09.2020

Received 15.08.2020

Revision received 01.09.2020

Accepted 09.09.2020