

УДК 616.127-005.8:616.61-005.4-06

Роль системного воспаления в перекрестном повреждении органов у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек

Бранковская Е. Ю.¹, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Одной из категорий пациентов с высоким риском развития острого повреждения почек являются лица с острым инфарктом миокарда (ИМ). Двухсторонняя связь между сердцем и почками, в норме направленная на поддержание гомеостаза, оказывает существенное влияние на характер течения патологических процессов в органах при их повреждении. Поэтому все большую актуальность приобретает изучение сложных механизмов перекрестного взаимодействия между почками и сердцем при их повреждении, что станет основой для внедрения новых диагностических и терапевтических подходов. Одним из таких механизмов является активация воспалительных реакций. В статье представлены результаты исследования показателей воспалительной активности у пациентов с крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, воспаление, взаимодействие сердце-почки, цитокины, С-реактивный белок.

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) является достаточно распространенным диагнозом среди госпитализированных пациентов. Метаанализ, включавший 3 585 911 пациентов с ОПП, верифицированном на основании критериев KDIGO, показал, что у каждого пятого взрослого, госпитализированного во всем мире (21,6 %), развивалось ОПП [1]. Это приводило к существенному росту летальности, частоты развития терминальной стадии хронической болезни почек, сердечно-сосудистых осложнений, а также увеличению длительности госпитализации [2].

Одной из категорий пациентов с высоким риском развития ОПП являются лица с острым инфарктом миокарда. Недаром в научной сфере и ежедневной клинической практике все большее распространение приобретает понятие «кардиоренальный синдром 1-го типа», или «острый кардиоренальный синдром», представляющее собой один из вариантов межорганного взаимодействия, при котором острое ухудшение функции сердца приводит к развитию острой почечной дисфункции. Гипоксия и некроз кардиомиоцитов обуславливает снижение сократительной способности миокарда. Это приводит к падению сердечного выброса, что в свою очередь становится причиной недостаточной миокардиальной и почечной перфузии. Однако в настоящий момент установлено, что патофизиология кардиоренального повреждения выходит далеко за рамки гемодинамических изменений. Происходит активация ренин–ангиотензин–альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (СНС), усиление окислительного стресса, инициация каскада воспалительных реакций. Эти механизмы, изначально имеющие компенсаторный характер, при чрезмерной их активности приводят к перекрестному повреждению сердца и почек. В связи с этим очевидной является актуальность тщательного и поэтапного выяснения сложной патофизиологии взаимодействия сердца и почек, что может быть ключом к открытию новых терапевтических и профилактических подходов, потенциально улучшающих как краткосрочные, так и долгосрочные результаты лечения данной категории пациентов.

Согласно данным, полученным в результате проведения клинических и экспериментальных исследований, установлено, что воспаление играет важную роль в патогенезе как сердечно-сосудистых, так и почечных заболеваний. Продолжается изучение биологических источников, обуславливающих выделение и циркуляцию медиаторов воспаления в крови при остром кардиоренальном синдроме.



Имеются данные, что активация РААС и СНС способствует воспалительным реакциям в сердце и почках при их остром повреждении. В исследованиях на животных и *in vitro* было выявлено, что ангиотензин II повышает экспрессию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в кардиомиоцитах за счет повышенной активации ядерного фактора каппа- β и белка-активатора 1. Аналогичная тенденция была установлена и в отношении ренальных клеток. При воздействии ангиотензина II *in vivo* отмечалась повышенная экспрессия ФНО- α и ИЛ-6 в почечных кортикальных и канальцевых клетках у крыс. Также была установлена повышенная продукция ИЛ-6 в культивируемых мезангиальных клетках почек, обработанных ангиотензином II. В то же время исследования на животных с применением медикаментозной бета-адренергической стимуляции *in vivo* выявили повышенную экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6 и ИЛ-1 β) в клетках миокарда и сердечных кровеносных сосудах, что доказывает роль СНС в воспалительной активации [3]. Кроме того, имеются данные, что кроме нейрогуморального дисбаланса в инициации воспаления также существенная роль принадлежит венозному застою и перегрузке объемом [4].

Изначально воспаление представляет собой защитный физиологический ответ организма на повреждение. Однако, как это ни парадоксально, эти же защитные процессы могут способствовать дальнейшему повреждению клеток и тканей, если их вовремя не остановить. Таким образом, если при подавлении естественных контролирующих механизмов ослабления воспаления не происходит, запускается порочный круг, в котором повреждение сердца и почек инициирует каскады воспалительных реакций, а они в свою очередь участвуют в дальнейшем прогрессировании межорганного кардиоренального поражения.

В то же время роль различных медиаторов воспаления при ОПП в контексте крупноочагового ИМ недостаточно изучена и требует дальнейших исследований.

Цель работы — изучение показателей воспалительной активности у пациентов с крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Материалы и методы. В данном исследовании приняли участие 173 пациента.

У всех пациентов имел место острый крупноочаговый ИМ, течение которого осложнилось гемодинамическими нарушениями (развитием острой левожелудочковой недостаточности и/или гипотензии). Возраст исследуемых пациентов был в диапазоне от 31 до 75 лет. Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы, на основании функционального состояния почек при поступлении в больницу. Основная группа состояла из 111 пациентов, у которых на фоне крупноочагового ИМ развилось острое ишемическое повреждение почек. Группа сравнения состояла из 62 человек с крупноочаговым ИМ без нарушений почечной функции. Наличие острого ишемического повреждения почек устанавливалось при условии повышения уровня креатинина у пациентов с острым ИМ в первом анализе крови при госпитализации в стационар до $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем на амбулаторном этапе, при отсутствии хронической болезни почек (ХБП) и заболеваний мочевыделительной системы в анамнезе; и/или при повышении уровня NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) в моче. Пациенты, у которых не было предшествующих сведений о функциональном состоянии почек на амбулаторном этапе, что исключало возможность сопоставления с данными при поступлении в стационар для установления острого ишемического поражения почек, были исключены из исследования.

При поступлении в стационар строго до проведения коронароангиографии набиралась кровь для определения уровня креатинина и моча для измерения уровня NGAL. Благодаря этому было возможно дифференцировать острое повреждение почек ишемического генеза от контраст-индуцированной нефропатии.

В работе применялись клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0, Excel. Критерий t-Стьюдента применялся, если сравнение двух исследуемых групп по количественному признаку проводилось в условиях нормального распределения признака, в противном случае использовался критерий Манна – Уитни. С помощью корреляционного анализа осуществлялось определение взаимосвязи двух признаков (методы Пирсона и Спирмена — в зависимости от нормальности распределения). При вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$) различия в группах считали значимыми.

Результаты и их обсуждение. Межгрупповой анализ распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, а именно курения, артериальной гипертензии (АГ), семейного анамнеза ранней ишемической болезни сердца (ИБС), измерение индекса массы тела

(ИМТ) не установил статистически значимых различий между исследуемыми группами. Возрастной и половой состав группы пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек и группы с ИМ и сохранной функцией почек также был сопоставим. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп

| Показатель* | Пациенты с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ($n = 111$) | Пациенты с ИМ и нормальной функцией почек ($n = 62$) |
|--|---|--|
| Возраст, лет, $M \pm m$ | $60,7 \pm 0,87$ | $60,0 \pm 1,16$ |
| Мужской пол, % (n) | 71,7 (83) | 77,4 (48) |
| Курение, % (n) | 27,9 (31) | 25,8 (16) |
| АГ, % (n) | 93,7 (103) | 95,2 (59) |
| Семейный анамнез ранней ИБС, % (n) | 18,9 (21) | 17,7 (11) |
| ИМТ, кг/м ² (25 %;75 %) | 27,5 (25,3–29,7) | 27,8 (25,2–30,9) |

* Достоверных различий не установлено.

Далее в нашем исследовании были изучены показатели воспалительной активности у пациентов исследуемых групп.

Недавно было признано, что С-реактивный белок (СРБ) является не только фактором риска, но и активно участвующим в патогенезе и прогрессировании острого почечного повреждения агентом, усугубляющим местное воспаление, ослабляющим пролиферацию поврежденных эпителиальных клеток канальцев и стимулирующим процессы фиброобразования в поврежденной почечной ткани. Так, R. Shacham с соавт. в результате проспективного исследования данных 562 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших первичное ЧКВ, установили, что среди пациентов, у которых уровень высокочувствительного СРБ был более 9 мг/л при поступлении в больницу, был более высокий удельный вес лиц с ОПП (17 % против 6 %) и 30-дневная летальность (11 % против 1 %) в сравнении с пациентами с уровнем высокочувствительного СРБ ниже этого предела. В настоящее время в клиническую практику постепенно внедряется применение высокочувствительного СРБ для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, хотя ранее использовались только стандартные анализы СРБ для мониторинга инфекций и других воспалительных состояний.

В результате проведенного нами исследования были выявлены статистически значимо более высокие значения высокочувствительного СРБ, набранного при поступлении в стационар у пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным острым ишемическим повреждением почек, по сравнению с пациентами с ИМ без почечного повреждения — 10,99 (5,28–19,83) мг/л против 5,42 (3,43–12,64) мг/л соответственно; $p < 0,001$ (рисунок 1).

У пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи умеренной силы между развитием неблагоприятных исходов заболевания (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение 12 месяцев и уровнем высокочувствительного СРБ ($r = -0,51$; $p < 0,05$).

Согласно данным проведенных клинических исследований установлено, что почки играют важную роль в цитокиновом гомеостазе. Эпителиальные клетки почечных канальцев вносят значимый вклад в воспалительную реакцию при остром ишемическом повреждении почек, продуцируя провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , трансформирующий фактор роста и др.) и хемокины [6]. В то же время происходит высвобождение цитокинов кардиомиоцитами в ответ на гемодинамический стресс. Последствия повышения системных концентраций цитокинов для отдаленных органов продолжают находиться в центре исследовательских интересов. Установлено, что ФНО является непосредственным участником миокардиального повреждения после ОПП, поскольку введение ФНО- α блокирующего антитела значительно снижало апоптоз кардиомиоцитов. Имеются данные, что высокие уровни цитокинов приводят к эндотелиальной дисфункции и апоптозу эндотелиальных клеток в сердце и почках, усугубляя повреждение и нарушая процессы регенерации [7].

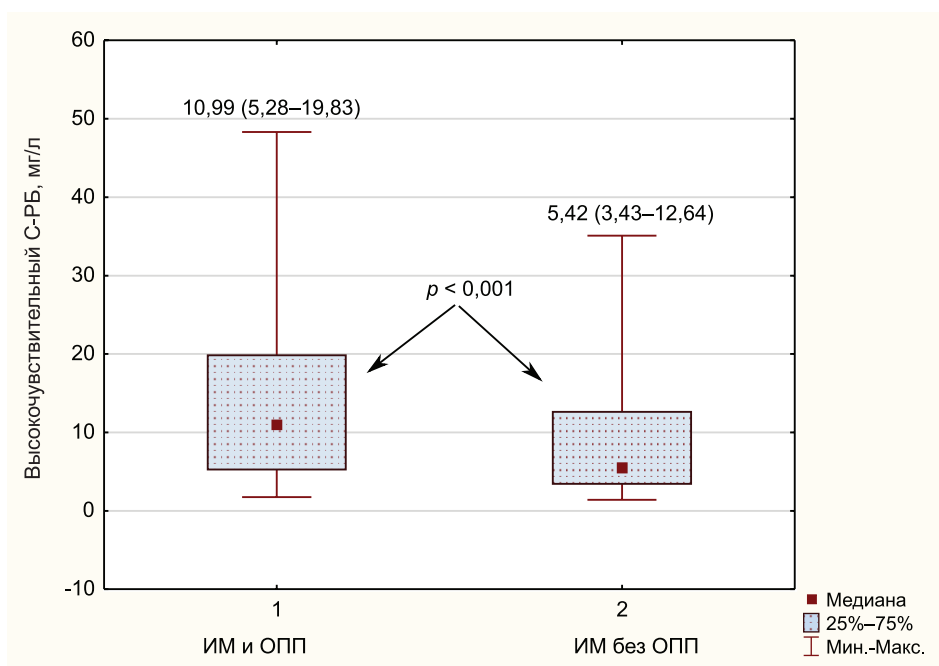


Рисунок 1 — Значения высокочувствительного СРБ у пациентов с острым ИМ в зависимости от функционального состояния почек

По результатам нашего исследования у пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным острым ишемическим повреждением почек, по сравнению с пациентами с ИМ без почечного повреждения, были установлены статистически значимо более высокие значения провоспалительных цитокинов — ФНО- α и ИЛ-6 (рисунки 2, 3).

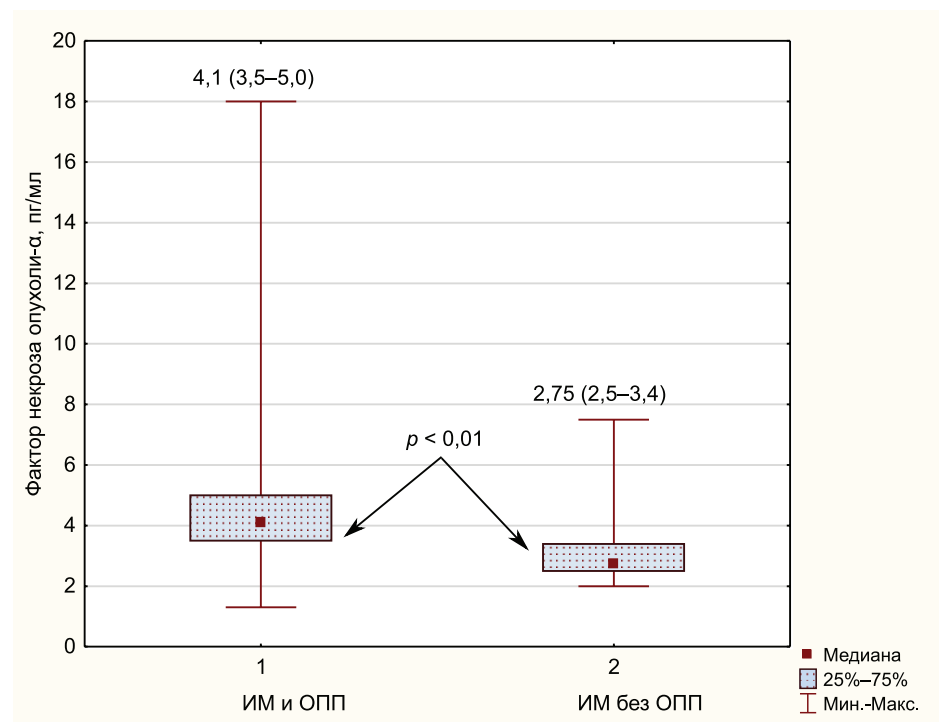


Рисунок 2 — Значения фактора некроза опухоли- α у пациентов с острым ИМ в зависимости от функционального состояния почек

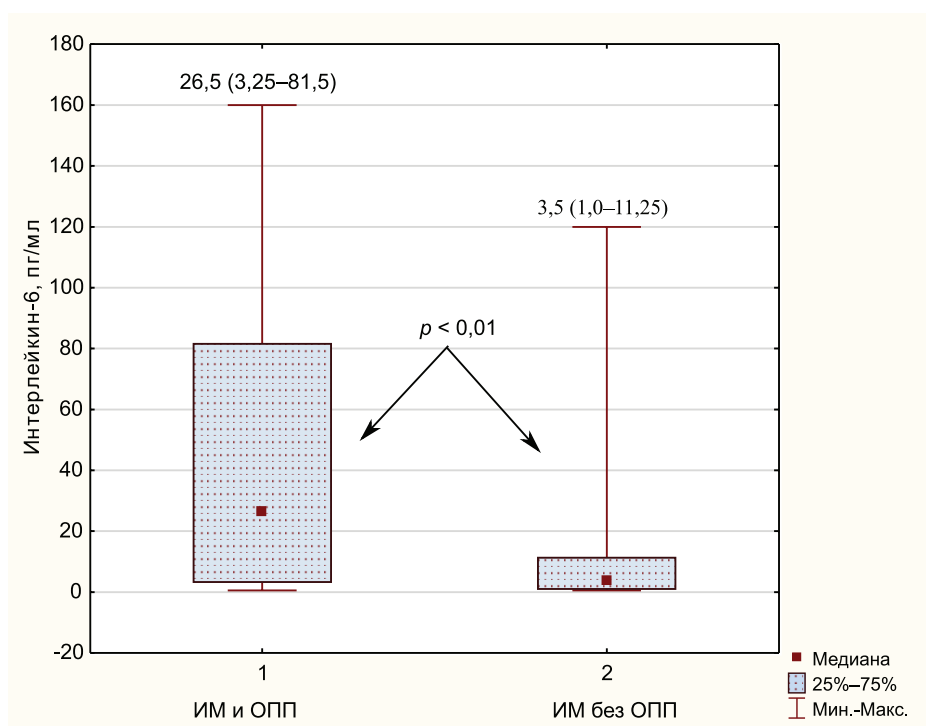


Рисунок 3 — Значения фактора некроза у пациентов с острым ИМ в зависимости от функционального состояния почек

В настоящем исследовании для развития неблагоприятных исходов заболевания в течение 12 месяцев после госпитализации у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек выявлено наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи со значениями ФНО- α и ИЛ-6 в первые сутки ($r = 0,52$; $p < 0,05$ и $r = 0,59$; $p < 0,05$ соответственно).

Заключение. В проведенном исследовании выявлены более высокие значения маркеров воспалительной активности (СРБ, ФНО- α и ИЛ-6) у пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек в сравнении с группой лиц с ИМ и нормальной функцией почек. Повышенные концентрации описанных выше молекул у пациентов с ИМ и ишемическим повреждением почек ассоциировались с развитием неблагоприятных исходов. Таким образом, на основании полученных в исследовании данных можно предположить, что у пациентов с крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 являются не только маркерами воспалительной активности, но и непосредственными участниками процесса повреждения органов.

Литература

1. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis / P. Susantitaphong [et al.] // Clin. J. Am Soc. Nephrol. — 2013. — Vol. 8. — P. 1482–1493.
2. Legrand, M. Cardiovascular consequences of acute kidney injury / M. Legrand, P. Rossignol // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382, № 23. — P. 2238–2244.
3. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney / M. Ruiz-Ortega [et al.] // J. Kidney Int. Suppl. — 2002. — Vol. 82. — P. 12–22.
4. Persistent congestion, renal dysfunction and inflammatory cytokines in acute heart failure: a prognosis study / N. R. Pugliese [et al.] // J. of Cardiovascular Medicine. — 2020. — Vol. 21, № 7. — P. 494–502. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000974.
5. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Acute Kidney Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Prospective Observational Study / N. Cosentino [et al.] // J. of clinical medicine. — 2019. — Vol. 8, № 12. — P. 2192. DOI:10.3390/jcm8122192.
6. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction: New Concepts and Experimental Evidence / C. Steven [et al.] // Anesthesiology. — 2012. — Vol. 116. — P. 1139–1148.

7. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response / R. A. Zager [et al.] // *Am J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, № 3. — P. 546–556. DOI: 10.1152/ajprenal.00072.2006.

The role of systemic inflammation in cross organ damage in patients with st-segment elevation myocardial infarction and acute ischemic kidney injury

Brankouskaya E. Y.¹, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus*

Patients with acute myocardial infarction are at high risk of developing acute kidney injury. A two-way connection between heart and kidneys normally supports homeostasis. However, when injury is present this connection significantly affects the course of pathological processes in organs. Therefore, the complex mechanisms of interaction between the kidneys and the heart requires more focus attention and in-depth research. These will help identify new diagnostic and therapeutic approaches. Activation of inflammatory reactions is one of these mechanisms. The article presents the results of analysis of inflammatory activity indicators in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and acute ischemic kidney injury.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, inflammation, heart-kidney interaction, cytokines, C-reactive protein.

Поступила 24.06.2021