

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК ВЫЗВАННОГО КОНТРАСТНЫМ ВЕЩЕСТВОМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Мухаммадиева Дилноза Субхонкуловна¹

Хайдарова Зебо Холмуродовна²

¹врач-кардиолог национального медицинского центра Республики Узбекистан

² клинический ординатор Ташкентского государственного стоматологического института

Чреспокожное коронарное вмешательство (ЧКВ), необходимая процедура при инфаркте миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваниях, несёт в себе риск серьёзного осложнения – острого повреждения почек, вызванного контрастным веществом (КИ-ОПП), это осложнение особенно часто возникает, когда ЧКВ проводится экстренно, без предварительного планирования [1].

Introduction

КИ-ОПП представляет собой значительную угрозу для жизни и здоровья пациентов. Его развитие существенно повышает риск смерти и различных заболеваний в краткосрочной и долгосрочной перспективе, как у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП), так и у тех, кто страдает острыми коронарными синдромами без подъема сегмента ST (ОКС NSTE) [2]. Важно отметить, что даже успешное проведение ЧКВ и восстановление кровотока в коронарных артериях не исключает риск развития КИ-ОПП и связанных с ним негативных последствий. Таким образом, КИ-ОПП является серьёзным фактором, влияющим на прогноз после ЧКВ у пациентов с острыми сердечно-сосудистыми событиями. Хотя патогенез КИ-ОПП не полностью изучен, могут быть задействованы множественные механизмы, и воспаление играет определенную роль. Контраст-индукционное острое повреждение почек связано с выработкой провоспалительных цитокинов и хемокинов в почке[7].

Ежегодно в мире выявляют острый повреждение почек (ОПН) примерно у 13,3 миллионов человек, из которых подавляющее большинство (85%) проживает в странах с развивающейся экономикой. Эта патология приводит к приблизительно 1,7 миллионам смертей ежегодно [3]. При этом ишемическое повреждение почек (возникающее из-за недостаточного кровоснабжения почек или в результате обширных хирургических вмешательств), а также нефротоксическое действие лекарств являются основными причинами ОПН [4].

При ОПП лейкоциты и клетки почечных канальцев, находящиеся в пораженной почке, выделяют множество цитокинов, которые играют ключевую роль в запуске и прогрессировании воспалительного процесса.

Цитокины при ОПП выполняют следующие функции: 1) синтезируются непосредственно в почках и участвуют в развитии ОПП, 2) выделяются в кровь или мочу и могут использоваться в качестве индикаторов ОПП, 3) производятся почками или другими

органами, пораженными ОПП, оказывая либо негативное, либо защитное воздействие на отдаленные органы. Углубленное изучение роли цитокинов в патогенезе ОПП может открыть новые возможности для лечения, в частности, путем подавления их активности, что позволит снизить тяжесть повреждения почек и уменьшить негативное влияние ОПП на другие органы.

Целью данного исследования было изучение связи между сывороточными уровнями провоспалительных цитокинов у больных с КИ-ОПП после незапланированного ЧКВ.

Методы исследования. В период с января по август 2024 года в исследовании приняли участие 80 пациентов, последовательно госпитализированных с диагнозом острого коронарного синдрома. Все эти пациенты нуждались в экстренной коронароангиографии (ЧКВ) в связи с тяжелым течением заболевания. Критерии отбора были строгими и направлены на выявление пациентов с наиболее острой формой ишемической болезни сердца. Для включения в исследование пациент должен был быть госпитализирован в течение 12 часов после начала боли в груди, которая длилась не менее 30 минут. Эта боль должна была сопровождаться характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ). В частности, для пациентов с подъемом сегмента ST (обозначающим инфаркт миокарда с подъемом ST) требовалось наличие подъема сегмента ST более чем на 0,2 милливольт (мВ) в двух соседних отведениях ЭКГ. Кроме этого, уровень сердечного тропонина, маркера повреждения сердечной мышцы, должен был быть повышен по сравнению с верхней границей нормы. Повышенный уровень тропонина подтверждал наличие повреждения сердечной мышцы, вызванного недостаточным кровоснабжением. Мы исключили пациентов, получавших гемодиализ или принимавших метформин и нестероидные противовоспалительные препараты. Для избежания других переменных, которые влияют на сывороточные уровни цитокинов, мы также исключали пациентов с анамнезом недавней операции или травмы в течение предыдущего месяца, известными злокачественными новообразованиями, лихорадочными состояниями, аутоиммунными расстройствами, острыми или хроническими воспалительными заболеваниями на момент начала исследования или анамнезом недавней инфекции. Пациенты были разделены на 2 группы, а именно, КИ-ОПП (-) и КИ-ОПП (+).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовалоциальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (M_e) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью

t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исследуемые группы состояла из 80 пациентов с ОКС, средний возраст которых составлял 61+12 лет. Контраст-индуцированное острое повреждение почек наблюдалось у 46 (57,5%) пациентов. Пациенты, у которых развился КИ-ОПП, были старше, чаще женского пола, страдали диабетом, имели более высокую частоту сердечных сокращений при поступлении и более низкую ФВЛЖ; У пациентов с КИ-ОПП наблюдалось значительно более высокое количество лейкоцитов, креатинина, пикового уровня КК-МБ, пикового уровня тропонина Т, мочевой кислоты и уровня СРБ, а также значительно более низкие уровни гемоглобина, рСКФ, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, чем у тех, у кого КИ-ОПП не наблюдалось. Нами был выполнен анализ цитокинов в исследуемых группах.

Таблица 1 Анализ цитокинов в исследуемых группах

| Показатели | Категории больных | Исследуемые группы | | | p |
|-------------------|-------------------|--------------------|--|----|----------|
| | | M ± SD / Me | 95% ДИ / Q ₁ – Q ₃ | n | |
| IL-1 _b | ГК | 16,21 ± 2,71 | 14,70 – 17,71 | 15 | < 0,001* |
| | ОГ | 22,71 ± 2,75 | 21,19 – 24,24 | 15 | |
| IL-6 | I | 16,45 ± 3,42 | 14,55 – 18,34 | 15 | < 0,001* |
| | II | 22,20 ± 2,96 | 20,56 – 23,84 | 15 | |
| IL-8 | I | 19,20 | 18,00 – 20,00 | 15 | 0,618 |
| | II | 19,50 | 18,10 – 20,35 | 15 | |

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных при оценке IL-1_b, IL-6 в зависимости от исследуемого группы, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: t-критерий Стьюдента, t-критерий Стьюдента). При сопоставлении IL-8 в зависимости от исследуемого группы, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,618$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни).

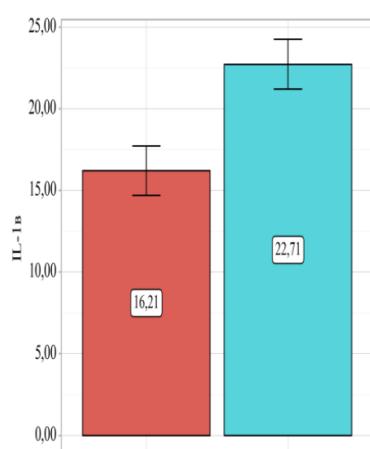
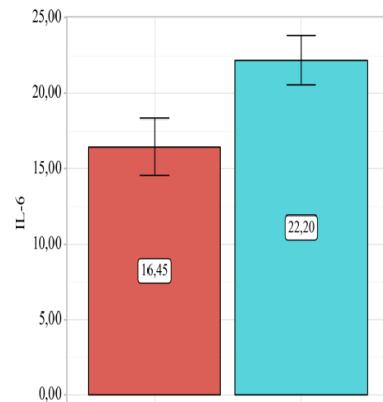
Рисунок 1 – Анализ IL-1 β 

Рисунок 2 – Анализ IL-6

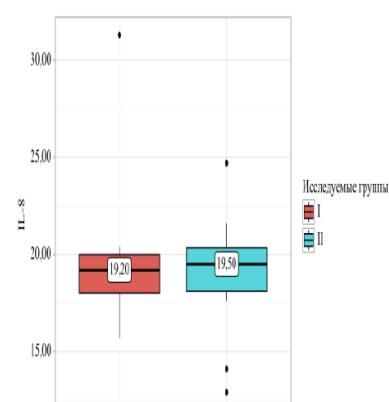
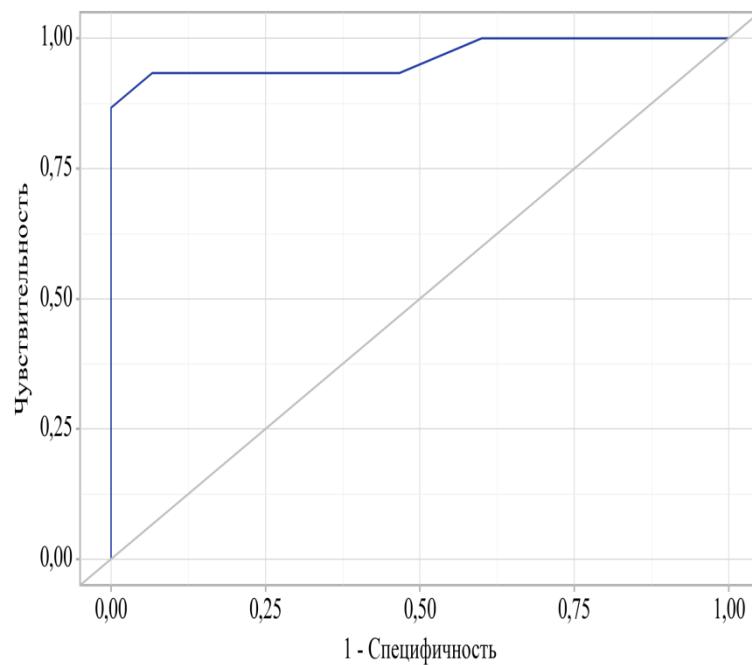


Рисунок 3 – Анализ IL-8

При оценке дискриминационной способности II от IL-1 β с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность IL-1 β при прогнозировании исследуемого группы

IL-1 β является статистически значимым предиктором исследуемого группы ($AUC = 0,962$; 95% ДИ: 0,890 – 1,000, $p < 0,001$).

Пороговое значение IL-1 β в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 21,000. II прогнозировалось при значении IL-1 β выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 86,7% и 100,0%, соответственно. При оценке

дискриминационной способности II от IL-6 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

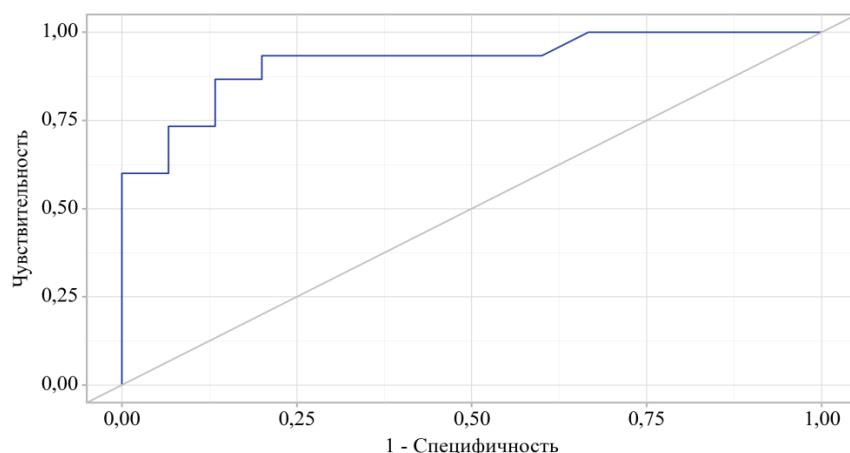


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность IL-6 при прогнозировании исследуемого группы

IL-6 является статистически значимым предиктором исследуемого группы ($AUC = 0,918$; 95% ДИ: $0,812 - 1,000$, $p < 0,001$).

Пороговое значение IL-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 20,200. II прогнозировалось при значении IL-6 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 86,7% и 86,7%, соответственно.

Контраст-индуцированное острое повреждение почек связано с выработкой провоспалительных цитокинов и хемокинов в почках, повышением регуляции молекул адгезии лейкоцитов и инфильтрацией различных воспалительных клеток в почки. Хотя инфильтрирующие лейкоциты могут вырабатывать воспалительные цитокины, почечные эпителиальные клетки действительно способны вырабатывать различные цитокины в ответ на ишемическое или токсическое повреждение. Было показано, что некоторые из этих хемокинов и цитокинов, например, фактор интерлейкин (ИЛ)6, сам по себе способствуют острой почечной недостаточности.^{30,31} Значимость этой воспалительной реакции при КИ-ОПП остается открытым вопросом, но, вероятно, она важна, учитывая клинический успех препаратов с противовоспалительным действием, таких как статины. Патофизиологическая связь между противовоспалительными эффектами лечения статинами и защитой почек от КИ-ОПП была хорошо продемонстрирована в нескольких недавних исследованиях, проведенных с выбранными популяциями с ОКС, которым было проведено ЧКВ.^{32,33}

Вывод. Таким образом, в результате отравления, приведшего к ОПП, происходит высвобождение цитокинов – как провоспалительных, так и противовоспалительных. Это активирует лейкоциты и клетки почечных канальцев в пораженной почке[18]. Выделяемые цитокины служат высокочувствительными биомаркерами и оказывают существенное влияние на инициирование и распространение воспалительного процесса при КИ-ОПП.

В заключение следует отметить, что измерение уровня цитокинов в сыворотке при поступлении может помочь выявить пациентов, имеющих риск развития КИ-ОПП после срочного ЧКВ при ОКС.

Литература

1. Azzalini, L., Candilio, L., McCullough, P. A., & Colombo, A. (2017). Current Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Intervention: A Reappraisal of the Literature. *The Canadian journal of cardiology*, 33(10), 1225–1228.
2. Yang, Y., George, K. C., Luo, R., Cheng, Y., Shang, W., Ge, S., & Xu, G. (2018). Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC nephrology*, 19(1), 374.
3. Li, Y., & Wang, J. (2024). Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. *BMC nephrology*, 25(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03570-6>
4. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J AM COLL CARDIOL*. 2004;44(9):1763–71.
5. Chen Y, Chen J, Fu G, Du Z, Fang Q, Cui L, et al. Chinese expert consensus on adverse reactions related to iodide contrast angiography. *Chin J InterventionCardiol*. 2014;22(06):341–8
6. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, Susantitaphong P, Rocco M, Vanholder R, Sever MS, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616–43.
7. Cheng, A. S., & Li, X. (2023). The Potential Biotherapeutic Targets of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8254. <https://doi.org/10.3390/ijms24098254>
8. Chandramani R, Cao D, Nicolas J, Mehran R. Contrast-induced acute kidney injury. *CARDIOVASC INTERV TH*. 2020;35(3):209–17. doi: 10.1007/s12928-020-00660-8
9. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-1428. 2. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(22):2769-2775.
10. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1780-1785.
11. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Wiviott SD. Short term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. *Circulation*. 2012;125(3):497-504.
12. Angiology Downloaded from ang.sagepub.com at UCSF LIBRARY & CKM on March 3, 2015