

УДК 616.12-089:616.61:616-01/-099:612.19

DOI: 10.14427/jipai.2020.1.33

## Динамика уровня матриксной металлопротеиназы 8 и тканевого ингибитора 1 типа при остром повреждении почек после кардиохирургических вмешательств

А.С. Быков<sup>1</sup>, Е.В. Маркелова<sup>2</sup>, О.И. Фомина<sup>2</sup>, В.Г. Фисенко<sup>2</sup>, А.Ю. Нуртазина<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

## Dynamics of the level of matrix metalloproteinase 8 and tissue type 1 inhibitor in acute kidney injury after cardiac surgery

A.S. Bykov<sup>1</sup>, E.V. Markelova<sup>2</sup>, O.I. Fomina<sup>2</sup>, V.G. Fisenko<sup>2</sup>, A.Yu. Nurtazina<sup>1</sup><sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup> Pacific state medical university, Vladivostok, Russia

### Аннотация

Проблема острого повреждения почки (ОПП) после кардиохирургических вмешательств по-прежнему остается не решенной, не смотря 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 2-8%

**Цель:** оценить диагностическое и прогностическое значение определения уровня матриксной металлопротеиназы 8 и ее ингибитора 1 типа (ММР-8, ТИМР 1) у пациентов с острым повреждением почек до и после АКШ.

**Материалы и методы:** сыворотка крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (n = 120), планируемых на операцию АКШ, которых ретроспективно разделили на 3 группы: с ренальными осложнениями (I гр.), с ОПП и сахарным диабетом 2 типа (II гр.), без осложнений в послеоперационном периоде (III гр.).

**Результаты:** зарегистрировано увеличение концентрации ММР-8 в сыворотке крови при развитии ОПП в I гр. (p<0,05), выявлен низкий уровень ММР-8 до операции во II группе с последующим его нарастанием в 2 раза (p<0,05), увеличение уровня ТИМР 1 после оперативного вмешательства зафиксировано во всех группах на 7е сутки (p<0,05).

### Ключевые слова

Матриксная металлопротеиназа 8 типа, тканевой ингибитор 1 типа острое повреждение почек, аортокоронарное шунтирование

### Summary

The problem of early postoperative complications after coronary artery bypass surgery remains unresolved, one of these complications is acute kidney injury (AKI), the prevalence of which according to different authors reaches 30%.

**Aim:** to evaluate the diagnostic and prognostic value in determining the level of matrix metalloproteinase 8 and their type 1 inhibitor (MMP-8, TIMP 1) in patients with acute kidney injury before and after cardiac surgery.

**Materials and methods:** serum of 120 patients with coronary heart disease before and after cardiac surgery, divided into 3 groups: with AKI (I gr.), with AKI and diabetes mellitus (II gr.), without renal complications (III gr.).

**Results:** an increase in serum MMP-8 concentration was registered during the development of AKI in I gr. (p<0,05), low MMP-8 level was detected before the operation in group II (p<0,05), an increase in the level of TIMP 1 after surgery was recorded in all groups at 7 day (p<0,05).

### Keywords

Matrix metalloproteinase 8, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, acute kidney injury, coronary revascularization

## Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) по – прежнему является одним из самых частых осложнений у пациентов перенесших кардиохирургические вмешательства [1]. Ежегодно по всему миру проводится более 2 миллионов операций на сердце, а случаи ОПП, связанные с проведенными сердечно-сосудистых операций, варьируется от 5% до 42%, а по причине развития стоят на втором месте после сепсиса, сопряжены с высокой смертностью, длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также с увеличением стоимости лечения за счет применения методов заместительной почечной терапии в 1-5% случаев [2]. Переход ОПП в хроническое почечную недостаточность (ХПН) зачастую ухудшает качество и десятилетний прогноз выживаемости, и, в случае развития терминальной почечной недостаточности, требует применения хронического гемодиализа [3]. Патогенез развития ОПП у кардиохирургических пациентов до сих пор остается не до конца изученным. Основными факторами развития почечного повреждения являются: гипоперфузия, нейрогуморальная активация, оксидативный стресс, нефротоксины, механические факторы, которые индуцируют в организме пациента каскад защитно-приспособительных реакций [4]. Общепринятыми критериями (KDIGO) постановки синдрома ОПП после операций на сердце являются – резкое снижение функции почки, что проявляется увеличением уровня креатинина в течение 48 часов, снижением темпа диуреза [5]. Рутинное определение креатинина сыворотки крови в послеоперационном является доступным, но малоинформативным методом, поскольку на результат может повлиять множество факторов таких как: исходный клиренс креатина, прием препаратов, блокирующих канальцевую секрецию, а также фоновые хронические заболевания (сахарный диабет, заболевания печени) [6]. Последние годы внимание уделяется поиску маркеров острого повреждения почек, которое может позволить проводить выявление и характер патологических изменений в почках на ранних стадиях, дифференцировать поражение в разных отделах нефрона, устанавливать стадию процесса, оценивать интенсивность фиброгенеза. Ранее открытые биомаркеры, NGAL, KIM1, Cystatine С, малоинформативны и обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Привлекают внимание данные о корреляции изменения уровня факторов, регулирующих состояние межклеточного матрикса, с дисфунк-

цией почек и их прогностическая значимость у пациентов с острым повреждением почек, перенесших аортокоронарное шунтирование. Возможные изменения в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов могут быть полезны для прогнозирования риска развития ренальных осложнений, что, возможно, позволит использовать их в качестве биомаркеров ОПП.

**Цель исследования.** Оценить сывороточный уровень металлопротеиназы 8 типа и ее тканевого ингибитора 1 типа у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике до и после аортокоронарного шунтирования.

## Материалы и методы

Обследованы пациенты (n=120) в возрасте от 44 до 75 лет обоего пола с ишемической болезнью сердца, планируемые на операцию аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Группу контроля составили практически здоровые люди (n=30) сопоставимые по возрасту и полу. Исследование проводилось на базе университетской клиники Дальневосточного медицинского университета г. Владивостока и было одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава Протокол №4 от 26 декабря 2016г. Право на проведение исследования закреплялось информированным согласием больного. 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;
  - 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;
  - пациентов с ишемической болезнью сердца 44-75 лет обоего пола (n=40) до и после операции аортокоронарное шунтирование без патологии послеоперационного периода.
- Критериями исключения считали:
- пациентов обоего пола с сопутствующей онкопатологией, с психическими заболеваниями, сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, острыми инфекционными заболеваниями;
  - пациентов моложе 44 лет и старше 75 лет;
  - отказ от участия в исследовании.

У пациентов основных групп производился четырехкратный забор материала: перед операцией, на 1 сутки, 2-е сутки после операции, на 7-е сутки после операции, у людей контрольной группы - однократный забор крови и ретроспективно были распределены в зависимости от клинического состояния после АКШ.

Уровень металлопротеиназы 8 типа (ММР-8) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (ТИМР-1) в сыворотке крови определялся методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostic Inc. (USA).

Методы статистического анализа включали описательную статистику, представленную медианой, верхним и нижним квартилем (Me, Q25, Q75). Для сравнения непрерывных параметров использовали критерий Манна-Уитни в рамках прикладной программы.

Для всех видов статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне  $p < 0,05$ . Для проверки взаимосвязи или независимости между предлагаемыми показателями, выполнялась оценка  $\chi^2$ . Качество и специфичность метода предложенной модели подтверждалась методом ROC-анализа.

## Результаты

Отмечены исходно более высокие значения уровня ММР-8 в сыворотке крови у пациентов I группы до оперативного вмешательства – 2,46 (1,38;7,91) нг/мл,  $p < 0,05$ , в сравнении с группой ОПП и СД 1,39 (0,30;3,23) нг/мл,  $p < 0,05$  и без ОПП – 1,07 (0,64;1,41) нг/мл,  $p < 0,05$  (рис. 1).

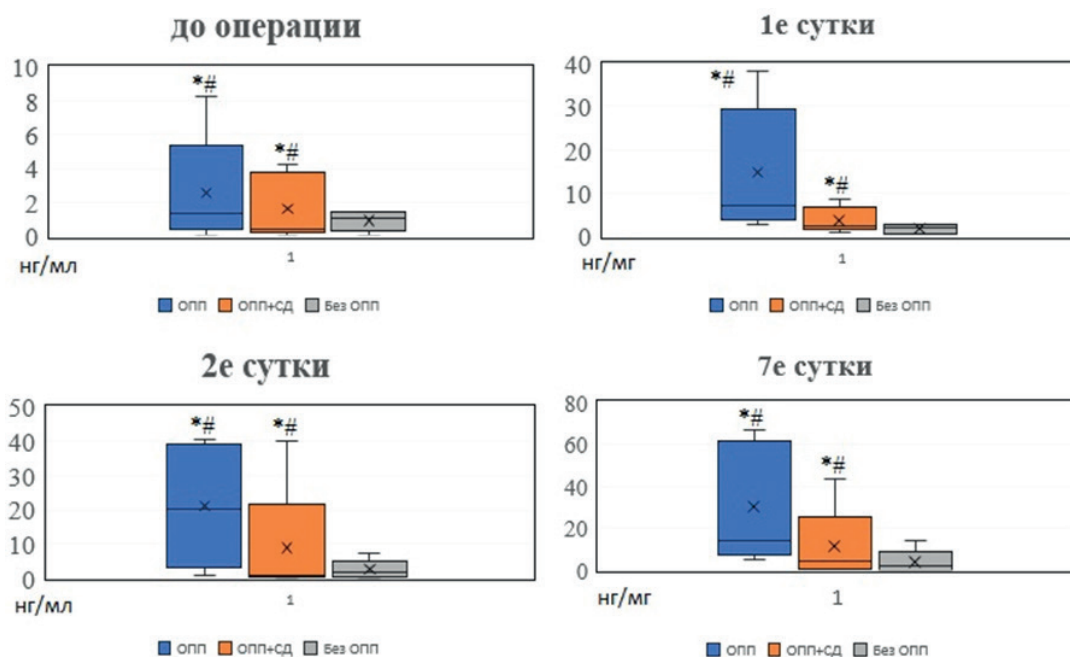
В основной группе на 1 сутки после АКШ получено достоверное увеличение показателя ММР-8 в сыворотке крови до 20,41(6,11;37,81) нг/мл;  $p < 0,05$ , что значительно отличается от группы с ОПП и фоновой патологией СД – 4,50(1,19;7,91) нг/мл,  $p < 0,05$ , а также с III группой без ОПП 2,09(1,31;2,73) нг/мл,  $p < 0,05$ . Анализируя полученные данные, использование ММР-8, как раннего предиктора и биомаркера острого повреждения почки, возможно. Установлена достоверная связь между уровнем ММР-8 и риском возникновения ренальных осложнений ( $\chi^2=3,86$ ; d.f =1,  $p < 0,005$ ). Проведенный ROC-анализ подтвердил, что исходно повышенный уровень в сыворотке крови ММР-8 до и 1 сутки кардиохирургического вмешательства (AUC=0,8 и AUC=0,85) у пациентов с ишемической болезнью сердца имеет высокую вероятность предлагаемого диагностического признака – риска возникновения острого почечного повреждения (рис. 2.).

При анализе содержания ТИМР 1 в сыворотке крови пациентов трех групп установлены определенные различия. Установлено, что в динамике на 1 и 2 сутки после операции уровень ТИМР 1 у пациентов I группы был статистически значимо ниже, чем в других группах больных (таблица 1). Тогда как у пациентов II группы содержание ТИМР 1 в сыворотке крови было повышено еще до операции, оставаясь выше контроля и данных I группы до 7 суток после операции ( $p < 0,05$ ).

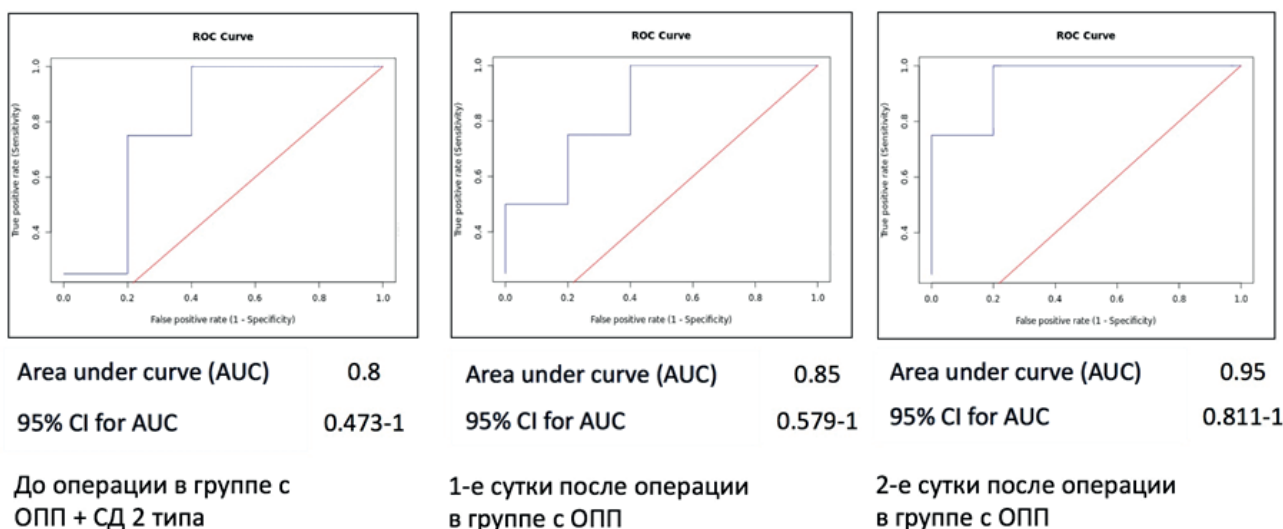
В группе пациентов с гладким течением послеоперационного периода (без ОПП) показатели ТИМР 1 в сыворотке крови повышались через сутки после АКШ ( $p < 0,05$ ) и оставались на высоком уровне весь период мониторинга. На седьмые сутки после операции достоверных различий между группами пациентов не было выявлено. Уровень ТИМР 1 был у всех пациентов выше референсных величин.

## Обсуждение

Матриксные металлопротеиназы (ММРs) представляют собой большое семейство протеиназ. Помимо фундаментальной роли в ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ), они также расщепляют белки клеточной поверхности, активируют цитокины, и участвуют во множественных клеточных процессах. Активность ММРs регулируется с помощью многочисленных механизмов, включая ингибирование эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР). ММРs выполняют несколько функций в почках – участвуют в поддержании белкового каркаса внеклеточного матрикса, но при их избыточном накоплении могут индуцировать развитие фиброза ткани почек при диабетической нефропатии [7]. Возможно, что цитокины и хемокины, которые реагируют на ишемию, участвуют как в повреждении эпителия канальцев, так и в регенерации эпителия канальцев, но механизм остается до конца не изученным. Эффектам ММРs противостоят их ингибиторы (ТИМР), поэтому считается, что дисбаланс в этой системе можно рассматривать как индикатор напряженности процессов образования и деградации компонентов внутриклеточного матрикса. Вероятно, что дисбаланс ММРs и ТИМР модулирует накопление белков ВКМ в сосудах и способствует перегруппировке цитоскелета сосудистой стенки. Данные изменения помогают адаптироваться к стрессовым факторам, но могут иметь и неблагоприятные последствия в виде ухудшения кровоснабжения ткани почки [8]. В нашем исследовании при развитии ренальных осложнений



**Рис. 1. Уровень матриксной металлопротеиназы 8 в сыворотке крови (нг/мл)**  
**Статистическая достоверность различий с группой контроля (p<0,05) - \*; с группой без ОПП (p<0,05) - #**



**Рис. 2. Графики ROC-анализа ММП-8**

наблюдается увеличение уровня концентрации ММП-8 в сыворотке крови. ММП-8 участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса, которое необходимо для поддержания структурной и функциональной целостности ткани почки: клубочков и интерстиция. Фоновая патология: артериальная гипертензия, выраженность и длительность нарушений углеводного обмена могут оказывать влияние на профиль матриксных металлопротеиназ. Низкая активность ММП-8 в группе с ранними почечными осложнениями и нарушением углеводного обмена может быть

связана с подавлением катаболизма компонентов ВМК в условиях гипергликемии. Компенсаторное увеличение уровня TIMP 1 после оперативного вмешательства в обеих исследуемых группах с послеоперационными осложнениями было недостаточным, что могло привести к дисбалансу протеолитической активности с нарушением фильтрационной функции, где основа – это прогрессирующее склерозирование сосудов и клубочков, которое в дальнейшем сопровождается уменьшением количества функционирующих нефронов и увеличением гемодинамической нагруз-

**Таблица 1. Динамика уровня TIMP 1 в сыворотке крови пациентов и в контрольной группе**

Показатели Me Q25; Q75	Исследуемые группы				
	I группа с ОПП	II группа с ОПП+СД	III группа без ОПП	Группа контроля	
До операции	197,18 (186,44; 300,62) $p_{1-2} > 0,05$	259,30* (240,42; 270,30) $p_{2-3} > 0,05$	223,57 (199,61; 277,27) $p_{1-3} > 0,05$	216,36 (203,59; 223,57)	
После операции	1 сутки	197,90 (186,83; 205,78) $p_{1-2} < 0,05$	257,68* (241,25; 278,09) $p_{2-3} > 0,05$		260,88* (239,45; 301,33) $p_{1-3} < 0,05$
	2 сутки	254,30* (224,09; 271,45) $p_{1-2} < 0,05$	301,72* (269,08; 321,24) $p_{2-3} > 0,05$		325,42* (268,15; 370,56) $p_{1-3} < 0,05$
	7 сутки	238,92* (231,82; 291,22) $p_{1-2} > 0,05$	267,67* (244,75; 290,62) $p_{2-3} > 0,05$		300,81* (256,17; 327,14) $p_{1-3} > 0,05$

Примечание: статистически достоверных различий с группой контроля -  $p < 0,05$  -\*; между группами, где 1,2,3 - анализируемые группы

ки на структурные единицы почки. Данный процесс активирует в них процессы фиброзного преобразования, истощает резервные возможности и замыкает порочный круг. Так же тканевой ингибитор (TIMP1) может инактивироваться протеолитическим ферментом – эластазой нейтрофилов (ММР-8), благодаря чему значительно возрастает активность разных металлопротеиназ. Изменения уровня показателей у пациентов в исследуемых I и II-й группах в сравнении с группой контроля и гладким течением послеоперационного периода подтверждают участие ММРs и их ингибиторов в механизмах ренальных осложнений посредством активации протеолиза, что приводит к увеличе-

нию сосудистой и канальцевой проницаемости, и могут влиять на гибель гломерулярных и тубулярных клеток.

### Выводы

Доказана возможность использовать повышение сывороточного уровня ММР-8 в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования в качестве маркера ОПП у пациентов с ИБС. Его можно рассматривать в качестве дополнительного диагностического признака, что позволяют повысить точность и эффективность диагностики острого повреждения почек на ранних стадиях заболевания.

### Литература

1. Bove T, Monaco F, Covello R.D. et al. Acute renal failure and cardiac surgery. HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. 2009; Vol. 1: 13–21.
2. Mao H. et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. Cardiorenal Med. 2013; Vol. 3: 178–199.
3. Hobson C.E. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. Circulation. 2009; Vol. 119: 2444–2453.
4. Kidher E. et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. J. Cardiothorac Surg. 2014; Vol. 9: 89.
5. Haase-Fielitz A. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. Crit. Care Med. 2009; Vol. 37: 553–560.
6. Samra M., Abcar A.C. False estimates of elevated creatinine. Perm. J. 2012; Vol. 16: 51–52.
7. Маркелова Е.В., Здор В.В. и др. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2016; N2: 11–22. DOI: 10.14427/jirai.2016.2.11
8. Кныш С.В., Малков В.А., Чагина Е.А. и др. Изменение матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора-1 при опоясывающем герпесе. Российский иммунологический журнал 2018; Т. 12(21), №4: 683–685.

### Сведения об авторах:

Анатолий Сергеевич Быков, д.м.н., проф., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
 Елена Владимировна Маркелова, д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток. E-mail: markev2010@mail.ru  
 Олеся Игоревна Фомина, аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. E-mail: fomena.oi@mail.ru.  
 Василий Геннадьевич Фисенко, аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. E-mail: fisenko.vg@dvvu.ru  
 Асель Юсуповна Нуртазина, к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Статья участвует в конкурсе публикаций 2019 г. в категории "Иммунопатология". Страница голосования: <https://vk.com/immunopathology>