

УДК 616.12-008.616.61-008.6

## УСПЕШНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИБС И АКТИВНОСТЬ ПРОТЕОЛИЗА: ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

А.С. Скоромная

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, Днепропетровск, Украина

*Цель работы* - установление наличия взаимосвязи между функцией почек и активностью процессов протеолиза при разном характере течения ИБС и виде реваскуляризации миокарда. Проведено исследование 96 пациентов с различными формами ишемической болезни сердца, которым была проведена реваскуляризация миокарда, путем стентирования коронарных артерий либо проведением тромболитической терапии. Доказана достоверная ассоциация активности и направленности протеолитических процессов с наличием поражения почек.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, активность матриксных металлопротеиназ, фрагменты фибронектина, нарушение функции почек.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности пациентов с хронической болезнью почек [30] и независимым фактором риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22, 31]. С другой стороны, появление нарушения функции почек у больных с ИБС вызывает появление либо прогрессирование гипертензии [6] и дислипидемии, и, соответственно, ускоренное прогрессирование коронарного атеросклероза. Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значительно ухудшает прогноз при остром коронарном синдроме (ОКС). По данным канадского регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [29], у 11774 больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, не-Q ИМ и нестабильной стенокардией снижение СКФ в диапазоне 30-60 мл/мин увеличивало риск смерти в 2,09 раза; при СКФ < 30 мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза [18]. У 13307 пациентов, участников в исследованиях, TIMI при ОКС без подъема ST, снижение СКФ способствовало росту смертности в течение первых 30 дней на 19%, в течение первых 6 месяцев на 16%. Снижение функции почек предрасполагает к неблагоприятным исходам и при проведении реваскуляризации миокарда у больных с хронической ИБС (ХИБС). Интраоперационная смертность при аортокоронарном шунтировании (АКШ) у больных со стойким ухудшением функции почек возрастает более чем в 7 раз [18]. Влияние величины СКФ на смертность больных, перенесших АКШ, также остается значимым и при длительном (>15 лет) наблюдении [33]. Наряду с достаточно изученными базисными процессами тромбоза и воспаления ухудшению прогноза при ОКС также способствует активация процессов протеолиза [14], в частности, активация матриксных металлопротеиназ (ММП) 2 и 9 и фрагментация фибронектина (ФФН) [2, 3, 4].

Было доказано, что изменение активности ММП является независимым предиктором дестабилизации атеросклеротической бляшки [20, 37], постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [17]. Нами установлено, что уровень активности ММП-2, 9 повышается в ранние сроки после начала симптомов (3-6 часов), затем резко снижаясь у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST и успешной интервенционной реваскуляризацией [32]. Активированные ММП запускают и более длительный процесс постинфарктного ремоделирования путем деградации компонентов внеклеточного матрикса миокарда, тем самым способствуя прогрессированию сердечной недостаточности у постинфарктных больных [14]. Фибронектин (ФН) является одним из компонентов

внеклеточного матрикса, и при активации процессов протеолиза запускается процесс его фрагментации [26], что само по себе является чувствительным, однако неспецифичным маркером характера течения многих патологических процессов, в том числе и ИБС. Характер фрагментации нативного ФН, образование фрагментов ФН (ФФН), приобретающих и новые свойства, значимые для процессов тромбоза и воспаления, может не только отображать активность протеолиза, но и дополнительно влиять на системный метаболизм соединительной ткани путем активации протеолитических процессов и изменения лиганд-связывающей активности ФН. Таким образом, активация протеолитических процессов значима для кардиоваскулярной патологии, однако несомненно и то, что патологическая деградация матрикса у больных ИБС является не только локальным, но и системным процессом, и подобные нарушения могут быть одним из патогенетических звеньев реализации кардиоренального синдрома. Однако сегодня, согласно анализу данных литературы, они остаются практически неизученными.

*Целью работы* явилось установление наличия взаимосвязи между функцией почек и активностью процессов протеолиза при разном характере течения ИБС и виде реваскуляризации миокарда.

### Материалы и методы

Базу данных исследования составили 64 пациента с ОКС и 32 с ХИБС без известной почечной патологии в анамнезе. Исходя из целей и задач исследования, все пациенты были разделены на три группы: пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ), подвергшиеся успешному первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА) (n=34); пациенты с ОИМ с проведенной тромболитической терапией (ТЛТ) (n=30); группа пациентов с ХИБС (n=32), стенокардия напряжения II-IV функциональных классов со стентированием коронарных артерий в плановом порядке. В качестве контрольной группы была обследована группа практических здоровых лиц с низким риском развития ИБС по шкале SCORE [11] (n=17) подобного возраста, поскольку возраст является основной из переменных, влияющих на активность процессов протеолиза. Известно, что определенные возрастные особенности в уровне протеолитической активности организма, отражены, с одной стороны, более глубокой деградацией ФН, за счет появления низкомолекулярных (ММ <45 кДа) в возрасте > 60 лет [12]. С другой стороны, существуют данные о преимущественной активности ММП-

2 в возрасте <30 лет [15]. Исследования были проведены в соответствии с этическими нормами, с письменного согласия пациентов.

Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, оценку антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), ЧСС, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, липидограмму, определение уровня креатинина плазмы крови (кинетическим методом, тест-системы Roche Diagnostics) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин по формуле Cockcroft-Gault, стандартное эхокардиографическое исследование с определением размеров полостей сердца и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Все пациенты в группах были разделены на подгруппы в зависимости от наличия нарушения функции почек СКФ  $d' > 60$  мл/мин как величины, отражающей наличие значимого нарушения функции почек [33].

Для определения активности ММП 2, 9 и индивидуального спектра ФФН использовали плазму крови, взятую из периферического венозного русла до и сразу же после окончания процедуры реваскуляризации. Для подавления дальнейшего протеолиза *in vitro* в плазму сразу после забора крови добавляли ингибиторы протеолитических ферментов (EDTA). Разделение матриксных металлопротеиназ (ММП-9 та ММП-2) в плазме крови проводили с помощью электрофореза [27] в полиакриламидном геле (ПААГ). Присутствие и активность ММП-9 и ММП-2 определялась методом энзимографии [24]. Обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Videodensitometr Sorbfil Version 1.8.; данные оценивались в процентах активности, за норму было взято 100% активности пула плазмы лиц контрольной группы.

Для анализа фрагментации ФН [8] использовался метод иммуноблота с использованием кроличьих антител к ФН плазмы крови человека (ДАСО, Дания) и конъюгированных с пероксидазой хрена антикроличьих антител (BioRad, США). Перенесение белков на нитроцеллюлозную мембрану Sigma (США) проводили при силе тока 260 мА на протяжении 2 часов. В качестве электродного буфера использовали раствор, содержащий трис- 0,025 М, глицин- 0,19 М и этанол- 20%. Для блокирования и промывания использовали забуференный физиологический раствор (ЗФР), содержащий твин-80 0,05% (ТФБ). В качестве негативного и позитивного контроля к ФН плазмы крови человека использовали соответствующие стандарты из тест-набора ИФА-ФН фирмы НВО Иммунотех (Россия, Москва).

Статистический анализ данных [7] проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 («StatSoft», США). Поскольку показатели имели нормальное распределение, описательная статистика подавалась в виде арифметического среднего и стандартного отклонения. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена применялся для оценки линейной связи между рангами значений двух количественных показателей. Статистически достоверными считали различия  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Все подгруппы пациентов были сопоставимы по основным клиническим признакам, уровню липидов, ФВЛЖ. Среди больных доминировали пациенты мужского пола  $H' 80\%$ . Возраст пациентов колебался от 48 до 82 лет ( $55,4 \pm 15,2$  года). Наличие артериальной гипертензии свыше 140/90 мм рт. ст. при трех различных измере-

ниях зафиксировано у 86 пациентов (89,5%), причем уровень ДАД был достоверно выше во всех группах с поражением почек ( $97 \pm 15$ ;  $p = 0,009$ ); средняя длительность ее составила  $65,2 \pm 3,2$  месяца. Длительная АГ была выявлена у 65 больных (67,7%), 69 пациентов (72%) имели два и более фактора риска ССЗ. Обращает на себя внимание, что такой фактор риска ССЗ, как атерогенная дислипидемия, отсутствовал у 25 (39%) пациентов с ОКС и 13 (40%) с ХИБС, несмотря на клинически тяжелое течение заболевания и необходимость реваскуляризации. Это еще раз подчеркивает практическую прогностическую значимость нелипидных механизмов прогрессирования атеросклероза. Наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (в стадии ремиссии) было отмечено у 15 (23,4%) пациентов с ОКС и у 8 (25%) с ХИБС.

Таблица 1- Клиническая характеристика больных

Признак	ОИМ (n=64)		ХИБС (n=32)	Контрольная группа (n=17)
	ЧКВ (n=34)	ТЛП (n=30)		
Возраст, г	61±9	57,8±1,3	60±9,5	55±7,2
Мужской пол,%	82,3(28)	83,3 (25)	84,3 (27)	82,3(14)
ИМТ >24,9; %	70,5(24)	53,3(16)	84,3 (27)	11,7(2)
АГ,%	78,5(27)	63,3(19)	50%(16)	0(0)
Курение,%	78,5(27)	65(20)	31,25(10)	0(0)
Сахарный диабет,%	21,4 (8)	33,3 (10)	18,75 (6)	0(0)
ИМ в анамнезе,%	29,4 (10)	50 (15)	53,1 (17)	0(0)
ФВ ЛЖ,%	57,7±8	63,4±6	59,9±9	67,3±8
ОХС (ммоль/л)	4,5±0,7	4,6±0,9	4,7±1,1	3,8±1,1
ТГ (ммоль/л)	1,2±0,4	1,4±0,3	1,5±0,6	0,9±0,4
СКФ >60 мл/мин; %	21(61,7)	18(60)	20(62,5)	100(17)

Базисная медикаментозная терапия была назначена всем пациентам до стентирования КА и проведения тромболитика (стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза) и согласно действующим стандартам Украинской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов [5, 36], включала антитромбоцитарную терапию (АСК, клопидогрель), статины, ИАПФ/БРА, в-адреноблокаторы (ББ), нитраты. ЧКВ было проведено всем больным с ХИБС, пациентам с ОКС было проведено первичное ЧКВ с последующим стентированием. Гемодинамически значимым считали стеноз более 50% магистральной коронарной артерии или доминирующей боковой ветви.

Наличие поражения почек (ПП) при острой коронарной патологии определялось как снижение СКФ <60 мл/мин. Поскольку все пациенты были без известной почечной патологии в анамнезе и при последующем дообследовании не было выявлено признаков ХПН, поэтому в ситуации острого нарушения гемодинамики считали возможным прибегнуть к классификации RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease) [21, 23], определяющей острое поражение почек как острое (1-7 дней) и продолжительное (>24 часов) снижение клубочковой фильтрации [33]. Исходя из критериев данной классификации, у 13(20,3%) пациентов группы ОКС был риск возникновения острого поражения почек (увеличение уровня сывороточного креатинина в 1,5 раза). Пациенты, находящиеся на гемодиализе, с кардиогенным шоком, были исключены из исследования.

Непосредственные результаты вмешательства в группе ХИБС считали удовлетворительными в случае: исчезновения приступов стенокардии; снижено ФК стенокардии, исчезновения стенокардии III-IV функционального класса, отсутствия ишемии при нагрузочном тестировании, ИМ, повторных вмешательств на стентирован-

ном сегменте и стентированном сосуде, АКШ, смерти, тяжелых аритмий; также учитывали ангиографические признаки успешности процедуры. Успешность непосредственных результатов достигла 83,5%. В группе ОКС критериями успешности процедуры ЧКВ считали интраоперационную регрессию болевого синдрома, резолюцию подъема сегмента ST, восстановление миокардиального кровотока до уровня II-III по классификации TIMI [34] прирост 65%, и по классификации Myocardial Blush Grade (MBR) [38] 40%. В группе пациентов с ТЛТ успешность проведенной терапии оценивалась как: полное прекращение боли, положительная динамика ЭКГ (уменьшение подъема сегмента ST более чем на 70%), пробежки ускоренного идиовентрикулярного ритма триада, специфичная для успешного восстановления кровотока [19] и составила 100%.

Сахарный диабет (СД) играет центральную роль в склерозировании клубочков путем нарушения обмена компонентов внеклеточного матрикса и, прежде всего, коллагенов [1, 30, 35]. Наличие СД закономерно сопровождалось снижением функции почек в группе ургентных пациентов с ЧКВ ( $r=0,49$ ;  $p=0,03$ ) и у пациентов с ХИБС ( $r=0,522$ ;  $p=0,008$ ), у пациентов с ТЛТ зависимость была недостоверной. Гипергликемия запускает каскад биохимических изменений в клубочках, канальцах и интерстиции почек, приводящих к активации синтеза коллагена. Наряду с этим в почках снижается активность коллагенолитических ферментов. В итоге происходит избыточная аккумуляция коллагена, которая становится ключевым звеном в развитии диабетического нефросклероза. В процессе деградации внеклеточного матрикса принимают участие две основные ферментные системы: матриксные металлопротеиназы (ММП) и система активации плазминогена [2, 9, 10, 16]. У пациентов с ХИБС и ПП было обнаружено статистически значимое повышение уровня активности ММП-9 как в коронарном ( $r=-0,439$ ;  $p=0,05$ ), так и в периферическом русле ( $r=-0,462$ ;  $p=0,04$ ), в сравнении с группой контроля и пациентами без ПП. Это может свидетельствовать о том, что активация ММП-9, традиционно связываемая лишь с патологическим ремоделированием матрикса в сердце и сосудах, может оказывать системное влияние и на функцию матрикса в почках и их функцию в целом. У пациентов с ОКС и ПП, напротив, снижение СКФ  $<60$  мл/мин сопровождалось снижением уровня активности ММП-9 ( $r=0,243$ ;  $p=0,03$ ) достоверно в периферическом русле (табл. 3). Эти изменения свидетельствуют о том, что с увеличением длительности клинически выраженного заболевания до реваскуляризации сочетанного патологического ремоделирование матрикса в сердце и в почках становится более тесно взаимосвязанным.

Повышение активности ММП-2 в периферической крови у пациентов с ИМ после процедуры ЧКВ (табл. 3) было негативно связано с наличием СД ( $r=-0,47$ ;  $p=0,03$ ) [32], аналогичная достоверная взаимосвязь наблюдалась и в группе пациентов с ТЛТ ( $r=-0,14$ ;  $p=0,03$ ). Это согласуется с данными Rysz J. et al. [28], где уровень ММП-2 был значительно ниже у пациентов с СД и ПП, в сравнении с пациентами без СД, но с наличием ПП. Изменения активности ММП-9 у пациентов с ХИБС и СД носили недостоверный характер, у пациентов с ОИМ и СД в зависимости от функции

почек изменения также были недостоверными, однако носили характер явной тенденции ( $r=0,243$ ;  $p=0,329$ ).

Общая концентрация ФН у всех пациентов (табл. 2) при поступлении не была связана с уровнем СКФ ( $r=0,228$ ;  $p=0,453$ ). Напротив, сохранная функция почек сильно и позитивно коррелировала с присутствием в плазме крови больных с ИМ ФФН 180-190 кДа ( $r=0,522$ ;  $p=0,0002$ ), имеющих свойства опсонин. Их отсутствие в плазме приводит к торможению аутологичного лизиса тромба. При сохраненной функции почек у пациентов с ИМ, подвергшихся ТЛТ, наблюдалась достоверная позитивная корреляция и с присутствием ФФН 90-95 кДа ( $r=0,346$ ;  $p=0,0186$ ). Наличие данных ФФН отражает активность эластазы нейтрофилов и прострептокиназную активность. Одновременно в группах пациентов с СКФ  $<60$  мл/мин значительное нарушение функции почек достоверно коррелировало с присутствием в плазме ФФН 125-140 кДа ( $r=0,353$ ;  $p=0,016$ ) и несколько слабее с присутствием ФФН 200 кДа ( $r=0,257$ ;  $p=0,020$ ). Фрагмент ФН 125-140 кДа отсутствует при нормальных условиях и тесно связан с наличием острого воспаления и особенно активностью эластазы моноцитов. Фрагмент ФН 200 кДа может стимулировать взаимодействие тромбоцитов и фибрина, а также активировать ММП 1, 2, 3 и 9, способствует ремоделированию сосудов и деструкции атеросклеротической бляшки [2, 4, 8]. Это говорит о том, что, несмотря на успешное проведение реперфузии, нарушение функции почек у пациентов с ОКС может влиять на ухудшение исходов пациентов путем изменения спектра ФФН в плазме крови, что, в свою очередь, ведет к поддержанию активности тромботических и воспалительных процессов. У пациентов с ХИБС снижение функции почек было достоверно ассоциировано с присутствием в плазме фрагментов 40-45 кДа ( $r=0,447$ ;  $p=0,02$ ) и повышением уровня активности ММП-9 ( $r=0,418$ ;  $p=0,04$ ), что является дополнительным доказательством взаимосвязи этих звеньев протеолиза, т.к. данные ФФН сами имеют скрытую ММП активность, а также активируют синтез ММП [13, 16, 20]. Наличие у этих пациентов длительной артериальной гипертензии (АГ) и СД достоверно отрицательно коррелировало с присутствием в плазме фрагментов ФН 100-110 кДа, модулирующих процессы апоптоза и активность ММП, ( $r=-0,487$ ;  $p=0,01$ ;  $r=-0,522$ ;  $p=0,008$ , соответственно) и 50-59 кДа, имеющих скрытую ММП активность ( $r=-0,447$ ;  $p=0,02$ ).

Таблица 2 - Частота выявляемости фрагментов ФН у обследованных больных

ФФН, кДа	ФФН, норма %	Частота выявления фрагментов ФН при поступлении, % (abc)					
		1 (n=23)	1.1 (n=11)	2 (n=16)	2.1 (n=14)	3 (n=23)	3.1 (n=9)
90-95	80	82,6(19)	63,6(7)*	18,7(3)	14,2(2)	65,2(15)	44,4(4)
125-140	0	65,2(15)*	90,9(10)***	81,2(13)*	92,8(13)*	78,2(18)*	88,8(8)*
180-190	10	86,9(20)*	27,2(3)***	12,5(2)	14,2(2)	91,3(21)***	55,5(5)***
200	50	100(23)*	100(11)*	87,5(14)	92,8(13)*	100(23)	88,8(8)*

Примечание:

1-пациенты с ОКС и ЧКВ без ПП; 1.1-пациенты с ОКС и ЧКВ, наличием ПП; 2-пациенты с ОКС и ТЛТ без ПП; 2.1- пациенты с ОКС и ТЛТ, наличием ПП; 3-пациенты с ХИБС и плановой реваскуляризацией без ПП; 3.1- пациенты с ХИБС и плановой реваскуляризацией, наличием ПП; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с нормой; \*\* -  $p < 0,05$  между подгруппами с ПП и без ПП.

Таблица 3 - Активность ММП в периферической крови обследованных больных

ММП, %	При поступлении					
	1 (n=23)	1.1 (n= 11)	2 (n=16)	2.1 (n=14)	3 (n=23)	3.1 (n=9)
ММП-9	359±54*,**	178,5±56**	301,3±32*	263,5±43,2*	208±36	392,5±79,3*
ММП-2	217±64*	147±16,8*	93,5±24	78±12,4	183,4±56*	121±72,5

Примечание: 1-пациенты с ОКС и ЧКВ без ПП; 1.1-пациенты с ОКС и ЧКВ, наличием ПП; 2-пациенты с ОКС и ТЛТ без ПП; 2.1- пациенты с ОКС и ТЛТ, наличием ПП; 3-пациенты с ХИБС и плановой реваскуляризацией без ПП; 3.1- пациенты с ХИБС и плановой реваскуляризацией, наличием ПП; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с нормой; \*\* -  $p < 0,05$  между подгруппами с ПП и без ПП.

### Выводы

1. У всех больных с ИБС независимо от клинической формы (ОИМ, ХИБС) и вида реваскуляризации наблюдается достоверная ассоциация активности и направленности протеолитических процессов с наличием ПП (СКФ < 60 мл).

2. У больных с ОИМ наблюдается достоверная взаимосвязь снижения активности ММП9 в периферической крови при наличии ПП, которая, напротив, приобретает тесный позитивный характер у больных с ХИБС. Это может отражать особенности формирования кардиоренального синдрома у больных с ИБС, свидетельствуя, что с увеличением длительности клинически выраженного заболевания до реваскуляризации сочетанное патологическое ремоделирование матрикса в сердце и в почках становится тесно взаимосвязанным.

3. Сохранение функции почек у больных с ОИМ независимо от вида реваскуляризации было достоверно связано с наличием ФФН, стимулирующими аутологичный лизис тромба и меньшей частотой ФФН, стимулирующих активность фагоцитов и воспаления.

4. У пациентов с ХИБС снижение функции почек было достоверно ассоциировано с присутствием в плазме ФФН, стимулирующих активность ММП9, что является дополнительным доказательством взаимосвязи этих звеньев протеолиза в развитии кардио-ренального синдрома, более выраженных в присутствии СД и АГ с появлением также ФФН, усиливающих процессы апоптоза и ФФН, имеющих скрытую ММП активность и способность к геномной активации синтеза ММП.

### Литература

1. Бугаенко, В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и кардиоренальный синдром/ В.В. Бугаенко// Украинский кардиологический журнал. - 2012. - № 10. - С.3.
2. Дзяк, Г.В. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q/ Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, А.П. Иванов, А.И. Шевцова // Серце і судини. Київ: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛЬ». - 2007 - №1(17). - С.13.
3. Ена, Я.М. Клиническая ценность определения фибронектина при внутренних болезнях/Я.М. Ена, Л.Ф. Коноплева, А.А. Чаяло// Клиническая медицина. - 2001.-№2. - С.7.
4. Златопольский, А.Д. Роль фибронектина и возможное участие его протеолитических фрагментов в изменении поведения клеток/ А.Д. Златопольский// Вестник АМН СССР. - 1991. - №2. С.7.
5. Коваленко, В.М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування/ В.М. Коваленко, М.І. Лутай //К.: МОРИОН. 2011. - С.7.
6. Коваль, Е.А. Взаимосвязь артериальной гипертензии, особенностей гуморального иммунного ответа и клинического течения заболевания у больных с Q- инфарктом миокарда/ Е.А.

Коваль, А.П. Иванов, А.И. Шевцова // Матеріали регіональної науково-практичної конференції «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» 23 березня 2006 р. м. Івано-Франківськ. 2006. - С.2.

7. Леонов, В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Часть II. История биометрии и ее применения в России/ В.П. Леонов//Международ. Журн. Мед. Практики. - 1999. - №4. - С.13.

8. Пелешенко, А.Б. Фрагменты фибронектина в патогенезе, диагностике и лечении заболеваний/А.Б. Пелешенко, А.И. Шевцова, А.З. Бразалук, Н.В. Лутай// Лабораторная диагностика. - 2004.- №2. - С.9.

9. Пелешенко, Г.Б. Зміна ступеня деградації фібронектину при гострому Q-інфаркті міокарда та під дією антитромботичних препаратів/ Г.Б. Пелешенко, О.А. Коваль, А.П. Иванов, А.І. Шевцова // Медична хімія. - 2004. - №3. С.3.

10. Arbel, Y. Impact of estimated glomerular filtration rate on vascular disease extent and adverse cardiovascular events in patients without chronic kidney disease/ A. Halkin, A. Finkelstein [et al.] // Can. J. Cardiol. - 2013. - Vol.29. - 18 p.

11. Conroy, R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project/R. Conroy, K. Pyorala, A. Fitzgerald [et al.]// Eur. Heart. J. - 2003. - Vol. 24. - 16 p.

12. Cuervo, A. How do intracellular proteolytic systems change with age?/A. Cuervo, J. Dice// Frontiers in Bioscience. - 1998. - Vol. 3. - 18 p.

13. Dimitrijevic, M. The involvement of immune reactions in cardiac damage during acute myocardial infarction: role of cell-mediated immune response / M.Dimitrijevic, Z.Vasiljevic, L.Vuckovic-Dekic, S.Spasic // Panminerva Med. - 1997. - Vol.39. - 9 p.

14. Fang YiNan. Value of biochemical marker detection in risk stratification in patients with acute coronary syndrome/ Nan Fang Yi, Ke Da Xue, XueBao// J. South. Med. Univ. - 2010. - Vol. 30. - 6 p.

15. Galis, S. Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis/ S.Galis, J.Khatiri// Circ. Res. - 2002. - Vol. 90. - 2 p.

16. Galis, Z. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques/ Z. Galis, G. Sukhova, M. Lark, P. Libby // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 3. - 10 p.

17. Gardner, R. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure/ R. Gardner [et al.]// Eur. Heart. J. - 2007. - Vol. 28. - 2 p.

18. Granger, C. Predictors of in-hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)/ C. Granger// Eur. Heart. J. - 2002. - Vol. 23. - 2 p.

19. Griffin, B. Manual of Cardiovascular Medicine. Second edition/ B. Griffin, E. Topol. Lippincott & Williams - 2004. - 1236 p.

20. Higo, S. Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection/ S. Higo// Circ. J. - 2005. - Vol. 69. - 6 p.

21. KDIGO. Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury/ / Kidney International Supplements. - 2012. - Vol. 2. - 138 p.

22. Khurshid, A. Coronary stents in patients with ST-elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing primary percutaneous coronary intervention/ A. Khurshid// Korean Circ. J. - 2012. - Vol. 42. - 9 p.

23. Kuitunen, A. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification/ A. Kuitunen [et al.]// Ann. Thorac. Surg. - 2006. - Vol. 81. - 5 p.

24. Kupai, K. Gelatin zymography for detection of matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9) from myocardium samples/ K. Kupai// A practical manual. - 2011. - 29 p.

25. Kupai, K. Matrix metalloproteinase activity assays: Importance of zymography/ K. Kupai, G.Szucs, S. Cseh [et al.]// J.Pharm.Toxicol.Methods. - 2010. - Vol. 61. - 5 p.
26. Lohi, J. Pericellular substrates of human mast cell tryptase: 72,000 dalton gelatinase and fibronectin/ J.Lohi, I.Harvima, J.Keski-Oja// J. Cell Biochem. - 1992. - Vol.50. - 12 p.
27. Patricia, A. Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors/ A. Patricia, Snoek-van Beurden, W. Johannes// BioTechniques. - 2005. - Vol. 38. - 10p.
28. Rysz, J. Serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and metalloproteinase tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in diabetic nephropathy/ J. Rysz [et al.]// J. Nephrol. - 2007. -Vol. 20(4). - 9p.
29. Santopinto, J. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) / J. Santopinto [et al.]// Heart. - 2003. - Vol. 89. - 6 p.
30. Sarina van der Zee. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease/ Sarina van der Zee, B. Usman, E. Sammy [et al.]// Nature Reviews Cardiology. - 2009. - Vol.6. - 9 p.
31. Sion, K. Chronic kidney disease is associated with increased coronary artery atherosclerosis as revealed by multidetector computed tomographic angiography/ K. Sion, C. Albert, Li Dong [et al.]// Tex. Heart Inst. J. - 2012. -Vol. 39. - 2 p.
32. Skoromna, A. Successful percutaneous coronary intervention immediately suppresses and further normalizes metalloproteinase-9 activity in greater extent in acute coronary syndrome than in chronic coronary artery disease patients/ A. Skoromna, O. Koval, G. Dzyak, A. Kuryata //JACC. - 2012. - Vol.59. - 1p.
33. Stevens, A. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate / A. Stevens [et al.]// N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - 10 p.
34. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings/The TIMI Study Group//N. Engl. J.Med. - 1984. - Vol.33. - 7p.
35. Tonelli, M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review/ M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton// Amer. J. Soc. Nephrol. - 2006. - Vol. 17. - 13 p.
36. Wijns, W.Guidelines on myocardial revascularization/W.Wijns, P.Kolh, N.Danchin [etal.]//The European Society of Cardiology. - 2010. -40 p.
37. Wilson, E. Myocardial remodelling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium/ E. Wilson, F. Spinale //Ann. Med. - 2001. - Vol. 33. - 11 p.
38. Zijlstra, F. Myocardial Blush Grade: An Angiographic Method to Assess Myocardial Reperfusion/ F. Zijlstra, W. Arnoud, G. Suryapranata [et al.] // Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 33. - 7 p.

## SUCCESSFUL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ACTIVITY OF PROTEOLYSIS: THE IMPACT OF RENAL IMPAIRMENT

A.S. Skoromnaya

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy", Dnipropetrovsk, Ukraine

The purpose of the study was to establish the interrelation of renal functions and proteolytic processes activity in various ischemic heart disease course and different types of myocardial revascularization.

*96 patients with various forms of ischemic heart disease underwent myocardial revascularization by coronary artery stenting or by thrombolytic therapy. The association between the proteolytic processes activity and orientation with the presence of kidney damage was established.*

**Key words:** *ischemic heart disease, matrix metalloproteinases activity, fibronectin fragments, kidney function impairment.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: arvenn@ukr.net

Поступила 18.03.2013