

УДК 616.127-005.8:616.124-007.61]-07:577.112

БЕРЕЗИН А.Е., ЛИСОВАЯ О.А.
Запорожский государственный медицинский университет

ВАСКУЛЯРНЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ. ЧАСТЬ I

Резюме. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между циркулирующим уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-1 (VEGF-1) и частотой наступления повторных коронарных и церебральных ишемических событий у больных артериальной гипертензией (АГ) III стадии.

Материал и методы. В исследование были включены 102 пациента с гипертонической болезнью III ст. легкой и умеренной степени тяжести через 3 недели после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Период наблюдения составил 12 месяцев с 3-месячными интервалами. Циркулирующий уровень VEGF-1 оценивался однократно в начале исследования. Клинические интервью проводились каждые 3 месяца в течение 1 года после получения образцов крови. В качестве клинических точек учитывались все кардиоваскулярные исходы.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что медианы циркулирующих уровней VEGF-1 у больных с АГ III стадии, продемонстрировавших 1, 2, 3 случая и более повторных сердечно-сосудистых событий, составляют 373,80 пг/мл (95% ДИ 342,90–479,70 пг/мл), 539,96 пг/мл (95% ДИ 444,28–865,56 пг/мл) и 724,66 пг/мл (95% ДИ 558,72–890,66 пг/мл) соответственно, что достоверно превышает таковой у лиц, для которых новые клинически значимые кардиоваскулярные исходы документированы не были (Me 289,28 пг/мл; 95% ДИ 279,71–345,88 пг/мл) ($P = 0,001$ для всех случаев). Наиболее оптимальной в отношении предсказующей ценности для будущих кардиоваскулярных событий является точка разделения VEGF-1, равная 403,57 пг/мл (площадь под кривой = 0,76; 95% ДИ 0,602–0,917; $P = 0,001$) при чувствительности и специфичности 78,6 и 70,0% соответственно. При этом у обследованных лиц при уровне циркулирующего VEGF-1 более 403,57 пг/мл количество зарегистрированных кардиоваскулярных событий в течение одного года наблюдения было достоверно выше по сравнению с лицами с более низким уровнем VEGF-1 (ОШ 4,11; 95% ДИ 2,66–7,28; $P = 0,001$).

Вывод. Циркулирующий уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-1 является независимым предиктором возникновения кумулятивных кардиоваскулярных исходов у больных с гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года после мозгового ишемического инсульта.

Ключевые слова: васкулярный эндотелиальный фактор роста-1, ишемический инсульт, гипертоническая болезнь III ст., клинические исходы, прогноз.

Формирование мозгового ишемического инсульта сопряжено с возникновением локального и системного воспалительного ответа, в значительной мере опосредующего тяжесть глионейронального повреждения, дисфункции эндотелия, а также нарушение механических качеств покрышки атеромы и структуры липидного ядра [4, 19]. Все это играет важную роль в возникновении повторных атеротромботических событий, в том числе и в иных сосудистых бассейнах [6]. Несмотря на значительное количество исследований, демонстрирующих непосредственную взаимосвязь между содержанием

некоторых провоспалительных цитокинов и кардиоваскулярным риском, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших мозговой ишемический инсульт, роль низкоинтенсивной провоспалительной

Адрес для переписки с авторами:

Лисовая Оксана Александровна
69096, г. Запорожье, ул. Днепровские Пороги, 19-186
oksana.lisovaya@gmail.com

© Березин А.Е., Лисовая О.А., 2014

© «Международный неврологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

активации в отношении модуляции отсроченных клинических событий остается противоречивой [3, 14, 29]. Предполагается, что провоспалительные цитокины способны модулировать активность эндотелиоцитов посредством индукции синтеза васкулярного эндотелиального фактора роста-1 (vascular endothelial growth factor — VEGF) [7, 18]. Последний представляет собой гетеродимер гликопротеиновой природы, синтезируемый широким спектром клеток, и является представителем суперсемейства эндотелиальных факторов роста с выраженными ангиопоэтическими качествами [7]. Свой биологический эффект VEGF реализуют посредством связывания с рецепторами тирозинкиназ на поверхности эндотелиоцитов, стимулируя клеточный рост, пролиферацию и миграцию, что в итоге способствует неоангиогенезу и изменению проницаемости сосудистой стенки [24, 27]. Установлено, что VEGF-1, являясь лигандом для альфа-5/бета-1 интегрина, может активировать миграцию моноцитов и эндотелиоцитов, потенцируя воспалительный ответ и вазодилатацию [15, 18]. При этом паракринная регуляция активности VEGF-1 посредством связывания последнего со специфическими солубилизованными рецепторами имеет важное значение для модулирования всего процесса в целом [25]. Необходимо отметить, что в некоторых ранних исследованиях было установлено, что многие маркеры дисфункции эндотелия, включая VEGF-1, и индикаторы провоспалительной активации не обладают предсказующей ценностью в отношении наступления неблагоприятных клинических событий в когортах лиц с исходно низким или умеренным кардиоваскулярным риском [12, 20]. Напротив, для больных очень высокого кардиоваскулярного риска подобная ассоциация установлена [21, 22]. В то же время предсказующая ценность VEGF-1 в отношении рекуррентных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ III стадии не установлена.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между циркулирующим уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-1 и частотой наступления повторных коронарных и церебральных ишемических событий у больных с артериальной гипертензией III стадии.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 102 пациента с гипертонической болезнью III ст. легкой и умеренной степени тяжести через 3 недели после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Инициальная тяжесть мозгового инсульта верифицировалась с помощью шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [16]. Тип ишемического инсульта классифицировался на основании критериев TOAST [1]. Функциональная способность пациентов оценивалась с помощью шкалы Бартел [5] и модифицированной шкалы Рэнкина [9]. Функциональные исходы были оценены при поступлении пациента

в стационар и через 3 недели лечения до включения в исследование. Всем пациентам выполнялась контрастная спиральная компьютерная томография на аппарате Somatom Spirit (Siemens, Германия) по традиционной методике с использованием неионного контраста Omnipak (Amersham Health, Ирландия).

Образцы крови для последующего определения уровня VEGF-1 и высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-СРП) отбирались в утренние часы (7.00–8.00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре не более -35°C . Содержание VEGF-1 было измерено методом ELISA с использованием коммерческих лабораторных наборов производства Bioscience (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание hs-СРП было измерено с помощью нефелометрической техники на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

Для верификации клинически значимых кардиоваскулярных событий использовался метод интервью с интервалом 1 месяц, а также ревьюирование доступной медицинской документации на протяжении 1 года наблюдения. В качестве клинических точек учитывались все кардиоваскулярные исходы, а именно: повторный инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца (ИБС), внезапная смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность (СН) и потребность в госпитализации по этим причинам. Верификация впервые возникших случаев ИБС, васкулярных событий, СН, а также сахарного диабета осуществлялась с учетом действующих клинических соглашений [2, 23, 30]. Все данные о возникших кардиоваскулярных событиях представлялись как кумулятивные.

Статистическая обработка результатов

Анализ полученных данных проводился с использованием программы SPSS for Windows v. 20.0 (США). Все данные были представлены в виде среднего значения (M), 95% доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), а также квартилей, межквартильного интервала (МКИ) или перцентилей. В зависимости от типа распределений анализируемых показателей использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 -тест. Потенциальные факторы, которые могли бы ассоциироваться с наступлением кумулятивных

клинических событий, были идентифицированы с помощью унивариантного анализа (ANOVA). С помощью ROC-анализа (Receiver operating characteristic) были установлены концентрации VEGF-1 с наиболее оптимальной предсказывающей ценностью в отношении кумулятивной клинической точки. В последующем в мультивариантной пропорциональной модели Кокса были верифицированы предикторы кардиоваскулярных событий на протяжении 1 года наблюдения. Различия считали достоверными при значениях $P < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, все больные (78 человек мягкой АГ и 24 человека с умеренной АГ) имели контролируемые цифры АД (менее 140/90 мм рт.ст.) при включении в исследование. Вместе с тем в 45,1 % случаев была

верифицирована гиперлипидемия, 42,2 % пациентов имели приверженность к курению, а у 14,7 % больных диагноз сахарного диабета 2-го типа был установлен до госпитализации. Анализ полученных данных показал, что после подписания информированного согласия на протяжении всего периода наблюдения было зарегистрировано 57 кардиоваскулярных событий, среди которых: 4 смертельных исхода (2 фатальных инсульта и 2 фатальных инфаркта миокарда), 6 клинически значимых эпизодов аритмий (фибрилляций предсердий), 17 впервые выявленных случаев ИБС (стенокардии напряжения низких функциональных классов), 9 повторных инсультов (5 лакунарных и 2 кардиоэмболических), 10 новых случаев сахарного диабета 2-го типа, 4 впервые возникших случая хронической сердечной недостаточности и 7 повторных госпитализаций вследствие кардиоваскулярных причин. Обе когорты больных с АГ (с верифицированными кардиоваскулярными событиями

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатели	Все пациенты (n = 102)	Пациенты с КВС (n = 55)	Пациенты без КВС (n = 47)
1	2	3	4
Возраст, лет (95% ДИ)	58,38 (54–72)	57,2 (56–69)	58,5 (55–66)
Мужской пол, n (%)	67 (65,7)	34 (61,8)	33 (70,2)
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	189,60 ± 2,91	185,20 ± 2,77	190,10 ± 2,33
Диастолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	103,20 ± 1,28	103,10 ± 1,25	103,50 ± 1,19
Систолическое АД при включении в исследование, мм рт.ст.	137,90 ± 1,82	137,90 ± 1,82	139,10 ± 1,32
Диастолическое АД при включении в исследование, мм рт.ст.	80,30 ± 1,06	80,10 ± 1,02	81,20 ± 0,47
Мягкая АГ, n (%)	78 (76,5)	44 (80,0)	34 (72,3)
Умеренная АГ, n (%)	24 (23,5)	11 (20,0)	13 (27,7)
Левосторонняя локализация зоны инфаркта, n (%)	35 (34,3)	18 (32,7)	17 (36,2)
Правосторонняя локализация зоны инфаркта, n (%)	65 (63,7)	34 (61,2)	31 (66,0)
Двусторонняя локализация зоны инфаркта, n (%)	2 (2,0)	1 (1,8)	1 (2,1)
Атеротромботический инсульт, n (%)	2 (2,0)	2 (3,6)	0 (0)
Лакунарный инсульт, n (%)	88 (86,3)	46 (83,6)	42 (89,4)
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	12 (11,7)	5 (9,1)	7 (14,9)
Индекс NIHSS, Ме (МКИ)	10 (7–18)	10 (7–15)	11 (8–16)
Индекс Бартел, Ме (МКИ)	65 (40–85)	64 (42–80)	65 (45–82)
Индекс Рэнкина, Ме (МКИ)	4 (2–5)	4 (2–4)	4 (2–5)
Приверженность к курению, n (%)	43 (42,2)	24 (43,6)	19 (40,4)
ИМТ, кг/м ²	24,80 ± 3,45	24,90 ± 3,12	23,90 ± 2,07
Гиперлипидемия, n (%)	46 (45,1)	22 (40,0)	24 (51,1)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	15 (14,7)	6 (10,9)	9 (19,1)*
hs-СРП, мг/л (95% ДИ)	5,91 (2,90–10,55)	4,47 (3,60–5,80)	7,24 (4,43–10,21)*
Креатинин, мкмоль/л (95% ДИ)	96,8 (61–138)	87,1 (67,1–100,3)	99,5 (72,0–122,0)
Триглицериды, ммоль/л (95% ДИ)	1,57 (0,92–2,22)	1,56 (0,94–2,16)	1,57 (0,92–2,20)
ОХ, ммоль/л (95% ДИ)	5,28 (3,82–6,74)	5,02 (3,90–5,88)	5,33 (4,35–6,23)*

Окончание табл. 1

1	2	3	4
ХС ЛПНП, ммоль/л (95% ДИ)	3,26 (2,14–4,38)	3,14 (2,19–4,22)	3,42 (2,16–4,30)
Глюкоза натощак, ммоль/л (95% ДИ)	5,61 (4,23–6,99)	5,32 (4,30–6,10)	5,70 (4,72–6,82)
ИАПФ при включении в исследование, n (%)	101 (99,0)	54 (98,2)	47 (100,0)
Ацетилсалициловая кислота до поступления в стационар, n (%)	87 (85,3)	48 (87,3)	39 (83,0)
Ацетилсалициловая кислота при включении в исследование, n (%)	91 (89,2)	48 (87,3)	43 (91,5)
Другие антиагреганты при включении в исследование, n (%)	11 (10,9)	7 (12,7)	4 (8,5)*
Бета-АБ при включении в исследование, n (%)	54 (52,9)	28 (50,9)	26 (55,3)
Диуретики при включении в исследование, n (%)	77 (75,5)	43 (78,2)	35 (74,5)
Статины до поступления в стационар, n (%)	71 (69,6)	40 (72,7)	31 (66,0)*
Статины при включении в исследование, n (%)	82 (80,4)	44 (80,0)	38 (80,9)
БМКК при включении в исследование, n (%)	78 (76,5)	43 (78,2)	35 (74,5)

Примечания: КВС – кардиоваскулярные события, АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, Ме – медиана, МКИ – межквартильный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ХС – холестерин, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, hs-СРП – высокочувствительный С-реактивный протеин, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АБ – адrenoблокаторы, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, * – достоверность различий между показателями в когортах больных с КВС и без них.

при одногодичном наблюдении и без них) существенно не различались по демографическим показателям, тяжести АГ, ИМТ, локализации очага инфаркта мозга, типу мозгового инсульта, а также тяжести последнего, оцененного по шкалам NIHSS, Бартел и Рэнкина.

Анализ полученных данных показал, что медиана содержания VEGF-1 в крови пациентов с рекуррентными кардиоваскулярными событиями по сравнению с лицами без таковых существенно не отличается и составляет 344,87 пг/мл (95% ДИ 245,67–493,46 пг/мл) и 352,10 пг/мл (95% ДИ 205,31–573,81 пг/мл) соответственно ($P > 0,1$). Для последующего анализа содержание VEGF-1 было представлено в зависимости от количества рекуррентных кардиоваскулярных событий за 1 год наблюдения (рис. 1). С помощью ROC-анализа мы установили, что наиболее оптимальной точкой разделения (cutoff-point) циркулирующей концентрации VEGF-1 у больных с АГ III стадии является 403,57 пг/мл (AUC [area under curve] = 0,76; 95% ДИ 0,602–0,917; $P = 0,001$). Для указанной точки и разделения чувствительность и специфичность составили 78,6 и 70,0 % соответственно при величинах отношения правдоподобия позитивного и негативного результата равных 1,12 и 0,305 соответственно.

Мультивариантный анализ позволил выявить независимые предикторы наступления кардиоваскулярных событий при длительном наблюдении за пациентами с АГ III стадии. Оказалось, что только содержание VEGF-1 более 403,57 пг/мл ($R = 0,508$; $P = 0,001$), циркулирующий уровень высокочувствительного СРП ($R = 0,498$; $P = 0,001$), сахарный диабет 2-го типа в анам-

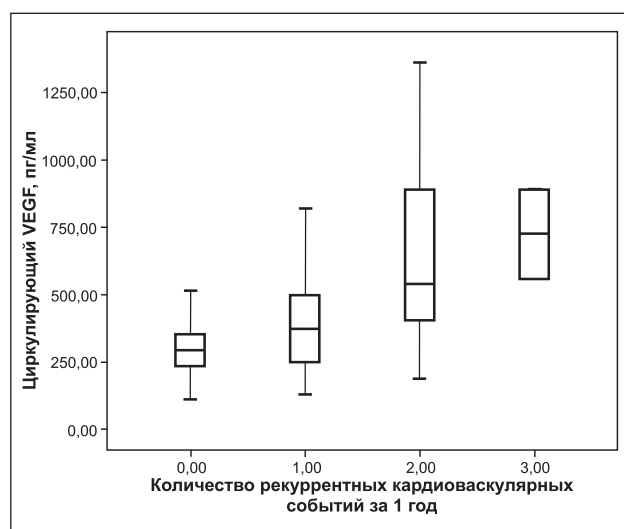


Рисунок 1. Распределение содержания VEGF-1 у обследованных лиц в зависимости от количества рекуррентных кардиоваскулярных событий за 1 год наблюдения

незе ($R = 0,454$; $P = 0,001$) и мужской пол ($R = 0,407$; $P = 0,001$) сохраняют свою независимую ассоциацию с частотой кумулятивных сердечно-сосудистых событий. При этом наиболее значимым прогностическим потенциалом в этом отношении обладают элевация VEGF-1 более 403,57 пг/мл (коэффициент $B = 0,002$; индекс Wald = 6,515; $P = 0,011$), циркулирующий уровень высокочувствительного СРП (коэффициент $B = 0,392$; индекс Wald = 5,784; $P = 0,016$), мужской пол (коэффициент $B = 0,025$; индекс Wald = 1,885; $P = 0,012$). В связи с этим при проведении последующего регрессионного

анализа Кокса мы скорректировали полученные данные в зависимости от гендерной принадлежности и уровня циркулирующего СРП. Оказалось, что скорректированное отношение шансов в отношении возникновения кумулятивных кардиоваскулярных событий для пациентов с АГ III стадии при наличии элевации VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95% ДИ 2,66–7,28; $P = 0,001$).

Обсуждение

Полученные нами данные поддерживают гипотезу о том, что VEGF-1 является независимым предиктором возникновения кардиоваскулярных исходов, включая атеротромботические, на протяжении как минимум 1 года после серьезного ишемического события. В ряде ранее проведенных исследований предикторный потенциал VEGF-1 не был установлен для пиковых концентраций последнего в когорте больных с документированным атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы и шеи, хотя теоретические предпосылки для подобной гипотезы выглядят привлекательно [12]. В частности, установлено, что высвобождение VEGF-1 вследствие фокальной церебральной ишемии, с одной стороны, опосредует реализацию нейропротективных влияний, способствует неоангиогенезу и нейrogenезу [10, 26], а с другой — индуцирует постишемическое нейроваскулярное ремоделирование [11]. Последнее, вероятно, лежит в основе прогрессирующего нарушения пространственной периваскулярной нейроцитоархитектоники, расширения зоны пенумбры и усугубления церебральной ишемии [13, 17]. Поскольку ангиопоэтический эффект VEGF-1 носит системный характер, то можно предположить, что неоваскуляризация в области «угрожаемой» атеромы будет способствовать прогрессирующему нарушению механических качеств покрывки, формированию феномена «усталости» покрывки, дисфункции эндотелия, что в конечном итоге приводит к атеротромбозу с соответствующим васкулярному бассейну клиническим эквивалентом [28]. Таким образом, у пациентов, перенесших мозговой инсульт, немедленные эффекты VEGF-1, вероятно, носят адаптивный характер, тогда как отсроченные могут ассоциироваться с возникновением неблагоприятных клинических событий, опосредованных в частности атеротромбозом [8]. Последняя гипотеза нашла подтверждение в результатах нашего исследования. При этом необходимо отметить, что все включенные в испытание пациенты имели контролируемый уровень АД, а подавляющее большинство из них продолжали получать ИАПФ, БМКК, статины и антиагреганты уже после возникновения церебрального события. Тем не менее, несмотря на использование статинов, целевые уровни ХС ЛПНП не были достигнуты у большинства пациентов. Учитывая тот факт, что статины способны реализовывать антипролиферативный и противовоспалительный эффекты, полученные нами данные

можно интерпретировать как косвенный аргумент в пользу расширения назначения статинов у пациентов с АГ непосредственно после перенесенного мозгового инсульта.

Выводы

1. Циркулирующий уровень VEGF-1 является независимым предиктором возникновения кумулятивных кардиоваскулярных исходов у больных с гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года после мозгового ишемического инсульта.

2. Наиболее оптимальной в отношении предсказуемой ценности для будущих кардиоваскулярных событий является точка разделения VEGF-1, равная 403,57 пг/мл при чувствительности и специфичности 78,6 и 70,0 % соответственно.

3. У пациентов с АГ III стадии при уровне циркулирующего VEGF-1 более 403,57 пг/мл количество зарегистрированных кардиоваскулярных событий в течение одного года наблюдения было достоверно выше по сравнению с лицами с более низким уровнем VEGF-1.

Список литературы

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. — 1993. — 24. — 35-41.
2. American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology; Society of Cardiovascular Computed Tomography, Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // *J. Neurointerv. Surg.* — 2011. — 3(2). — 100-130.
3. Arenillas J.F., Alvarez-Sabin J., Molina C.A., Chacón P. et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke*. — 2003. — 34(10). — 2463-2468.
4. Castillo J., Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice // *Cerebrovasc Dis.* — 2004. — 17(Suppl. 1). — 7-18.
5. Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study // *Int. Disabil. Stud.* — 1988. — 10. — 61-63.
6. Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A. et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review // *Expert. Rev. Cardiovasc Ther.* — 2011. — 9(12). — 1565-1584.
7. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* — 2003. — 9. — 669-676.

8. Greenberg D.A., Jin K. From angiogenesis to neuropathology // *Nature*. — 2005. — 438. — 954-959.
9. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet*. — 1998. — 352. — 1245-1251.
10. Hayashi T., Abe K., Itoyama Y. Reduction of ischemic damage by application of vascular endothelial growth factor in rat brain after transient ischemia // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 1998. — 18(8). — 887-895.
11. Hermann D.M., Zechariah A. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 2009. — 29. — 1620-1643.
12. Khurana D., Mathur D., Prabhakar S. et al. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 levels unaltered in symptomatic atherosclerotic carotid plaque patients from north India // *Front Neurol.* — 2013. — 4. — 27.
13. Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nat. Med.* — 2008. — 14. — 497-500.
14. Luo Y., Wang Z., Li J., Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2012. — 39(1). — 69-73.
15. Luque A., Carpizo D.R., Iruela-Arispe M.L. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165 // *J. Biol. Chem.* — 2003. — 278. — 23656-23665.
16. Lyden P.D., Lu M., Levine S. et al. A modified National Institutes of Health stroke scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity // *Stroke*. — 2001. — 32. — 1310-1317.
17. Merrill M.J., Oldfield E.H. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology // *J. Neurosurg.* — 2005. — 103(5). — 853-868.
18. Orecchia A., Lacal P.M., Schietroma C. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 is deposited in the extracellular matrix by endothelial cells and is a ligand for the alpha 5 beta 1 integrin // *J. Cell Sci.* — 2003. — 116. — 3479-3489.
19. Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: The outs and ins of vascular disease // *Cardiovasc Res.* — 2007. — 75(4). — 636-639.
20. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 342. — 836-843.
21. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N. et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men // *Circulation*. — 2008. — 118(22). — 2243-2251.
22. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 344. — 1959-1965.
23. Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus // *Clin. Chem.* — 2011. — 57(6). — e1-e47.
24. Shen F., Walker E.J., Jiang L., Degos V. et al. Coexpression of angiopoietin-1 with VEGF increases the structural integrity of the blood-brain barrier and reduces atrophy volume // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2011. — 31(12). — 2343-51.
25. Siow R.C.M., Churchman A.T. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling: Potential of perivascular gene transfer from the outside-in // *Cardiovascular Research*. — 2007. — 75(4). — 659-668.
26. Sun Y., Jin K., Xie L. et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 111. — 1843-1851.
27. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2005. — 109. — 227-241.
28. Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine // *J. Cardiovasc Med.* — 2008. — 9. — 1190-1221.
29. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes // *Curr. Pharm. Des.* — 2012 Feb 29 [Epub ahead of print].
30. Williams S.V., Fihn S.D., Gibbons R.J.; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — 135(7). — 530-547.

Получено 18.07.13 □

Березін О.Є., Лісова О.О.

Запорізький державний медичний університет

ВАСКУЛЯРНИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1 ЯК ПРЕДИКТОР НЕСПРИЯТЛИВИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІІ СТАДІЇ. РЕЗУЛЬТАТИ ОДНОРІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ. ЧАСТИНА І

Резюме. Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між циркулюючим рівнем васкулярного ендотеліального фактора росту-1 (VEGF-1) і частотою настання повторних коронарних і церебральних ішемічних подій у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) ІІІ стадії.

Матеріал і методи. У дослідження були включені 102 пацієнти з гіпертонічною хворобою ІІІ ст. легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тижні після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Період спостереження становив 12 місяців із 3-місячними інтервалами. Циркулюючий рівень VEGF-1 оцінювався одноразово на початку дослідження. Клінічні інтерв'ю проводилися

кожні 3 місяці протягом 1 року після отримання зразків крові. Як клінічні точки враховувалися всі кардіоваскулярні події.

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що медіани циркулюючих рівнів VEGF-1 у хворих з АГ ІІІ стадії, що продемонстрували 1, 2, 3 випадки і більше повторних серцево-судинних подій, становлять 373,80 пг/мл (95% ДІ 342,90–479,70 пг/мл), 539,96 пг/мл (95% ДІ 444,28–865,56 пг/мл) і 724,66 пг/мл (95% ДІ 558,72–890,66 пг/мл) відповідно, що вірогідно перевищує такий в осіб, для яких нові клінічно значущі кардіоваскулярні результати документовані не були (Ме 289,28 пг/мл; 95% ДІ 279,71–345,88 пг/мл) (P = 0,001 для всіх випадків). Найбільш оптималь-

ною щодо передбачувальної цінності для майбутніх кардіоваскулярних подій є точка поділу VEGF-1, що дорівнює 403,57 пг/мл (площа під кривою = 0,76; 95% ДІ 0,602–0,917; P = 0,001) при чутливості і специфічності 78,6 і 70,0 % відповідно. При цьому в обстежених осіб при рівні циркулюючого VEGF-1 понад 403,57 пг/мл кількість зареєстрованих кардіоваскулярних подій протягом одного року спостереження була вірогідно вище порівняно з особами з більш низьким рівнем VEGF-1 (ВШ 4,11; 95% ДІ 2,66–7,28; P = 0,001).

Висновок. Циркулюючий рівень васкулярного ендотеліального фактора росту-1 є незалежним предиктором виникнення кумулятивних кардіоваскулярних наслідків у хворих із гіпертонічною хворобою III стадії протягом 1 року після мозкового ішемічного інсульту.

Ключові слова: васкулярний ендотеліальний фактор росту-1, ішемічний інсульт, гіпертонічна хвороба III ст., клінічні наслідки, прогноз.

Berezin A.Ye., Lisovaya O.A.

Zaporizhya State Medical University, Zaporizhya, Ukraine

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-1 AS A PREDICTOR OF UNFAVORABLE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH STAGE III ESSENTIAL HYPERTENSION. RESULTS OF ONE-YEAR STUDY. PART I

Summary. The objective of the study was to evaluate the correlation between circulating vascular endothelial growth factor-1 (VEGF-1) level and incidence of recurrent coronary and cerebral ischemic events in patients with III stage essential hypertension (EH).

Material and Methods. 102 patients with stage III mild-to-moderate essential hypertension were enrolled in the study in 3 weeks after ischemic stroke. Follow-up period was 12 months period with 3-month intervals. Circulating VEGF-1 level was determined once at baseline. Clinical interviews were performed every 3 months during 1 year after blood sampling. All cardiovascular outcomes were considered as clinical endpoints.

Results. Analysis of obtained data have been showed that medians of circulating VEGF-1 levels in patients with stage III EH, which have demonstrated 1, 2, 3 or more cases of recurrent cardiovascular events, were 373.80 pg/ml (95% CI 342.90–479.70 pg/ml), 539.96 pg/ml (95% CI 444.28–865.56 pg/ml), and 724.66 pg/ml (95% CI 558.72–890.66 pg/ml), respectively, and they were

significantly higher than that of in persons for whom the new clinically relevant cardiovascular outcomes have not been reported (Me 289.28 pg/ml; 95% CI 279.71–345.88 pg/ml) (P = 0.001 for all cases). The cutoff point of VEGF-1 with most optimal predictive value for recurrent cardiovascular events was equal to 403.57 pg/ml (area under the curve = 0.76; 95% CI 0.602–0.917; P = 0.001), when sensitivity and specificity were 78.6 and 70.0 %, respectively. In this case, when circulating VEGF-1 level was more than 403.57 pg/ml, the number of reported cardiovascular events during one year of follow-up was significantly higher in comparison with patients with lower VEGF-1 level (OR 4.11; 95% CI 2.66–7.28; P = 0.001).

Conclusion. Circulating level of vascular endothelial growth factor-1 is an independent predictor of cumulative cardiovascular outcomes in hypertensive patients with stage III essential hypertension for 1 year after cerebral ischemic stroke.

Key words: vascular endothelial growth factor-1, ischemic stroke, stage III essential hypertension, clinical outcomes, prognosis.