

А. Е. БЕРЕЗИН<sup>1</sup>, О. А. ЛИСОВАЯ<sup>2</sup><sup>1</sup>Запорожский государственный  
медицинский университет<sup>2</sup>КП «6-я городская больница», Запорожье

## Прогностическое значение серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии

**Цель** — изучить предсказующую ценность серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 (VEGF-1) для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью III стадии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 102 пациента с гипертонической болезнью III стадии, артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести через 3 нед после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Период наблюдения составил 12 мес с 3-месячными интервалами. Уровень циркулирующего VEGF-1 оценивали в начале исследования и через 6 мес наблюдения. Клиническое интервью проводили каждые 3 мес в течение 1 года после получения образцов крови. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы: повторный инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность и потребность в госпитализации по этим причинам.

**Результаты.** Анализ полученных данных выявил, что нарастание концентрации VEGF-1 на протяжении 6 мес после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами с отсутствием прироста уровня циркулирующего VEGF-1. Корректированное отношение шансов возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий для пациентов с гипертонической болезнью III стадии при начальном уровне VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95% доверительный интервал — 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при увеличении концентрации VEGF-1 через 6 мес наблюдения более 450,15 пг/мл по сравнению с более низкими его концентрациями отношение шансов повышается до 5,46 (95% доверительный интервал — 3,12—7,90;  $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Уровень циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных гипертонической болезнью III стадии в течение первого года после мозгового ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** сосудистый эндотелиальный фактор роста 1, гипертоническая болезнь III стадии, ишемический инсульт, серийные измерения, клинические исходы, прогноз.

Потребность в биомаркерной диагностике мозговых инсультов возникла после того, как появились доказательства недостаточной чувстви-

тельности, специфичности и положительной предсказующей ценности большинства рутинно используемых процедур визуализации в ранние часы после манифестации события. В последующем оказалось, что изменения содержания некоторых био-

© О. Е. Березин, О. О. Лисова, 2013

логических маркеров, отражающих патогенетическую эволюцию мозгового инсульта, позволяют повысить точность оценки вероятности наступления неблагоприятных клинических исходов и частоту встречаемости вторичных конечных точек (например, геморрагическую трансформацию при ишемическом инсульте или после выполнения процедуры тромболитика), а также стратифицировать больных в группы риска возникновения повторных атеротромботических событий. Формирование мозгового ишемического инсульта сопряжено с возникновением локального и системного воспалительного ответа, в значительной мере опосредующего тяжесть глионейронального повреждения, дисфункции эндотелия, а также нарушения 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 сердечно-сосудистым риском, у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших мозговой ишемический инсульт, роль низкоинтенсивной провоспалительной активации в отношении модуляции отсроченных клинических событий остается противоречивой [3, 14, 29]. Предполагают, что провоспалительные цитокины способны модулировать активность эндотелиоцитов посредством индукции синтеза сосудистого 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  $\alpha_5/\beta_1$ -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 большое значение для модулирования всего процесса в целом [25].

В некоторых ранних исследованиях установлено, что многие маркеры дисфункции эндотелия, включая VEGF-1, и индикаторы провоспалительной активации не обладают предсказывающей ценностью для наступления неблагоприятных клинических событий в когортах лиц с исходно низким

или умеренным сердечно-сосудистым риском [12, 21]. Напротив, для больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском подобная ассоциация установлена [21, 22]. В то же время, предсказывающая ценность серийных измерений VEGF-1 для рекуррентных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии не установлена.

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 и мозговым инсультом в анамнезе [12], хотя теоретические предпосылки для подобной гипотезы выглядят привлекательно [32]. В частности, установлено, что высвобождение VEGF-1 вследствие фокальной церебральной ишемии, с одной стороны, опосредует реализацию нейропротективных влияний, способствует неоангиогенезу и нейрогенезу [10, 26], а с другой — индуцирует постишемическое нейрососудистое ремоделирование [11]. Последнее, вероятно, лежит в основе прогрессирующего нарушения пространственной перисосудистой нейроцитотектоники, расширения зоны пенумбры и усугубления церебральной ишемии [13]. Поскольку ангиопоэтический эффект VEGF-1 носит системный характер, то можно предположить, что неоваскуляризация в области «угрожаемой» атеромы будет способствовать прогрессирующему нарушению механических качеств покрышки, формированию феномена «усталости» покрышки, дисфункции эндотелия, что в конечном итоге приводит к атеротромбозу в соответствующем сосудистом бассейне [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, 31].

**Цель работы** — изучить предсказывающую ценность серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью III стадии.

#### Материалы и методы

В исследование включено 102 пациента с гипертонической болезнью III стадии, артериальной гипертензией (АГ) легкой и умеренной степени тяжести через 3 недели после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Инициальную тяжесть мозгового инсульта верифицировали с помощью шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [16]. Тип ишемического инсульта классифицировали на основании критериев TOAST [1]. Функциональную способность пациентов оцени-

вали 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 выполняли контрастную спиральную компьютерную томографию на аппарате Somatom Spirit (Siemens, Германия) по традиционной методике с использованием неионного контраста Omnipak (Amersham Health, Ирландия).

Критериями включения пациентов в исследование были мягкая или умеренная АГ, перенесенный ишемический инсульта не ранее 21 суток до включения в исследование, синусовый ритм на ЭКГ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инфаркт миокарда с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), тяжелая или неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность (СН) III—IV ФК, фракция выброса левого желудочка менее 39%, декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> и менее 15 кг/м<sup>2</sup>, инфекционные заболевания в течение 3 недель до момента скринингования пациента, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев до включения в исследование, критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/(мин · м<sup>2</sup>), а также другие состояния, которые, по мнению исследователей, затрудняли участие больного в исследовании.

Образцы крови для последующего определения уровней VEGF-1 и высокочувствительного С-реактивного протеина (С-РП) отбирали в утренние часы (7:00—8:00), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не выше -35 °С. Содержание VEGF-1 было измерено методом ELISA в начале исследования и через 6 мес наблюдения с использованием коммерческих лабораторных наборов Bioscience (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание высокочувствительного С-РП было измерено с помощью нефелометрической техники на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

#### *Верификация сердечно-сосудистых событий*

Для верификации клинически значимых сердечно-сосудистых событий использовали метод интервью с интервалом 1 месяц, а также ревьюирование доступной медицинской документации на протяжении 1 года наблюдения. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы (повторный инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца (ИБС), внезапная смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность и потребность в госпитализации по этим причинам). Впервые возникшие случаи ИБС, сосудистых событий, СН, а также сахарного диабета верифицировали с учетом действующих клинических соглашений [2, 23, 30]. Все данные о возникших сердечно-сосудистых событиях представляли как кумулятивные.

Дизайн исследования: открытое, когортное проспективное испытание.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведены общеклиническое исследование, оценка неврологической симптоматики и сосудистых факторов риска, тяжести АГ, выполнены ЭКГ, эхокардиография, МСКТ, а также осуществлено взятие образцов крови.

*Этические принципы.* Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биоэтике, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

#### *Статистическая обработка результатов*

Полученные данные анализировали с использованием программы SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., США). Все данные были представлены в виде среднего значения (M), 95% доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), а также квартилей, межквартильного интервала (МКИ) или перцентилей. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от типа распределений анализируемых показателей использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении парных сравнений показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для сравнения двух показателей в лонгитюде использовали метод ANOVA. Для анализа таблиц сопряженности 2 × 2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или  $\chi^2$  тест. Потенциальные факторы (возраст, пол,

тип інсульта, індекси по шкалам Бартел і Рэнкіна, латералізація поразення, тяжкість АГ, судинні фактори ризику, наявність сахарного діабета, гіперліпідемія, рівень високочутливого С-РП і VEGF-1), які могли б асоціюватися з настанням кумулятивних клінічних подій, були ідентифіковані з допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA). В наступному в мультиваріантній пропорційній моделі Кокса були верифіковані предиктори серцево-судинних подій на протязі 1 року спостереження. З допомогою ROC (Receive operation curve) аналізу були встановлені концентрації VEGF-1 з найбільш оптимальною передбачаючою цінністю для кумулятивної клінічної точки. Криві виживаємості Каплана — Мейера були побудовані для груп пацієнтів з різними концентраціями судинного ендотеліального фактора росту 1. Різниця вважалася достовірною при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати і обговорення

Загальна характеристика пацієнтів, прийнявши участь в дослідженні, представлена в таблиці. Всі хворі (78 осіб з м'якою АГ і 24 — з умереною АГ) мали контролюваний рівень АД (менше 140/90 мм рт. ст.) при включенні в дослідження. Разом з тим, в 45,1 % випадків була верифікована гіперліпідемія, 42,2 % пацієнтів мали звичку курити, а у 14,7 % хворих діагноз сахарного діабета 2 типу був встановлений до госпіталізації. Атеротромботичний тип мозгового ішемічного інсульту був встановлений в 2 % випадків. Лакунарний і кардіоемболічний типи інсультів зустрічалися у 86,3 % і 11,7 % досліджуваних осіб. Правостороння, лівостороння і двустороння локалізація осередку інфаркту мозку була верифікована в 63,7; 34,3 і 2 % випадків відповідно. Індекс NIHSS при госпіталізації і через 3 тижні після виникнення інсульту становив 10 (міжквартильний інтервал [МКІ] 7—18) і 5 (МКІ 3—9) відповідно. Значення індексу Бартел і Рэнкіна при госпіталізації і через 3 тижні після виникнення інсульту становили 65 (МКІ 40—85) і 4 (МКІ 2—4), а також 75 (МКІ 55—90) і 4 (МКІ 2—5) відповідно.

Зміст загального ХС і ХС ЛПНП становив 5,28 ммоль/л (95 % ДІ 3,82—6,74 ммоль/л) і 3,26 ммоль/л (95 % ДІ 2,14—4,38 ммоль/л) відповідно. Целеві рівні ХС ЛПНП менше 1,8 ммоль/л і менше 2,5 ммоль/л були досягнуті у 23 (22,5 %) і 33 (32,4 %) пацієнтів з моменту включення їх в дослідження.

До моменту госпіталізації статини (аторвастатин в 56 випадках і симвастатин в 15 випадках) отримували 71 (69,6 %) пацієнт. Медіана добової дози для аторвастатину становила 30 мг (МКІ 20—60 мг), для симвастатину — 20 мг (МКІ 10—40 мг) відповідно. Після госпіталізації па-

цієнтів з верифікованим діагнозом мозгового ішемічного інсульту статини не відміняли. З моменту включення хворих в дослідження 82 (80,4 %) з них отримували статини (переважно аторвастатин) в дозах, еквівалентних 40 мг/сут (МКІ 20—80 мг/сут) аторвастатину. Крім того, всім пацієнтам була призначена адекватна терапія з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокувальників повільних кальцієвих каналів, антиагрегантів. В день включення в дослідження всі обрані пацієнти були гемодинамічно стабільними, не мали жодних кардіо- і церебросудинних подій, наступивших після дати виникнення мозгового інсульту.

Аналіз отриманих даних показав, що після підписання інформованого згоди на протязі всього періоду спостереження було зареєстровано 57 серцево-судинних подій, серед яких 4 смертельні ішемічні інсульти і 2 смертельні інфаркти міокарда, 6 клінічно значимих епізодів аритмії (фібриляції передсердь), 17 перших виявлених випадків ІБС (стенокардія напруження низьких функціональних класів), 9 повторних інсультів (5 лакунарних і 2 кардіоемболічних), 10 нових випадків сахарного діабета 2 типу, 4 перших виниклих випадків хронічної серцевої недостатності і 7 повторних госпіталізацій внаслідок серцево-судинних причин.

Обидві групи хворих з АГ (з верифікованими серцево-судинними подіями і без них при річному спостереженні) суттєво не відрізнялися за демографічними показателями, тяжкості АГ, індексу маси тіла, локалізації осередку інфаркту мозку, типу мозгового інсульту, а також тяжкості останнього, оціненого за шкалами NIHSS, Бартел і Рэнкіна. Такі додаткові фактори серцево-судинного ризику, як звичка курити, гіперліпідемія, концентрація креатиніну, абсолютний вміст ХС ЛПНП і глюкози натощак, в обох групах пацієнтів з АГ III стадії продемонстрували рівнозначну значимість. Разом з тим, у хворих з верифікованими серцево-судинними ішемічними подіями на протязі одного року спостереження концентрація високочутливого С-РП, загального холестерину, а також частота зустрічальності в анамнезі сахарного діабета 2 типу були достовірно вищими, ніж у осіб без рекурентних серцево-судинних подій. В цілому, в обох групах пацієнтів не відзначено статистично значимих відмінностей в характері проводимої терапії. Виключення становлять частота призначення статинів на догоспітальному етапі і відмінностей у вмісті ацетилсаліцилової кислоти антиагрегантів в перші 3 тижні лікування. Клінічне значення, ймовірно, може мати достовірно нижчий рівень використання статинів на догоспітальному етапі у осіб



Т а б л и ц а  
Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Пациенты с ССС (n = 55)	Пациенты без ССС (n = 47)	Все пациенты (n = 102)
Возраст, годы (95 % ДИ)	57,2 (56—69)	58,5 (55—66)	58,38 (54—72)
Мужской пол	34 (61,8 %)	33 (70,2 %)	67 (65,7 %)
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	185,20 ± 2,77	190,10 ± 2,33	189,60 ± 2,91
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	103,10 ± 1,25	103,50 ± 1,19	103,20 ± 1,28
Систолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст.	137,90 ± 1,82	139,10 ± 1,32	137,90 ± 1,82
Диастолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст.	80,10 ± 1,02	81,20 ± 0,47	80,30 ± 1,06
Мягкая АГ	44 (80,0 %)	34 (72,3 %)	78 (76,5 %)
Умеренная АГ	11 (20,0 %)	13 (27,7 %)	24 (23,5 %)
Левосторонняя локализация зоны инфаркта	18 (32,7 %)	17 (36,2 %)	35 (34,3 %)
Правосторонняя локализация зоны инфаркта	34 (61,2 %)	31 (66,0 %)	65 (63,7 %)
Двухсторонняя локализация зоны инфаркта	1 (1,8 %)	1 (2,1 %)	2 (2 %)
Атеротромботический инсульт	2 (3,6 %)	0 (0 %)	2 (2 %)
Лакунарный инсульт	46 (83,6 %)	42 (89,4 %)	88 (86,3 %)
Кардиоэмболический инсульт	5 (9,1 %)	7 (14,9 %)	12 (11,7 %)
Индекс NIHSS, Ме (МКИ)	10 (7—15)	11 (8—16)	10 (7—18)
Индекс Бартел, Ме (МКИ)	64 (42—80)	65 (45—82)	65 (40—85)
Индекс Рэнкина, Ме (МКИ)	4 (2—4)	4 (2—5)	4 (2—5)
Приверженность к курению	24 (43,6 %)	19 (40,4 %)	43 (42,2 %)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,90 ± 3,12	23,90 ± 2,07	24,80 ± 3,45
Гиперлипидемия	22 (40,0 %)	24 (51,1 %)	46 (45,1 %)
Сахарный диабет 2 типа	6 (10,9 %)	9 (19,1 %)*	15 (14,7 %)
Высококочувствительный С-РП, мг/л (95 % ДИ)	4,47 (3,60—5,80)	7,24 (4,43—10,21)*	5,91 (2,90—10,55)
Креатинин, мкмоль/л (95 % ДИ)	87,1 (67,1—100,3)	99,5 (72,0—122,0)	96,8 (61—138)
Триглицериды, ммоль/л (95 % ДИ)	1,56 (0,94—2,16)	1,57 (0,92—2,20)	1,57 (0,92—2,22)
Общий ХС, ммоль/л (95 % ДИ)	5,02 (3,90—5,88)	5,33 (4,35—6,23)*	5,28 (3,82—6,74)
ХС ЛПНП, ммоль/л (95 % ДИ)	3,14 (2,19—4,22)	3,42 (2,16—4,30)	3,26 (2,14—4,38)
Глюкоза натощак, ммоль/л (95 % ДИ)	5,32 (4,30—6,10)	5,70 (4,72—6,82)	5,61 (4,23—6,99)
ИАПФ при включении в исследование	54 (98,2 %)	47 (100 %)	101 (99 %)
Ацетилсалициловая кислота до поступления в стационар	48 (87,3 %)	39 (83,0 %)	87 (85,3 %)
Ацетилсалициловая кислота при включении в исследование	48 (87,3 %)	43 (91,5 %)	91 (89,2 %)
Другие антиагреганты при включении в исследование	7 (12,7 %)	4 (8,5 %)*	11 (10,9 %)
Бета-адреноблокаторы при включении в исследование	28 (50,9 %)	26 (55,3 %)	54 (52,9 %)
Диуретики при включении в исследование	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	77 (75,5 %)
Статины до поступления в стационар	40 (72,7 %)	31 (66,0 %)*	71 (69,6 %)
Статины при включении в исследование	44 (80,0 %)	38 (80,9 %)	82 (80,4 %)
Блокаторы медленных кальциевых каналов при включении в исследование	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	78 (76,5 %)

ССС — сердечно-сосудистые события; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale.

\* Различия с показателями больных с ССС статистически значимы.

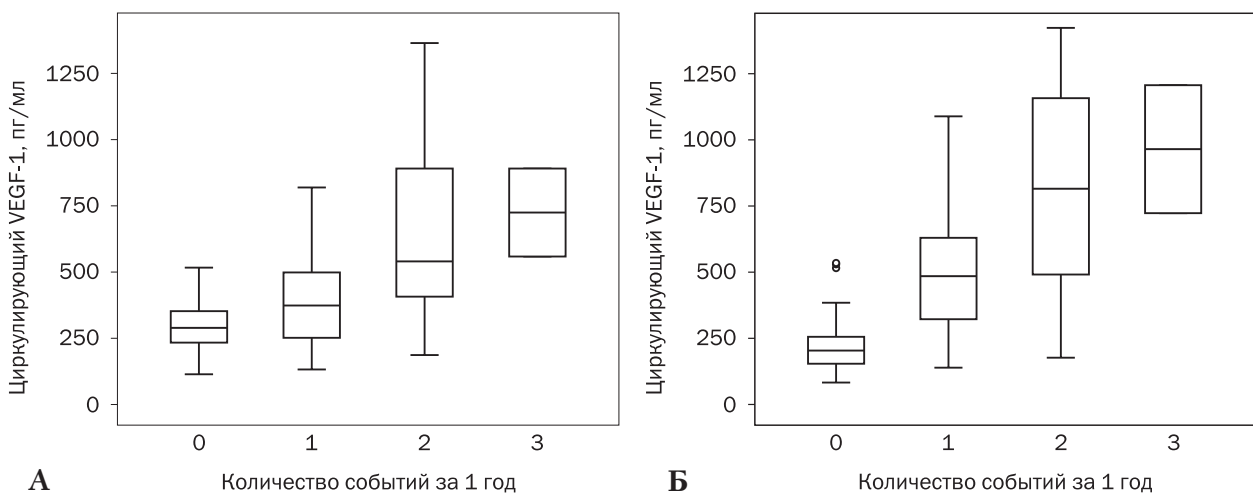
верифицированными сердечно-сосудистыми событиями, чем у пациентов без таковых.

Анализ полученных данных показал, что медиана исходного содержания VEGF-1 в крови пациентов с рекуррентными сердечно-сосудистыми 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 ( $p > 0,1$ ). Уровень циркулирующего VEGF-1 через 6 мес наблюдения у пациентов с рекуррентными сердечно-сосудистыми событиями и без них составлял 814,51 пг/мл (95 % ДИ 428,17—1033,45 пг/мл) и 203,59 пг/мл (95 % ДИ 200,13—285,81 пг/мл) соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом достоверных различий между содержанием VEGF-1 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии обеих когорт в зависимости от возраста, гендерной принадлежности, типа ишемического инсульта, тяжести АГ и величины АД при включении в исследование, а также в зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, индексов NIHSS, Бартел и Рэнкина не обнаружено. Обращает на себя внимание тот факт, что в когорте больных с повторными сердечно-сосудистыми событиями на протяжении одного года наблюдения в первые 6 мес исследования уровень циркулирующего VEGF-1 статистически значимо возрастал ( $\Delta = 57,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Напротив, у больных без вновь возникших сердечно-сосудистых событий концентрация VEGF-1 снижалась на протяжении 6 мес наблюдения ( $\Delta = -42,2\%$ ;  $p < 0,001$ ), что привело к появлению достоверных различий в концентрациях VEGF-1 в исследуемых когортах больных.

Для последующего анализа содержание VEGF-1 было представлено в зависимости от количества рекуррентных сердечно-сосудистых событий за 1 год наблюдения (рис. 1). Оказалось, что инициа-

льный уровень циркулирующего VEGF-1 у больных с гипертонической болезнью III стадии, имевших одно, два, три и более случая повторных сердечно-сосудистых событий, составляет 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 сердечно-сосудистые исходы документированы не были ( $Me = 289,28$  пг/мл; 95 % ДИ 279,71—345,88 пг/мл) ( $p = 0,001$  для всех случаев). Концентрация VEGF-1, измеренная через 6 мес наблюдения, у больных с одним, двумя, тремя и более случаями повторных сердечно-сосудистых событий составляла 484,51 пг/мл (95 % ДИ 428,19—588,01 пг/мл), 815,45 пг/мл (95 % ДИ 583,02—1045,99 пг/мл) и 964,61 пг/мл (95 % ДИ 806,61—1135,83 пг/мл) соответственно, что достоверно превышает таковой у лиц, для которых новые клинически значимые сердечно-сосудистые исходы не документированы ( $Me = 203,59$  пг/мл; 95 % ДИ 200,14—285,81 пг/мл) ( $p = 0,001$  для всех случаев). Вместе с тем, в когорте пациентов с документированными сердечно-сосудистыми событиями уровень циркулирующего VEGF-1 как измеренный в начале исследования, так и через 6 мес наблюдения, достоверно различался только у пациентов, имеющих более 2 зарегистрированных событий по сравнению с лицами, у которых последние возникали один раз в год.

С помощью ROC-анализа установили, что оптимальными точками разделения (cutoff-points) циркулирующих концентраций VEGF-1 у больных с гипертонической болезнью III стадии в начале исследования (Модель 1) и через 6 мес наблюдения (Модель 2) являются 403,57 и 450,15 пг/мл соответственно. Для указанных точек разделения чувствительность и специфичность составили 78,6 % и

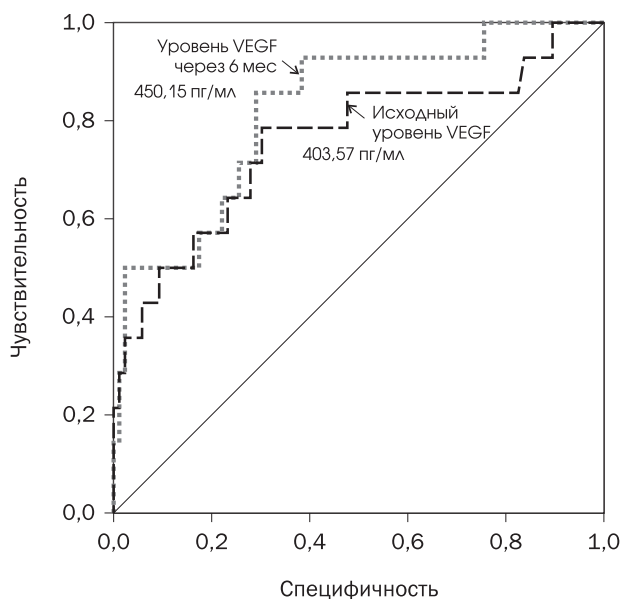


**Рис. 1.** Распределение содержания VEGF-1 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б) у обследованных лиц в зависимости от количества рекуррентных сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных за 1 год наблюдения

70,0 %, а также 85,7 % и 70,5 % соответственно при величинах отношения правдоподобия позитивного и негативного результата, равных 1,12 и 0,305, а также 2,86 и 0,202 соответственно. Вместе с тем, площадь под ROC кривой (AUC — area under curve) для обеих моделей существенно различалась и составляла 0,76 (95 % ДИ 0,602— 0,917;  $p = 0,001$ ) и 0,824 (95 % ДИ 0,707—0,921;  $p = 0,001$ ), что демонстрирует более высокую прогностическую ценность Модели 2 (рис. 2).

При проведении унивариантного анализа установлено, что общая частота возникновения сердечно-сосудистых событий при одногодичном наблюдении тесно и достоверно ассоциируется с содержанием VEGF-1, превышающим 450,15 пг/мл через 6 мес наблюдения ( $R = 0,760$ ;  $p = 0,001$ ), исходным содержанием VEGF-1, превышающим 403,57 пг/мл ( $R = 0,510$ ;  $p = 0,001$ ), уровнем циркулирующего высокочувствительного С-РП ( $R = 0,508$ ;  $p = 0,001$ ) в начале исследования, уровнем общего ХС в плазме крови в начале исследования ( $R = 0,504$ ;  $p = 0,001$ ), сахарным диабетом 2 типа ( $R = 0,468$ ;  $p = 0,001$ ), содержанием ХС ЛПНП в начале исследования ( $R = 0,443$ ;  $p = 0,002$ ), возрастом пациентов ( $R = 0,431$ ;  $p = 0,001$ ), мужским полом ( $R = 0,416$ ;  $p = 0,001$ ), приверженностью к курению ( $R = 0,402$ ;  $p = 0,001$ ), абсолютной величиной диастолического АД в начале исследования ( $R = 0,372$ ;  $p = 0,001$ ).

Мультивариантный анализ позволил выявить независимые предикторы наступления сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении за пациентами с гипертонической болезнью III ста-

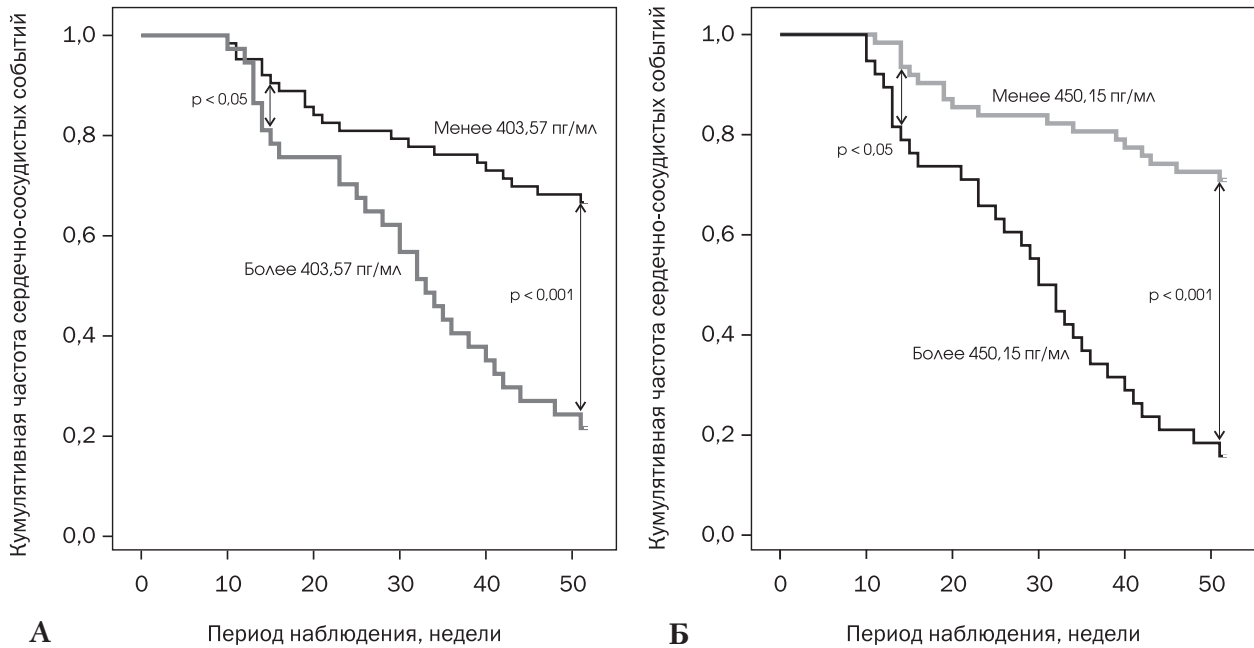


**Рис. 2.** Точки разделения концентраций VEGF-1 в начале исследования и через 6 мес наблюдения, обладающие оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивных сердечно-сосудистых событий. Результаты ROC-анализа

дии. Оказалось, что только содержание VEGF-1, превышающее 450,15 пг/мл через 6 мес наблюдения ( $R = 0,740$ ;  $p = 0,001$ ), инициальная концентрация VEGF-1 более 403,57 пг/мл ( $R = 0,508$ ;  $p = 0,001$ ), инициальный уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП ( $R = 0,498$ ;  $p = 0,001$ ), сахарный диабет 2 типа в анамнезе ( $R = 0,454$ ;  $p = 0,001$ ), и мужской пол ( $R = 0,407$ ;  $p = 0,001$ ) сохраняют свою независимую ассоциацию с частотой кумулятивных сердечно-сосудистых событий в течение одного года после возникновения мозгового ишемического инсульта.

При этом наиболее значимым прогностическим потенциалом в этом отношении обладают содержание VEGF-1 через 6 мес наблюдения более 450,15 пг/мл (коэффициент  $B = 0,014$ ; индекс  $Wald = 8,25$ ;  $p = 0,009$ ), инициальное повышение VEGF-1 более 403,57 пг/мл (коэффициент  $B = 0,002$ ; индекс  $Wald = 6,515$ ;  $p = 0,011$ ), уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП (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 С-РП. Оказалось, что скорректированное отношение шансов (ОШ) для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при инициальном уровне VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95 % ДИ 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при увеличении уровня циркулирующего VEGF-1 к шестому месяцу наблюдения более 450,15 пг/мл по сравнению с более низкими его концентрациями ОШ повышается до 5,46 (95 % ДИ 3,12—7,90;  $p = 0,001$ ).

При построении кривых Каплана — Мейера (рис. 3) было подтверждено, что у пациентов с инициальным содержанием VEGF-1 более 403,57 пг/мл накопление ожидаемых суммарных сердечно-сосудистых событий достоверно больше, чем у лиц с более низким содержанием VEGF-1 ( $p = 0,001$ ). При этом расхождение кривых накопления событий достигало статистической значимости уже через 14 недель наблюдения. Аналогичная динамика накопления сердечно-сосудистых событий прослеживалась и в отношении концентрации VEGF-1 (более и менее 450,15 пг/мл), измеренной через 6 мес наблюдения. Обращает на себя внимание тот факт, что для обеих когорт пациентов, сформированных с помощью post-hoc анализа в зависимости от уровня VEGF-1 через 6 мес, расхождение кривых Каплана — Мейера достигает статистической значимости через 10 недель после начала исследования. С клинической точки зрения наибольшую ценность могло бы представлять доказательство прогностической ценности факта на-



**Рис. 3.** Сердечно-сосудистые события у пациентов с гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года наблюдения. Результаты анализа Каплана—Мейера для возникновения кумулятивной клинической точки в зависимости от содержания циркулирующего VEGF-1 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б)

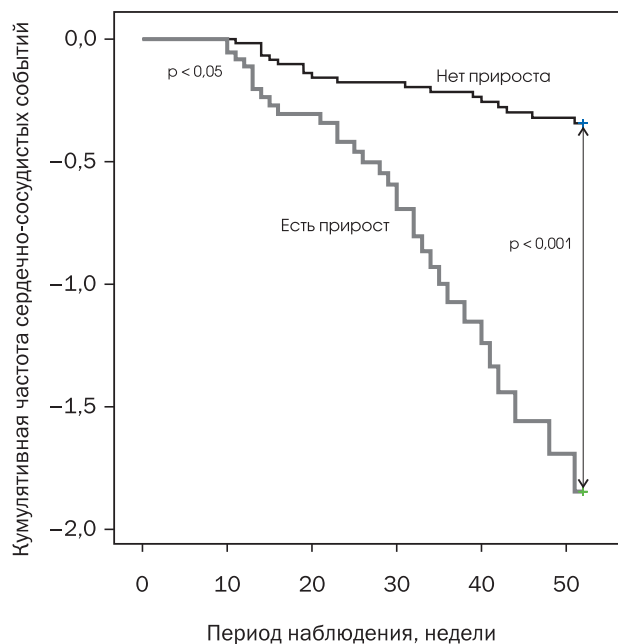
растания концентрации VEGF-1 при серийных измерениях последнего.

Мы проверили гипотезу о том, что для каждого пациента с гипертонической болезнью III стадии прирост концентрации VEGF-1 более чем на  $2\sigma$  за 6 мес наблюдения может иметь еще большую ценность для накопления клинических точек, чем локальное повышение уровня циркулирующего VEGF-1 при случайном измерении. Анализ полученных данных показал, что в когорте пациентов с нарастанием концентрации VEGF-1 частота накопления сердечно-сосудистых событий статистически значимо опережает таковую у лиц с отсутствием прироста уровня циркулирующего VEGF-1 (рис. 4). Расхождение кривых Каплана—Мейера отмечается уже через 10 недель и продолжает нарастать к исходу периода наблюдения.

Кроме того, скорректированное ОШ для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при повышении уровня VEGF-1 при серийных измерениях составляет 6,10 (95% ДИ 4,70—8,30;  $p = 0,001$ ), что существенно выше, чем аналогичные данные, полученные для случайных измерений концентраций VEGF-1 в начале исследования и через 6 мес наблюдения.

Таким образом, полученные нами данные позволили установить тот факт, что в когорте больных с контролируемой гипертонической болезнью III стадии независимо от типа перенесенного мозгового инсульта, его тяжести и наличия иных сердечно-сосудистых факторов риска, исключая уровень

С-РП, мужской пол и наличие сахарного диабета в анамнезе, уровень VEGF-1, оцененный через 3 нед и через 6 мес после ишемической мозговой катастрофы, обладают достаточно высокой независимой предсказующей ценностью для возникнове-



**Рис. 4.** Результаты анализа Каплана—Мейера для возникновения кумулятивной клинической точки в зависимости от прироста содержания циркулирующего VEGF-1 на  $2\sigma$  за 6 мес наблюдения



ния любых сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года наблюдения. При этом факт нарастания концентрации VEGF-1 превосходит по своей прогностической ценности случайные измерения последнего.

Полученные нами данные поддерживают гипотезу о том, что VEGF-1 является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых исходов, включая атеротромботические, на протяжении как минимум 1 года после серьезного ишемического события. Тем не менее, этот вывод оказался справедливым для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском при условии, что уровень циркулирующего VEGF-1 нарастает на протяжении 6 мес наблюдения. Фактически это означает, что у больных гипертонической болезнью III стадии превышение инициального уровня VEGF-1 более 403,57 пг/мл является индикатором двух и более потенциально серьезных с клинической точки зрения исходов. При этом дальнейшее повышение концентрации VEGF-1 свыше 450,15 пг/мл через 6 мес наблюдения тесно ассоциировано с ухудшением клинического прогноза заболевания. Интересно, что факт нарастания уровня циркулирующего VEGF-1 начинает ассоциироваться с накоплением сердечно-сосудистых событий еще до того, как будет документировано достижение прогностически оптимальной точки разделения VEGF-1 на шестом месяце наблюдения. Результаты исследования подтвердили гипотезу, что у пациентов, перенесших мозговую инсульт, немедленные эффекты VEGF-1, вероятно, носят адаптивный характер, тогда как отсроченные могут ассоциироваться с возникновением неблагоприятных клинических событий, опосредованных в частности атеротромбозом [8, 31]. Мы полагаем, что нарастание концентрации VEGF-1 может являться отражением феномена прогрессирования сосудистого ремоделирования в отдаленной перспективе, что ассоциируется с увеличением частоты возникновения повторных сердечно-сосудистых событий. При этом необходимо отметить, что все включенные в испытание пациенты имели контролируемый уровень АД, а подавляющее большинство из них продолжали получать ИАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины и антиагреганты уже после возникновения церебрального события. Тем не менее, несмотря на использование статинов, целевые уров-

ня 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 гипертонической болезнью непосредственно после перенесенного мозгового инсульта. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что увеличение уровня VEGF-1 выше 403,57 пг/мл и 403,57 пг/мл у больных АГ через 3 нед и 6 мес после ишемического инсульта может рассматриваться как фенотипический дезадаптивный сдвиг, ассоциированный с повышением риска кардио- и церебрососудистых событий как в краткосрочной, так и в отдаленной перспективе. При этом нарастание уровня циркулирующего VEGF-1 обладает более высокой прогностической ценностью, чем случайные уровни последнего, превышающие документированные точки разделения с оптимальными отношениями правдоподобия.

### Выводы

Уровень циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста-1 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года после мозгового ишемического инсульта.

У пациентов с гипертонической болезнью III стадии нарастание концентрации VEGF-1 на протяжении шести месяцев после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковой у лиц с отсутствием прироста уровня циркулирующего VEGF-1.

Корригированное отношение шансов для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при инициальном уровне VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95 % ДИ 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при увеличении уровня циркулирующего VEGF-1 через 6 мес наблюдения более 450,15 пг/мл по сравнению с более низкими его концентрациями отношение шансов повышается до 5,46 (95 % ДИ 3,12—7,90;  $p = 0,001$ ).

## Література

- Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multi-center clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. — 1993. — 24. — P. 35—41.
- 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). — P. 100—130.
- Arenillas J.F., Alvarez-Sabín J., Molina C.A. 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). — P. 2463—2468.
- 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). — P. 7—18.
- Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study // *Int. Disabil. Stud.* — 1988. — 10. — P. 61—63.
- Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A. et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2011. — 9 (12). — P. 1565—1584.
- Ferrara N., Gerber H.P., Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. — 9. — P. 669—676.
- Greenberg D.A., Jin K. From angiogenesis to neuropathology // *Nature*. — 2005. — 438. — P. 954—959.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet*. — 1998. — 352. — P. 1245—1251.
- 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). — P. 887—895.
- Hermann D.M., Zechariah A. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2009. — 29. — P. 1620—1643.
- 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. — P. 27.
- Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nat. Med.* — 2008. — 14. — P. 497—500.
- Luo Y., Wang Z., Li J., Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2012. — 39 (1). — P. 69—73.
- 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. — P. 23656—23665.
- 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. — P. 1310—1317.
- Merrill M.J., Oldfield E.H. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology // *J. Neurosurg.* — 2005. — 103 (5). — P. 853—868.
- Orecchia A., Lacial 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. — P. 3479—3489.
- Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: The outs and ins of vascular disease // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — 75 (4). — P. 636—639.
- 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. — P. 836—843.
- 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). — P. 2243—2251.
- 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. — P. 1959—1965.
- 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). — P. e1—e47.
- Shen F., Walker E.J., Jiang L. 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). — P. 2343—2351.
- Siow R.C.M., Churchman A.T. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling: Potential of perivascular gene transfer from the outside-in // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — 75 (4). — P. 659—668.
- Sun Y., Jin K., Xie L., Childs J. et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 111. — P. 1843—1851.
- 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. — P. 227—241.
- Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine // *J. Cardiovasc. Med.* — 2008. — 9. — P. 1190—1221.
- Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — 18 (28). — P. 4289—4310.
- 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). — P. 530—547.
- Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — 20. — P. 1512—1520.
- Zhao H., Bao X.J., Wang R.Z. et al. Postacute ischemia vascular endothelial growth factor transfer by transferrin-targeted liposomes attenuates ischemic brain injury after experimental stroke in rats // *Hum. Gene Ther.* — 2011. — 22. — P. 207—215.

О. Є. БЕРЕЗІН<sup>1</sup>, О. О. ЛІСОВА<sup>2</sup><sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет<sup>2</sup> КП «6-та міська лікарня», Запоріжжя

## Прогностичне значення серійності вимірювань рівня циркулюючого судинного ендотеліального фактора росту 1 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії

**Мета** — дослідити прогностичну цінність серійних вимірювань рівня циркулюючого судинного ендотеліального фактора росту 1 у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 102 пацієнти з гіпертонічною хворобою III стадії легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тижні після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Період спостереження становив 12 місяців з 3-місячними інтервалами. Циркулюючий рівень VEGF-1 оцінювали на початку дослідження і через 6 міс спостереження. Клінічних інтерв'ю проводили кожні 3 місяці протягом 1 року після отримання зразків крові. Як клінічні точки враховували всі серцево-судинні результати, а саме: повторний інсульт або транзиторна ішемічна атака, ішемічна хвороба серця, раптова смерть, цукровий діабет, серцево-судинні події, включаючи хронічну серцеву недостатність і потреба в госпіталізації з цих причин.

**Результати.** Аналіз отриманих даних показав, що наростання концентрації VEGF-1 протягом шести місяців після перенесеного мозкового ішемічного інсульту асоціюється зі збільшенням частоти виникнення серцево-судинних подій порівняно з такою в осіб без приросту рівня циркулюючого VEGF-1. Коригувати відношення шансів щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії при ініціальному рівні VEGF-1 понад 403,57 пг/мл порівняно з більш низькими концентраціями останнього становить 4,11 (95% ДІ 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при збільшенні рівня циркулюючого VEGF-1 через 6 міс спостереження більше 450,15 пг/мл порівняно з нижчими його концентраціями відношення шансів підвищується до 5,46 (95% ДІ 3,12—7,90;  $p = 0,001$ )

**Висновки.** Циркулюючий рівень судинного ендотеліального фактора росту 1 є незалежним предиктором виникнення кумулятивних серцево-судинних наслідків у хворих з гіпертонічною хворобою III стадії протягом 1 року після мозкового ішемічного інсульту.

**Ключові слова:** судинний ендотеліальний фактор росту 1, гіпертонічна хвороба III стадії, ішемічний інсульт, серійні вимірювання, клінічні наслідки, прогноз.

A. E. BEREZIN<sup>1</sup>, O. A. LISOVAYA<sup>2</sup><sup>1</sup> State Medical University, Zaporizhzhia<sup>2</sup> District hospital N6, Zaporizhzhia

## Prognostic value of serial measurements of vascular endothelial growth factor-1 in patients with essential hypertension stage III

**Objective** — to investigate the predictive value of serial measurements of circulating vascular endothelial growth factor-1 level in patients with essential hypertension stage III.

**Methods and subjects.** 102 patients with mild to moderate arterial hypertension within 3 weeks after ischemic stroke were included in the study. Follow-up was 12 months with a 3 month intervals. The circulating VEGF-1 level was assessed at baseline and after six months of baseline. Clinical interviews were conducted every 3 months for 1 year after receiving blood samples. As a clinical point we determined following cardiovascular outcomes: recurrent stroke or TIA, ischemic heart disease, sudden death, diabetes mellitus, cardiovascular events, including chronic heart failure and the need for hospitalization for these reasons.

**Results.** Analysis of obtained outcomes have showed that increased VEGF-1 concentration within six months after ischemic stroke is positively associated with incidence of cardiovascular events, when compared with individuals without increased circulating levels of VEGF-1. Adjusted odds ratio for the occurrence of cumulative cardiovascular events in stage III hypertension patients with VEGF-1 at baseline more 403.57 pg/ml, when compared with lower concentrations of one, was 4.11 (95% CI = 2.66—7.28;  $p = 0.001$ ), and an increased sixth month circulating VEGF-1 over 450.15 pg/ml, when compared with lower concentrations of one, was associated with adjusted odds ratio 5.46 (95% CI = 3.12—7.90;  $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** Circulating vascular endothelial growth factor-1 level is an independent predictor of 1 year cumulative cardiovascular events in patients with stage III hypertension after cerebral ischemic stroke.

**Key words:** vascular endothelial growth factor-1, ischemic stroke, arterial hypertension, serial measurements, clinical outcomes, predicted value.