



А. Е. Березин¹, О. А. Лисова^{1,2}

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИРКУЛИРУЮЩИМ УРОВНЕМ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²КП «6-я городская больница», г. Запорожье

Ключевые слова: васкулярный эндотелиальный фактор роста-1, высокочувствительный С-реактивный протеин, гипертоническая болезнь III стадии, ишемический инсульт.

Целью исследования было изучение взаимосвязи между циркулирующим уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-1 и концентрацией высокочувствительного С-реактивного протеина (hsC-РП) у больных артериальной гипертензией III стадии. В исследовании приняли участие 102 пациента с гипертонической болезнью III стадии легкой и умеренной степени тяжести через 3 недели после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Циркулирующий уровень VEGF-1 и hsC-РП оценивали однократно в начале исследования. Анализ полученных данных показал, что у больных с гипертонической болезнью III стадии содержание VEGF-1 независимо ассоциируется с циркулирующим уровнем hsC-РП ($R=0,478$; $P=0,001$), сахарным диабетом 2 типа ($R=0,422$; $P=0,001$) и гиперлипидемией ($R=0,413$; $P=0,002$) в анамнезе, мужским полом ($R=0,407$; $P=0,001$), индексом массы тела ($R=-0,422$; $P=0,001$), использованием статинов ($R=-0,411$; $P=0,001$) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента ($R=-0,403$; $P=0,001$), концентрацией триглицеридов в крови ($R=-0,356$; $P=0,002$). При этом циркулирующий уровень VEGF-1 нелинейно возрастает пропорционально квартилям содержания hsC-РП в плазме крови. Концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина, превышающая 10,57 мг/л, может рассматриваться как индикатор элевации васкулярного эндотелиального фактора роста-1 у больных с гипертонической болезнью III стадии независимо от наличия традиционных кардиоваскулярных факторов риска.

Взаємозв'язок між циркулюючим рівнем васкулярного ендотеліального фактора росту-1 і концентрацією високочутливого С-реактивного протеїну у пацієнтів із гіпертонічною хворобою III стадії

О. Є. Березин, О. О. Лисова

Мета дослідження полягала у вивченні взаємозв'язку між циркулюючим рівнем васкулярного ендотеліального фактора росту-1 і концентрацією високочутливого С-реактивного протеїну (hsC-РП) у хворих на артеріальну гіпертензію III стадії. У дослідженні взяли участь 102 пацієнти з гіпертонічною хворобою III стадії легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тижні після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Циркулюючий рівень VEGF-1 і hsC-РП оцінювали одноразово на початку дослідження. Аналіз отриманих даних засвідчив: у хворих із гіпертонічною хворобою III стадії вміст VEGF-1 незалежно асоціюється з циркулюючим рівнем hsC-РП ($R = 0,478$; $P = 0,001$), цукровим діабетом 2 типу ($R = 0,422$; $P = 0,001$) і гіперліпідемією ($R = 0,413$; $P = 0,002$) в анамнезі, чоловічою статтю ($R = 0,407$; $P = 0,001$), індексом маси тіла ($R = -0,422$; $P = 0,001$), використанням статинів ($R = -0,411$; $P = 0,001$) та інгібіторів ангиотензинперетворюючого фермента ($R = -0,403$; $P = 0,001$), концентрацією триглицеридів у крові ($R = -0,356$; $P = 0,002$). При цьому циркулюючий рівень VEGF-1 нелінійно зростає пропорційно квартилям вмісту hsC-РП у плазмі крові. Концентрацію високочутливого С-реактивного протеїну, що перевищує 10,57 мг/л, можна розглядати як індикатор елевачії васкулярного ендотеліального фактора росту-1 у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії незалежно від наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику.

Ключові слова: васкулярний ендотеліальний фактор росту-1, високочутливий С-реактивний протеїн, гіпертонічна хвороба III стадії, ішемічний інсульт.

Interrelationship between circulating vascular endothelial growth factor-1 and high-sensitive C-reactive protein in stage III arterial hypertension patients

A. E. Berezin, O. A. Lisovaya

Objective. To evaluate the relationship between circulating vascular endothelial growth factor-1 level and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in III stage arterial hypertension patients. Methods. 102 mild-to-moderate arterial hypertension patients were enrolled to the study in 3 weeks after ischemic stroke. Circulating vascular endothelial growth factor-1 level and hs-CRP were determined at study entry only. Results. Analysis of obtained outcomes have been showed that circulating VEGF-1 is independently associated with the hsC-RP ($R = 0.478$; $P = 0.001$), type 2 diabetes ($R = 0.422$; $P = 0.001$) and hyperlipidemia ($R = 0.413$; $P = 0.002$), male gender ($R = 0.407$; $P = 0.001$), BMI ($R = -0.422$; $P = 0.001$), statins using ($R = -0.411$; $P = 0.001$), treatment of ACE inhibitor ($R = -0.403$; $P = 0.001$), triglycerides concentration ($R = -0.356$; $P = 0.002$). In this case, the circulating VEGF-1 increases non-linearly proportional to the quartiles of the hs-CRP quartile level in the blood. In conclusion, we found that concentration of high-sensitivity C-reactive protein above 10.57 mg/l might be an indicator of vascular endothelial growth factor-1 elevation in hypertensive patients irrespective of traditional cardiovascular risk factors..

Key words: vascular endothelial growth factor-1, high sensitive C-reactive protein, arterial hypertension, ischemic stroke.

Возникновение атеротромботических событий сопряжено с возникновением локального и системного воспалительного ответа, в значительной мере опосредующего тяжесть дисфункции эндотелия, нарушение механических качеств покрывки атеромы и структуры липидного ядра [3,5]. Несмотря на значительное количество исследований,

демонстрирующих непосредственную взаимосвязь между содержанием некоторых маркеров дисфункции эндотелия и кардиоваскулярным риском, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших мозговой ишемический инсульт, роль низкоинтенсивной провоспалительной активации как предиктора отсроченных кардиоваскулярных со-



бытий остается противоречивой [2,13,27]. Предполагается, что провоспалительные цитокины способны модулировать активность эндотелиоцитов посредством индукции синтеза васкулярного эндотелиального фактора роста-1 (vascular endothelial growth factor – VEGF) [6,17]. Последний представляет собой гетеродимер гликопротеиновой природы, синтезируемый широким спектром клеток, и является представителем суперсемейства эндотелиальных факторов роста с выраженными ангиопоэтическими качествами [6]. Свой биологический эффект VEGF реализуют посредством связывания с рецепторами тирозинкиназ на поверхности эндотелиоцитов, стимулируя клеточный рост, пролиферацию, миграцию моноцитов и эндотелиоцитов, что способствует неоангиогенезу и вазодилатации [14,17,22,25]. Паракринная регуляция активности VEGF-1 посредством связывания последнего со специфическими солубилизованными рецепторами потенцируется напряженностью провоспалительной активации, что имеет важное значение для модулирования процесса в целом [23].

Необходимо отметить, что в некоторых ранних исследованиях установлено, что многие маркеры дисфункции эндотелия, включая VEGF-1, и индикаторы провоспалительной активации не обладают предсказующей ценностью в отношении наступления неблагоприятных клинических событий у лиц с исходно низким или умеренным кардиоваскулярным риском [11,19], и напротив, для больных очень высокого кардиоваскулярного риска подобная ассоциация установлена [20,21]. Вместе с тем, взаимосвязь между циркулирующим уровнем VEGF-1 и концентрацией высокочувствительного СРП (hsCRP) у пациентов с АГ III стадии не установлена.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение взаимосвязи между циркулирующим уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-1 и концентрацией hsCRP у больных АГ III стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 102 пациента с гипертонической болезнью III ст. 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) [15]. Тип ишемического инсульта классифицировали на основании критериев TOAST [1]. Функциональную способность пациентов оценивали с помощью шкалы Бартел [4] и модифицированной шкалы Рэнкина [8]. Функциональные исходы оценивали при поступлении пациента в стационар и через 3 недели лечения до включения в исследование. Всем пациентам проводили контрастную спиральную компьютерную томографию на аппарате «Somatom Spirit» (Siemens, Германия) по традиционной методике с использованием неионного контраста «Omnipak» (Amersham Health, Ирландия).

Критерии включения пациентов в исследование: мягкая или умеренная артериальная гипертензия (АГ), перенесенный ишемический инсульт не ранее 21 суток до включения в исследование, синусовый ритм на ЭКГ, подписанное информор-

мированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: Q-инфаркт миокарда 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 (ФВ ЛЖ) менее 39%, декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в назначении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 недель до момента скринирования 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 АКШ или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м², 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 (hs-CRP) 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 минут. После этого плазму крови немедленно замораживали и хранили при температуре не более -35°C. Содержание VEGF-1 измеряли методом ELISA с использованием коммерческих лабораторных наборов производства Bioscience (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание hs-CRP измеряли с помощью нефелометрической техники на аппарате «AU640 Analyzer» (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

Дизайн исследования: открытое, проспективное когортное испытание. После подписания информированного согласия всем пациентам провели общеклиническое исследование, выполнили оценку неврологической симптоматики и васкулярных факторов риска, тяжести АГ, а также ЭКГ, эхокардиографию, МСКТ, взяты образцы крови.

Этические принципы. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской 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 биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Все данные представлены в виде среднего значения (M), 95% доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), а также квартилей, межквартильного



Таблица 1

**Общая характеристика пациентов,
принявших участие в исследовании**

Показатели	Все пациенты (n=102)
Возраст, годы	58,38 (95% ДИ = 54–72)
Мужской пол, n (%)	67 (65,7%)
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	189,6±2,91
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	103,2±1,28
Систолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст.	137,9±1,82
Диастолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст.	80,3±1,06
Мягкая АГ, n (%)	78 (76,5%)
Умеренная АГ, n (%)	24 (23,5%)
Левосторонняя локализация зоны инфаркта, n (%)	35 (34,3%)
Правосторонняя локализация зоны инфаркта, n (%)	65 (63,7%)
Двусторонняя локализация зоны инфаркта, n (%)	2 (2%)
Атеротромботический инсульт, n (%)	2 (2%)
Лакунарный инсульт, n (%)	88 (86,3%)
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	12 (11,7%)
Индекс NIHSS, Ме (МКИ)	10 (7-18)
Индекс Бартела, Ме (МКИ)	65 (40-85)
Индекс Рэнкина, Ме (МКИ)	4 (2-5)
Приверженность к курению, n (%)	43 (42,2%)
ИМТ, кг/м ²	24,8 ± 3,45
Гиперлипидемия, n (%)	46 (45,1%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (14,7%)
hs-CRP, мг/л	5,91 (95% ДИ = 2,90–10,55)
Креатинин, мкмоль/л	96,8 (95% ДИ = 61–138)
Триглицериды, ммоль/л	1,57 (95% ДИ = 0,92–2,22)
ОХ, ммоль/л	5,28 (95% ДИ = 3,82–6,74)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,26 (95% ДИ = 2,14–4,38)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,61 (95% ДИ = 4,23–6,99)
ИАПФ при включении в исследование, n (%)	101 (99%)
Ацетилсалициловая кислота до поступления в стационар, n (%)	87 (85,3%)
Ацетилсалициловая кислота при включении в исследование, n (%)	91 (89,2%)
Другие антиагреганты при включении в исследование, n (%)	11 (10,9%)
Бета-АБ при включении в исследование, n (%)	54 (52,9%)
Диуретики при включении в исследование, n (%)	77 (75,5%)
Статины до поступления в стационар, n (%)	71 (69,6%)
Статины при включении в исследование, n (%)	82 (80,4%)
БМКК при включении в исследование, n (%)	78 (76,5%)

Примечание: ДИ – доверительный интервал, Ме – медиана, МКИ – межквартильный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ХС – холестерин, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный протеин, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АБ – адреноблокаторы, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale.

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 уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или Chi² тест. Потенциальные факторы (возраст, пол, тип инсульта, индексы по шкалам Бартела и Рэнкина, латерализация поражения, тяжесть АГ, васкулярные факторы риска, наличие сахарного диабета, гиперлипидемия, уровень hs-CRP и васкулярного эндотелиального фактора роста-1), которые могли бы ассоциироваться с наступлением кумулятивных клинических событий, идентифицированы с помощью унивариантного анализа (ANOVA). Различия считали достоверными при значениях P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в *таблице 1*, из которой видно, что все больные (78 человек с 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 верифицирована гиперлипидемия, 42,2% пациентов имели приверженность к курению, а у 14,7% больных диагноз сахарного диабета 2 типа установлен до госпитализации. Атеротромботический тип мозгового ишемического инсульта установлен в 2% случаев. Лакунарный и кардиоэмболический типы инсультов диагностировали у 86,3% и 11,7% обследованных лиц. Правосторонняя, левосторонняя и двусторонняя локализации очага инфаркта мозга верифицированы в 63,7%, 34,3% и 2% случаях соответственно. Индекс NIHSS при госпитализации и через 3 недели после возникновения инсульта составлял 10 (межквартильный интервал (МКИ) = 7–18) и 5 (МКИ = 3–9) соответственно. Значения индекса Бартела и Рэнкина при госпитализации и через 3 недели после возникновения инсульта составляли 65 (МКИ = 40–85) и 4 (МКИ = 2–4), а также 75 (МКИ = 55–90) и 4 (МКИ = 2–5) соответственно.

Содержание общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) соответствовало 5,28 ммоль/л (95% ДИ = 3,82–6,74 ммоль/л) и 3,26 ммоль/л (95% ДИ = 2,14–4,38 ммоль/л) соответственно. Целевые уровни ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и менее 2,5 ммоль/л были достигнуты у 23 (22,5%) и 33 (32,4%) пациентов к периоду включения в исследование. До момента госпитализации статины (аторвастатин в 56 случаях и симвастатин в 15 случаях) получал 71 (69,6%) пациент. Медиана суточной дозы для аторвастатина и симвастатина составляла 30 мг (МКИ = 20–60 мг) и 20 мг (МКИ = 10–40 мг) соответственно.

После госпитализации пациентов с верифицированным мозговым ишемическим инсультом назначение статинов не отменяли. К моменту включения больных в исследование



80,4% из них (82 человека) получали статины (преимущественно аторвастатин) в дозах, эквивалентных 40 мг/сут. (МКИ = 20–80 мг/сут.) аторвастатина. Кроме того, всем пациентам назначена адекватная терапия с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов медленных кальциевых каналов, антиагрегантов. В день включения в исследования все отобранные пациенты были гемодинамически стабильными, не имели каких-либо кардио- и цереброваскулярных событий, наступивших после даты возникновения мозгового инсульта.

Анализ полученных данных показал, что медиана содержания VEGF-1 и hsCRP в крови пациентов составляет 344,87 пг/мл (95% ДИ = 245,67–493,45 пг/мл) и 5,91 мг/л (95% ДИ = 2,90–10,55 мг/л). Достоверных различий в содержании VEGF-1 и hsCRP в зависимости от возраста, пола, типа ишемического инсульта, тяжести АГ и величины АД при включении в исследование, а также в зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, индексов NIHSS, Бартела и Рэнкина у пациентов с АГ III стадии не обнаружено. Тем не менее, анализ позволил установить 18 потенциальных факторов, способных оказывать влияние в отношении циркулирующего уровня VEGF-1, среди которых сахарный диабет 2 типа (F1) и гиперлипидемия в анамнезе (F2), возраст пациентов (F3), мужской пол (F4), концентрация hs-СРП (F5), величина АДдиаст. (F6), индекс NIHSS (F7), величина АДсист. (F8), креатинина (F9), ИМТ (F10), назначение статинов (F11), ИАПФ (F12), АРА (F13), уровень ХС ЛПНП (F14), ХС ЛПВП (F15), приверженность к курению (F16), уровень глюкозы натощак (F17) и триглицеридов (F18) (рис. 1).

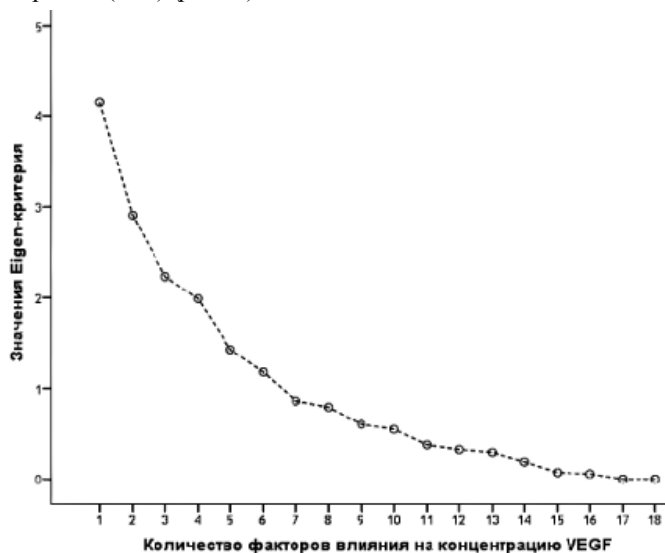


Рис. 1. Значение Eigen-критерия для основных факторов, оказывающих влияние в отношении содержания циркулирующего VEGF-1 у пациентов с АГ. Результаты факториального анализа по методу «каменистой осыпи».

Используя метод Кайзера-Кеттеля для факториального анализа «каменистой осыпи» удалось получить оптимальное значение факторов, для которых значение Eigen-критерия превышало 1 ед.: сахарный диабет 2 типа (F1) и

гиперлипидемия в анамнезе (F2), возраст пациентов (F3), мужской пол (F4), концентрация hs-СРП (F5), величина АДдиаст. (F6).

Учитывая возможность влияния обнаруженных факторов друг на друга, первоначально провели унивариантный анализ, в результате которого установили, что циркулирующий уровень VEGF-1 позитивно ассоциируется с концентрацией hs-СРП ($R=0,498$; $P=0,001$), возрастом пациентов ($R=0,468$; $P=0,002$), гиперлипидемией ($R=0,462$; $P=0,001$), сахарным диабетом 2 типа в анамнезе ($R=0,454$; $P=0,001$), уровнем АДдиаст. ($R=0,418$; $P=0,004$), ХС ЛПНП ($R=0,412$; $P=0,001$), мужским полом ($R=0,407$; $P=0,001$), приверженностью к курению ($R=0,37$; $P=0,001$), концентрацией креатинина ($R=0,364$; $P=0,001$), уровнем глюкозы натощак ($R=0,312$; $P=0,001$), негативно – с ИМТ ($R=-0,442$; $P=0,001$), использованием статинов ($R=-0,418$; $P=0,001$) и ИАПФ ($R=-0,412$; $P=0,001$), а также концентрацией триглицеридов в крови ($R=-0,368$; $P=0,001$). В последующем мультивариантный анализ показал, что содержание VEGF-1 сохраняет независимую ассоциацию с циркулирующим уровнем hs-СРП ($R=0,478$; $P=0,001$), сахарным диабетом 2 типа ($R=0,422$; $P=0,001$) и гиперлипидемией ($R=0,413$; $P=0,002$) в анамнезе, мужским полом ($R=0,407$; $P=0,001$), ИМТ ($R=-0,422$; $P=0,001$), использованием статинов ($R=-0,411$; $P=0,001$) и ИАПФ ($R=-0,403$; $P=0,001$), концентрацией триглицеридов в крови ($R=-0,356$; $P=0,002$). Таким образом, уровень hs-СРП проявляет наибольшую ассоциацию с концентрацией VEGF-1.

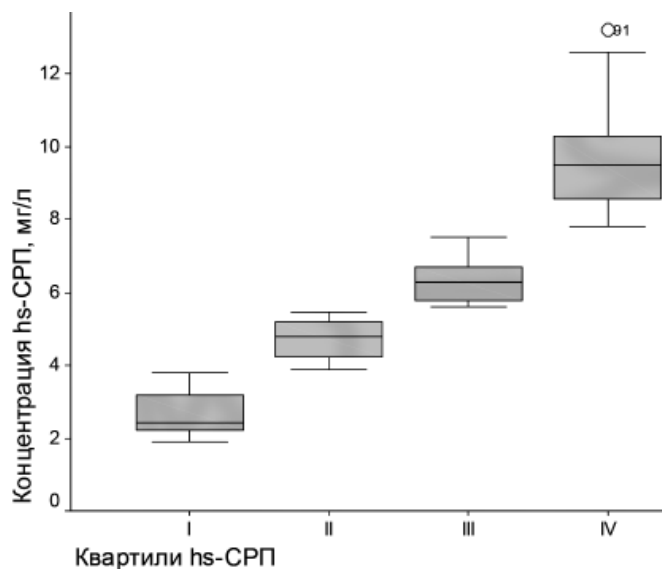


Рис. 2. Распределение содержания hs-СРП по квартилям у обследованных лиц.

Для последующего анализа содержание hs-СРП представлено в виде квартилей (Q) (рис. 2). Для Q1, Q2, Q3 и Q4 25%-75% межквартильный интервал концентрации hs-СРП составлял 3,9–5,57 мг/л, 5,58–7,60 мг/л, 7,63–10,55 мг/л и 10,57–12,90 мг/л соответственно. Дополнительный анализ показал, что в зависимости от величины квартиля содержания hs-СРП циркулирующий уровень VEGF-1 проявлял тенденцию к нелинейному росту (рис. 3).

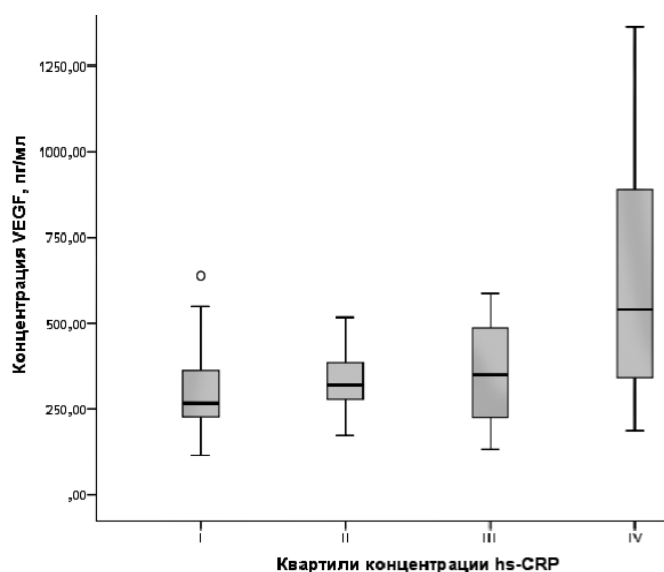


Рис. 3. Содержание циркулирующего VEGF-1 в зависимости от концентрации hs-CRP у пациентов с АГ III стадии.

Так, для пациентов с Q1, Q2, Q3 и Q4 hs-CRP циркулирующий уровень VEGF-1, представленный в виде Me (25–75% межквартильного интервала), составлял 265,48 пг/мл (251,56–392,30 пг/мл), 320,46 пг/мл (288,20–391,47 пг/мл), 348,44 пг/мл (295,55–408,49 пг/мл) и 539,10 пг/мл (469,60–535,54 пг/мл) соответственно. При этом статистически значимые различия между уровнями VEGF-1 получены только для пациентов с Q4 hs-CRP ($P < 0,01$) в отличие от больных, имеющих более низкие квартили содержания последнего.

Таким образом, нарастание концентрации VEGF-1 отмечено у пациентов с АГ с верхним квартилем концентрации hs-CRP. Эти данные свидетельствуют, что у больных с контролируемой АГ III стадии независимо от типа перенесенного мозгового инсульта, его тяжести и наличия иных кардиоваскулярных факторов риска, уровень маркера дисфункции эндотелия VEGF-1, оцененный на 21-е сутки после ишемической мозговой катастрофы, может отражать интенсивность провоспалительной активации при условии, что концентрация hs-CRP превышает нижний лимит верхнего квартиля (10,57 мг/л).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, в ряде ранее проведенных исследований установлена ассоциация между циркулирующим уровнем VEGF-1 и атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы и шеи у пациентов с АГ [11]. В частности, показано, что высвобождение VEGF-1 вследствие фокальной церебральной ишемии, с одной стороны, опосредует реализацию нейропротективных влияний, способствует неоангиогенезу и нейрогенезу [9,24], а с другой, индуцирует постишемическое нейроваскулярное ремоделирование [10]. Последнее, вероятно, лежит в основе прогрессирующего нарушения пространственной периваскулярной нейроцитархитектоники, расширения зоны пенумбры и усугубления церебральной ишемии [12,16]. Поскольку ангиопотетический эффект

VEGF-1 носит системный характер, 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 с соответствующим васкулярному бассейну клиническим эквивалентом [26]. 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 и дисфункцией эндотелия [7]. В этом случае наличие позитивной ассоциации между hs-CRP и VEGF-1 на фоне прогрессирующего повышения концентрации последнего при превышении нижнего лимита верхнего квартиля hs-CRP свидетельствует о существовании дополнительного влияния провоспалительной активации на выраженность дисфункции эндотелия у больных с АГ III стадии на фоне проводимой терапии, близкой к адекватной. Действительно, 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 мозгового инсульта перед включением в исследование. Несмотря на использование статинов, целевые уровни ХС ЛПНП у большинства пациентов не достигнуты.

Учитывая факт, что статины способны реализовать антипролиферативный и противовоспалительный эффекты, полученные данные можно интерпретировать как косвенный аргумент в пользу расширения назначения статинов у пациентов с АГ непосредственно после перенесенного мозгового инсульта. Вероятно, концентрация hs-CRP, превышающая 10,57 мг/л, может являться атрибутом не только провоспалительной активации, но и клинически значимой дисфункции эндотелия, требующей модификации фармакологического вмешательства с целью улучшения клинических исходов.

ВЫВОДЫ

У больных гипертонической болезнью III стадии содержание васкулярного эндотелиального фактора роста-1 независимо ассоциируется с циркулирующим уровнем высокочувствительного С-реактивного протеина ($R=0,478$; $P=0,001$), сахарным диабетом 2 типа ($R=0,422$; $P=0,001$) и гиперлипидемией ($R=0,413$; $P=0,002$) в анамнезе, мужским полом ($R=0,407$; $P=0,001$), ИМТ ($R=-0,422$; $P=0,001$), использованием статинов ($R=-0,411$; $P=0,001$) и ИАПФ ($R=-0,403$; $P=0,001$), концентрацией триглицеридов в крови ($R=-0,356$; $P=0,002$).

Циркулирующий уровень васкулярного эндотелиального фактора роста-1 нелинейно возрастает пропорционально квартилям содержания высокочувствительного С-реактивного протеина в плазме крови больных гипертонической болезнью III стадии.

Концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина, превышающая 10,57 мг/л, может рассматривать-



ся как индикатор элевации васкулярного эндотелиального фактора роста-1 у больных гипертонической болезнью III стадии независимо от наличия традиционных кардиоваскулярных факторов риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. / Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
2. Arenillas J.F. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease / Arenillas J.F., Alvarez-Sabin J., Molina C.A. et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34 (10). – P. 2463–2468.
3. Castillo J. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. / Castillo J., Rodriguez I. // *Cerebrovasc Dis*. – 2004. – Vol. 17 (suppl 1). – P. 7–18.
4. Collin C. The Barthel ADL Index: a reliability study / Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. // *Int Disabil Stud*. – 1988. – Vol. 10. – P. 61–63.
5. Di Napoli M. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. Expert / Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A. et al. // *Rev. Cardiovasc Ther*. – 2011. – Vol. 9 (12). – P. 1565–1584.
6. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. // *Nat. Med*. – 2003. – Vol. 9. – P. 669–676.
7. Greenberg D.A. From angiogenesis to neuropathology / Greenberg D.A., Jin K. // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. – P. 954–959.
8. Hacke W. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) / Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1245–1251.
9. Hayashi T. Reduction of ischemic damage by application of vascular endothelial growth factor in rat brain after transient ischemia / Hayashi T., Abe K., Itoyama Y. // *J. Cereb Blood Flow Metab*. – 1998. – Vol. 18 (8). – P. 887–895.
10. Hermann D.M. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling / Hermann D.M., Zechariah A. // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2009. – Vol. 29. – P. 1620–1643.
11. Khurana D. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 levels unaltered in symptomatic atherosclerotic carotid plaque patients from north India / Khurana D., Mathur D., Prabhakar S. et al. // *Front Neurol*. – 2013. – Vol. 4. – P. 27.
12. Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke / Lo E.H. // *Nat Med*. – 2008. – Vol. 14. – P. 497–500.
13. Luo Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes / Luo Y., Wang Z., Li J., Xu Y. // *Can. J. Neurol. Sci*. – 2012. – Vol. 39 (1). – P. 69–73.
14. Luque A. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165 / Luque A., Carpizo D.R., Iruela-Arispe M.L. // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278. – P. 23656–23665.
15. Lyden P.D. A modified National Institutes of Health stroke scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity / Lyden P.D., Lu M., Levine S. et al. – *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1310–1317.
16. Merrill M.J. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology / Merrill M.J., Oldfield E.H. // *J. Neurosurg*. – 2005. – Vol. 103 (5). – P. 853–868.
17. Orecchia A. 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. / Orecchia A., Lacal P.M., Schietroma C. et al. // *J Cell Sci*. – 2003. – Vol. 116. – P. 3479–3489.
18. Pagano P.J. The adventitia: The outs and ins of vascular disease / Pagano P.J., Gutterman D.D. // *Cardiovasc Res*. – 2007. – Vol. 75 (4). – P. 636–639.
19. Ridker P.M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. N. // *Engl. J. Med*. – 2000. – Vol. 342. – P. 836–843.
20. Ridker P.M. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men / Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N. et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118 (22). – P. 2243–2251.
21. Ridker P.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 344. – P. 1959–1965.
22. Shen F. Coexpression of angiopoietin-1 with VEGF increases the structural integrity of the blood-brain barrier and reduces atrophy volume / Shen F., Walker E.J., Jiang L. et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. – 2011. – Vol. 31 (12). – P. 2343–2351.
23. Siow R.C.M. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling: Potential of perivascular gene transfer from the outside-in / Siow R.C.M., Churchman A.T. // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 75 (4). – P. 659–668.
24. Sun Y. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia / Sun Y., Jin K., Xie L., Childs J. et al. // *J Clin Invest*. – 2003. – Vol. 111. – P. 1843–1851.
25. Takahashi H. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions / Takahashi H., Shibuya M. // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2005. – Vol. 109. – P. 227–241.
26. Testa U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. // *J. Cardiovasc Med*. – 2008. – Vol. 9. – P. 1190–1221.
27. Tuttolomondo A. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes / Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. // *Curr Pharm Des*. – 2012. – Vol. 18 (28). – P. 4289–4310.
28. Zachary I. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor / Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2000. – Vol. 20. – P. 1512–1520.

Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., профессор каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.

Лисовая О.А., внешний соискатель каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ, врач КУ «6-я городская больница».

Поступила в редакцию 01.08.2013 г.