

УДК 616.127-005.8-07-037:616-003.725

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.2.1827>**М.П. Копиця, І.М. Кутя, Ю.В. Родіонова, Я.В. Гільова**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Прогностична роль васкулоендотеліального фактора росту А в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду спостереження

ОРИГІНАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – оцінити прогностичну роль васкулоендотеліального фактора росту А (ВЕФР-А) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST після успішної реваскуляризації протягом 6-місячного періоду спостереження.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 135 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST – 109 (80,7 %) чоловіків і 26 (19,3 %) жінок віком у середньому (59,21 ± 8,92) року. Групу контролю становили 30 практично здорових осіб. Залученим у дослідження хворим відновлено кровоплин на рівні ТІМІ ІІІ. Концентрацію ВЕФР-А визначали імуноферментним методом. Кров для визначення рівня ВЕФР-А забирали на 5-ту–7-му добу захворювання.

Результати. Рівень ВЕФР-А у хворих основної групи становив 247,94 [107,22–486,50] пг/мл, в осіб контрольної групи – 80,76 [56,20–149,51] пг/мл ($p = 0,011$). Сформовано дві групи хворих: 1-ша ($n = 29$; 21,5 %) – пацієнти, які досягли комбінованої кінцевої точки, 2-га ($n = 106$) – пацієнти без серцево-судинних подій. У хворих 1-ї групи були зниженими фракція викиду лівого шлуночка ($p = 0,002$), кліренс креатиніну ($p = 0,018$), а показник діастолічної функції E/E' був статистично значуще ($p = 0,007$) вищим, ніж у пацієнтів 2-ї групи. Рівень ВЕФР-А був статистично значуще нижчим у пацієнтів 1-ї групи – 217,40 [102,54–473,78] пг/мл проти 311,45 [204,20–680,86] пг/мл у пацієнтів 2-ї групи ($p = 0,046$). Визначено пороговий рівень ВЕФР-А: $\leq 255,72$ пг/мл (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % довірчий інтервал 0,534–0,719; $p = 0,0472$). Концентрація біомаркера нижче від зазначеного рівня з чутливістю 72 % та специфічністю 58 % має негативне прогностичне значення протягом 6 міс після ГІМ з елевацією сегмента ST. Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівень ВЕФР-А, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) та ускладнений перебіг гострого періоду інфаркту міокарда є предикторами несприятливого перебігу хвороби ($p = 0,005$).

Висновки. У хворих, які досягли кінцевої точки, зафіксовано статистично значуще нижчу концентрацію ВЕФР-А ($p = 0,011$). Зниження рівня ВЕФР-А $< 255,72$ пг/мл є чутливим прогностичним маркером несприятливого перебігу післяінфарктного періоду. Побудована прогностична модель розвитку несприятливих подій протягом 6 міс спостереження, до якої увійшли концентрація ВЕФР-А, ХСЛПНЩ та наявність ускладнень у гострий період хвороби, підвищує точність прогнозування переважно за рахунок поліпшення специфічності.

Ключові слова: васкулоендотеліальний фактор росту А, гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, прогноз.

Посилання: Копиця М.П., Кутя І.М., Родіонова Ю.В., Гільова Я.В. Прогностична роль васкулоендотеліального фактора росту А в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду спостереження // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2020.– № 2.– С. 18–27.

To cite this article: Kopytsya MP, Kutya IM, Rodionova IV, Hilova YaV. The prognostic role of vasculoendothelial growth factor A in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction during 6-months follow-up period. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2020;2(29):18-27 (in Ukr.).

Кутя Інна Миколаївна, мол. наук. співр. відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
E-mail: kutyainna@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 10 квітня 2020 р.

Васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР-А) – це сигнальний протеїн, який синтезується ендотеліальними клітинами, макрофагами, тромбоцитами, гладенькими м'язами судин, серцевими фібробластиками, лімфоцитами. Він сприяє збільшенню проникності судинної стінки, експресії ендотеліальних клітин, їх проліферації, регенерації, вазодилатації за допомогою регуляції NO-синтази та простагліцину, інгібування апоптозу, продукції матриксних металопротеїназ, стимуляції фактора Віллебранда і тромбогенезу [2, 4, 8]. Незалежно від фізіологічного або патологічного стану ВЕФР-А є вирішальним чинником у формуванні мікроциркулярного русла та відновленні кровопостачання в ішемізованих тканинах [3]. Попередні дослідження показали, що рівень ВЕФР-А значно підвищений у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) порівняно зі здоровими людьми [11, 14, 19, 20]. У більшості досліджень концентрація біомаркера досягає свого піку на 7-му–14-ту добу захворювання [9, 10, 14, 18, 19], що збігається з початком ангиогенезу [21]. В експериментах на тваринах з моделюванням ГІМ [6, 24] показано, що ВЕФР-А стимулює ангиогенез та сприяє зменшенню зони некрозу. R. Yin та співавтори показали, що гіпоксія та ішемія стимулюють продукцію ВЕФР-А, що сприяє збереженню систолічної функції серця у віддалений період після перенесеного ГІМ [9, 25].

Отримані дані вказують на захисні властивості ВЕФР-А, які виявляються зменшенням зони некрозу завдяки поліпшенню мікроциркуляції міокарда у стані гібернації, але його роль у прогнозуванні перебігу ГІМ залишається спірним питанням протягом багатьох років. Так, низка авторів спостерігали, що низький рівень ВЕФР-А має прогностично несприятливе значення та асоціюється з розвитком серцево-судинних подій протягом 6 міс та до 5 років спостереження [12, 13, 17]. Проте С. Heeschen та співавтори показали, що підвищена концентрація цього біомаркера пов'язана з несприятливим клінічним перебігом гострого коронарного синдрому [7]. Такі суперечності можуть бути пов'язані з тим, що рівень біомаркера вимірювали в різні строки захворювання та до проведення реваскуляризації.

Мета роботи – оцінити прогностичну роль васкулоендотеліального фактора росту А у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після успішної реваскуляризації протягом 6-місячного періоду спостереження.

Матеріали і методи

Обстежено 190 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в період із січня 2016 р. до червня 2018 р., протягом перших трьох діб після стентування інфарктзалежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України. З усіх хворих 135 пацієнтів відповідали критеріям залучення та не мали критеріїв вилучення. Серед них 109 (80,7 %) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок віком у середньому ($59,21 \pm 8,92$) року. Групу контролю становили 30 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018) [22] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [1]. Дослідження проводили згідно з положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями залучення в дослідження були: встановлений ГІМ з елевацією сегмента ST, вік більше 18 років, відсутність протипоказань до черезшкірного коронарного втручання, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями вилучення були перенесений у минулому інфаркт міокарда, встановлена до індексної події хронічна серцева недостатність (СН), тяжкі супутні хронічні захворювання (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації < 35 мл/(хв · $1,73$ м²), кровотечі), відоме онкологічне захворювання, нездатність розуміти суть дослідження та інформованої згоди.

Первинне черезшкірне коронарне втручання з використанням непокритих стентів проведено 109 пацієнтам, 31 хворому попередньо виконували системний тромболізис протягом 6–12 год з моменту підтвердження ГІМ з елевацією сегмента ST. Для оцінки відновлення кровотоку в

інфарктзалежній коронарній артерії використовували шкалу ТІМІ. Згідно з цією шкалою кровоплин ТІМІ ІІ виявлено у 135 хворих, ТІМІ ІІ – у 2, ТІМІ І – у 2 та ТІМІ 0 – у 1 пацієнта. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта). У дослідження залучили 135 пацієнтів, яким вдалося відновити коронарний кровоплин на рівні ТІМІ ІІІ. Усі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до чинних рекомендацій: еноксапарин у лікувальній дозі 0,1 мг/кг маси тіла двічі на добу, ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг один раз на добу, клопідогрель 75 мг один раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу, розувастатин 40 мг або аторвастатин 40–80 мг 1 раз на добу, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3-тю–5-ту добу госпіталізації та через 6 міс спостереження на апараті Toshiba Aplio 500 (модель TUS-A500), оцінювали кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), масу міокарда ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, об'єм лівого передсердя (ОЛП), діастолічну функцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення (А), їх співвідношення Е/А.

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення СН, що потребувала госпіталізації, серцево-судинної смерті та повторного інфаркту міокарда. Діагноз СН встановлювали згідно з чинними рекомендаціями [16]. Для визначення толерантності до фізичного навантаження всім хворим проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Артеріальну гіпертензію було діагностовано згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії [23], якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта становив > 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт. ст.

Ускладнений перебіг захворювання в гострий період оцінювали за ознаками тяжкості гострої СН (ІІ–ІІІ стадії) за Killip, порушеннями серцевого ритму (пароксизми фібриляції передсердь, шлуночкова тахікардія, минуца атріовентрикулярна блокада ІІ–ІІІ стадії).

Рівні тропоніну І, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів

(ТГ), високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) визначали ферментативним методом.

Рівень ВЕФР-А встановлювали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Iblinternational (GMBH, Німеччина). Рівень N-термінального фрагмента попередника натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Вектор-Бест» (Україна). Кров для визначення ВЕФР-А та NT-proBNP у сироватці крові забирали на 5-ту–7-му добу ГІМ та через 6 міс. Генетичні й імунобіохімічні дослідження проводили в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді середнього та стандартного відхилення. Для оцінки відмінностей між групами застосовували U-критерій Манна – Уїтні та критерій χ^2 . Асоціації між поліморфізмом ВЕФР-А та іншими показниками досліджували за допомогою уні- та мультіваріантного лог-регресійного аналізу для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Також проводили ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки, або точки відсічення.

Результати та обговорення

Рівень ВЕФР-А в основній групі становив 247,94 [107,22–486,50] пг/мл. У контрольній групі практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю, рівень ВЕФР-А становив 80,76 [56,20–149,51] пг/мл, що мало статистично значущі відмінності з групою хворих ($p = 0,011$). Такі відмінності щодо концентрації досліджуваного біомаркера свідчать про активацію синтезу ВЕФР-А внаслідок гострого пошкодження міокарда. При дослідженні вмісту NT-proBNP встановлено, що в основній групі цей показник дорівнював 480,26 [116,81–1558,31] ммоль/л, у контрольній – 35,88 [28,24–59,22] ммоль/л, відмінності також були статистично значущими ($p = 0,0001$).

Протягом періоду спостереження 6 міс було виділено групу хворих, які досягли комбінованої

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів залежно від досягнення кінцевої точки через 6 місяців спостереження після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	Загальна група (n = 135)	1-ша група (n = 29)	2-га група (n = 106)	χ^2 ; p
Вік, роки	59,63 ± 8,73	60,96 ± 10,56	59,27 ± 8,21	0,418
Чоловіки	110 (81,5 %)	23 (79,3 %)	87 (82,1 %)	0,734
Жінки	25 (18,5 %)	6 (20,7 %)	19 (17,6 %)	
Артеріальна гіпертензія	109 (80,7 %)	22 (75,9 %)	87 (82,1 %)	0,452
Цукровий діабет 2-го типу	37 (27,4 %)	11 (37,9 %)	26 (24,5 %)	0,152
Куріння	64 (47,4 %)	14 (48,3 %)	50 (47,2 %)	0,916
ІМТ > 30 кг/м ²	27,43 ± 11,02	28,22 ± 18,36	27,24 ± 8,37	0,998

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як М ± SD. ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 2

Гемодинамічні та біохімічні показники хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від наявності кінцевої точки через 6 місяців спостереження

Показник	Загальна група (n = 135)	1-ша група (n = 29)	2-га група (n = 106)	χ^2 , p
КДО ЛШ	144,50 ± 41,04	154,62 ± 40,88	141,95 ± 40,89	0,132
ФВЛШ	50,60 ± 11,91	44,99 ± 12,60	52,09 ± 11,32	0,002
ОЛП	56,35 ± 6,31	57,54 ± 7,56	55,41 ± 6,95	0,154
Е/Е'	10,97 ± 3,18	12,82 ± 4,21	10,27 ± 4,54	0,007
Тропонін І (пікове значення), нг/мл	17,70 [4,07–77,20]	21,15 [7,70–112,50]	14,07 [2,49–28,80]	0,062
ЗХС, ммоль/л	4,94 ± 1,30	4,84 ± 1,21	4,96 ± 1,33	0,694
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,13 ± 0,26	1,09 ± 0,23	1,13 ± 0,27	0,712
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,98 ± 1,13	1,88 ± 0,78	3,05 ± 1,15	0,146
ТГ, ммоль/л	1,76 ± 0,84	1,88 ± 0,78	1,73 ± 0,86	0,238
Кліренс креатиніну, мл/хв	73,54 ± 28,42	61,96 ± 41,67	75,38 ± 25,56	0,018
ВЕФР-А, пг/мл	247,94 [107,22–486,50]	217,40 [102,54–473,78]	311,45 [204,20–680,86]	0,046
NT-proBNP, ммоль/л	480,26 [128,59–1559,31]	718,93 [224,71–1799,84]	419,96 [106,33–1150,21]	0,098
С-РБ, мг/л	12,18 ± 5,07	12,95 ± 4,69	11,92 ± 5,20	0,670

Показники наведено як М ± SD або як медіана [перший – третій кuartилі].

кінцевої точки. У цю групу увійшло 29 (21,5 %) пацієнтів, у 19 з яких зафіксовано повторну госпіталізацію з приводу декомпенсації СН, в одного – повторний ГІМ, у 9 – смерть унаслідок серцево-судинних причин. Другу групу становили 106 осіб без серцево-судинних подій протягом періоду спостереження. Результати порівняння частот факторів ризику (стать, вік, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, куріння, ожиріння) показали відсутність статистично значущих відмінностей між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп (табл. 1).

У хворих, які досягли комбінованої кінцевої точки (1-ша група), була статистично значуще нижчою (p = 0,002) ФВ ЛШ, показник діастолічної функції Е/Е' – статистично значуще

вищим (p = 0,007), кліренс креатиніну – статистично значуще (p = 0,018) нижчим (табл. 2). Рівень ВЕФР-А також відрізнявся в групах – він був статистично значуще нижчим у пацієнтів 1-ї групи: 217,40 [102,54–473,78] пг/мл проти 311,45 [204,20–680,86] пг/мл у хворих 2-ї групи (p = 0,046).

Порівнюючи локалізацію інфаркту міокарда та атеросклеротичне ураження судин у виділених групах (табл. 3), статистично значущих відмінностей не виявили.

Для визначення рівня ВЕФР-А, який прогнозує несприятливий перебіг післяінфарктного періоду, було проведено ROC-аналіз. Встановлено пороговий рівень ВЕФР-А ≤ 255,72

Таблиця 3

Локалізація інфаркту міокарда та uszkodження коронарних судин залежно від досягнення кінцевої точки через 6 місяців спостереження після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	Загальна група (n = 135)	1-ша група (n = 29)	2-га група (n = 106)	χ^2 , p
Передня локалізація ГІМ	62 (45,9 %)	19 (65,5 %)	53 (50,0 %)	0,138
Задня локалізація ГІМ	63 (46,7 %)	10 (34,5 %)	53 (50,0 %)	
Односудинне ураження	55 (40,7 %)	13 (44,8 %)	42 (39,6 %)	0,613
Двосудинне ураження	31 (23,0 %)	6 (20,7 %)	25 (23,6 %)	0,743
Ураження трьох та більше судин	45 (33,3 %)	8 (27,6 %)	37 (34,9 %)	0,459
Передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії	79 (58,5 %)	16 (55,2 %)	63 (59,4 %)	0,680
Права коронарна артерія	88 (65,2 %)	17 (58,6 %)	71 (67,0 %)	0,402
Обвідна артерія	60 (44,4 %)	12 (41,4 %)	48 (45,3 %)	0,708
Стовбур лівої коронарної артерії	14 (10,4 %)	4 (13,8 %)	10 (9,4 %)	0,495

пг/мл (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % ДІ 0,534–0,719; $p = 0,0472$). Концентрація біомаркера нижче від зазначеного рівня з чутливістю 72 % та специфічністю 58 % має негативне прогностичне значення протягом 6 міс після ГІМ з елевацією сегмента ST (рис. 1).

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та концентрацією ВЕФР-А проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-судинних подій залежно від рівня ВЕФР-А

з побудовою кумулятивних кривих Каплана – Мейєра (рис. 2).

У пацієнтів з рівнем ВЕФР-А нижче від 255,72 пг/мл зафіксовано статистично значуще більше кінцевих точок, більшість з яких становила декомпенсація СН, що потребувало госпіталізації до стаціонару (див. рис. 2).

Для оцінки сукупного впливу досліджуваних факторів на розвиток несприятливих подій у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST упродовж

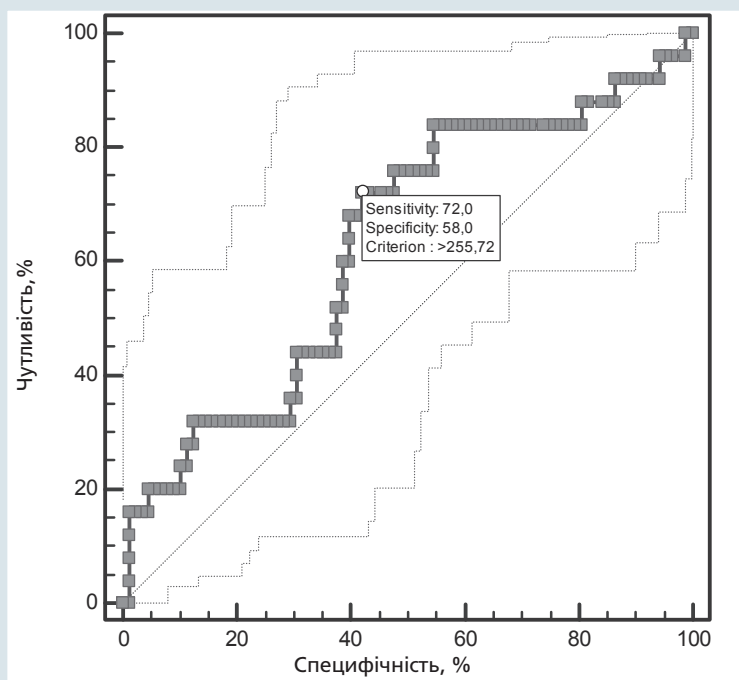


Рис. 1. ROC-крива, що демонструє прогностичне значення ВЕФР-А протягом 6 міс після перенесеного гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

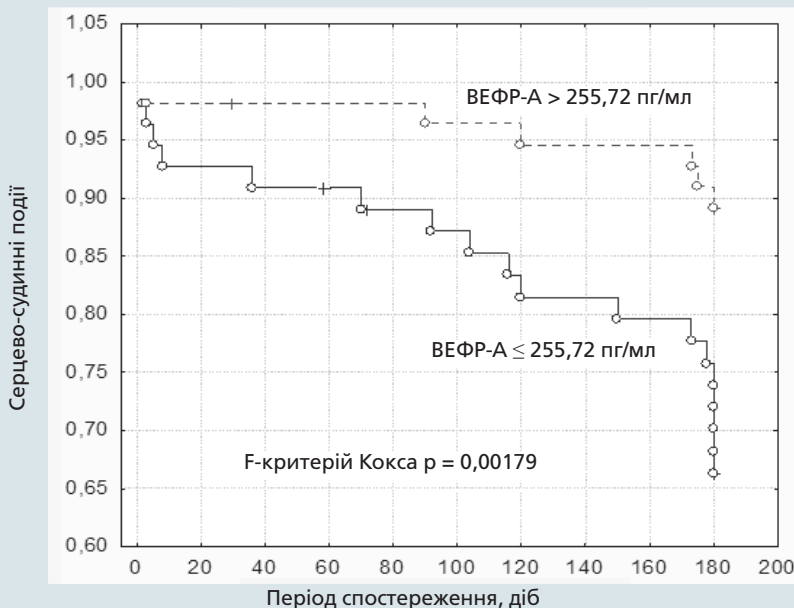


Рис. 2. Криві Каплана – Мейєра, що відображають розвиток комбінованої кінцевої точки (смерть/ГІМ/ декомпенсація СН/госпіталізація) у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6 міс залежно від концентрації ВЕФР-А

6 міс був проведений уні- та мультиваріантний логістичний аналіз (табл. 4).

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівень ВЕФР-А, ЗХС та ХСЛПНЦ, а також ускладнений перебіг гострого періоду ІМ можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 6 місяців ($p = 0,005$).

На основі отриманих результатів розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих

подій після ГІМ з елевацією сегмента ST упродовж 6 місяців. За основу взяли рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що перебіг післяінфарктного періоду пов'язаний з рівнем досліджених чинників відповідно до формули:

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1 - n \cdot x_{1-n})}{1 + \exp(b_0 + b_1 - n \cdot x_{1-n})}$$

де y – результат (імовірність розвитку кінцевих точок); b_0 – коефіцієнт, що вказує на значення

Таблиця 4

Уніваріантний та мультиваріантний логістичний аналіз факторів, що впливають на розвиток несприятливих подій після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
Уніваріантний логістичний аналіз ($\chi^2 = 15,03$; $p = 0,02$)				
ВЕФР-А	0,00167	1,0017	1,0001–1,0033	0,0429
ХСЛПВЩ	-0,11709	0,8895	0,0512–15,4463	0,9359
ХСЛПНЦ	-1,79253	0,1665	0,0319–0,8705	0,0336
ЗХС	1,19239	3,2950	0,8418–12,8966	0,0868
Ускладнення в гострий період	1,91844	6,8103	0,0319–0,8705	0,0247
С-РБ	-0,0468	0,9542	0,8172–1,1142	0,5534
Мультиваріантний логістичний аналіз ($\chi^2 = 14,68$; $p = 0,005$)				
ВЕФР-А	0,0015254	1,0015	1,0001–1,0030	0,0357
ЗХС	1,06957	2,9141	0,8182–10,3791	0,0989
ХСЛПНЦ	-1,62064	0,1978	0,0440–0,8899	0,0347
Ускладнення в гострий період	1,89998	6,6858	1,2892–34,6735	0,0237

результату в тому разі, якщо предиктор буде дорівнювати 0; b_{1-n} – регресійні коефіцієнти; x_{1-n} – предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник «у» рівняння заносять в отриманих значеннях одиниць вимірювання. Отриманий результат «у» змінюється в діапазоні 0–1 (досягнення кінцевих точок та без кінцевих точок).

У результаті покрокового введення незалежних змінних, представлених у *табл. 4*, отримано параметри рівняння логістичної регресії:

$$Y = \frac{\exp(-3,95 + 0,002 \cdot \text{ВЕФР} + 1,07 \cdot \text{ЗХС } 1,90 \cdot \text{усклад.} - 1,62 \cdot \text{ХСЛПНЦ})}{1 + \exp(-3,95 + 0,002 \cdot \text{ВЕФР} + 1,07 \cdot \text{ЗХС } 1,90 \cdot \text{усклад.} - 1,62 \cdot \text{ХСЛПНЦ})}$$

Значення результату («у») у цій моделі завжди лежатиме в діапазоні 0–1. Якщо прогностичний коефіцієнт становить $> 0,122$, можна припустити, що подія не настане (кінцева точка), в іншому разі ($\leq 0,122$) прогнозують несприятливий перебіг післяінфарктного періоду.

Враховуючи значення, отримані при розрахунках за допомогою цієї формули, як самостійного інтегрального коефіцієнта, можна оцінити прогностичну можливість моделі. Про достатню ефективність у прогнозуванні несприятливого перебігу протягом 6 місяців у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, свідчить форма

ROC-кривої і площа під нею 0,75 ($p = 0,0001$), з чутливістю 80 % і специфічністю 67,8 % (*рис. 3*). Запропонована модель, в якій оцінюється рівень ВЕФР-А у поєднанні з показниками ліпідного обміну та наявністю ускладнень у гострий період захворювання, значно підвищує точність прогнозування несприятливих подій порівняно з використанням для цієї мети лише одного біомаркера.

У нашому дослідженні встановлено, що рівень ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл є прогностично несприятливим щодо перебігу післяінфарктного періоду. Криві Каплана – Мейера демонструють, що частота розвитку кінцевих точок була значуще вищою в групі хворих з рівнем біомаркера нижче від встановленого порогового рівня ($p = 0,00443$). На основі мультиваріантного регресійного логістичного аналізу розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після перенесеного ГІМ з елевацією сегмента ST, яка довела свою прогностичну можливість з чутливістю 80 % і специфічністю 67,8 %.

Результати попередніх досліджень свідчать про те, що у зв'язку з ішемією та гіпоксією у хворих з ГІМ відзначено підвищення концентрації ВЕФР-А, максимальне його значення досягає на 5–14-ту добу хвороби [9, 12, 13]. У дослідженні, проведеному G. Pannitteri та співавторами [15], встановлено два піки підвищення концентрації ВЕФР-А: ранній (24–48 год) та пізній (приблизно 170 год). Зроблено припущення, що про-

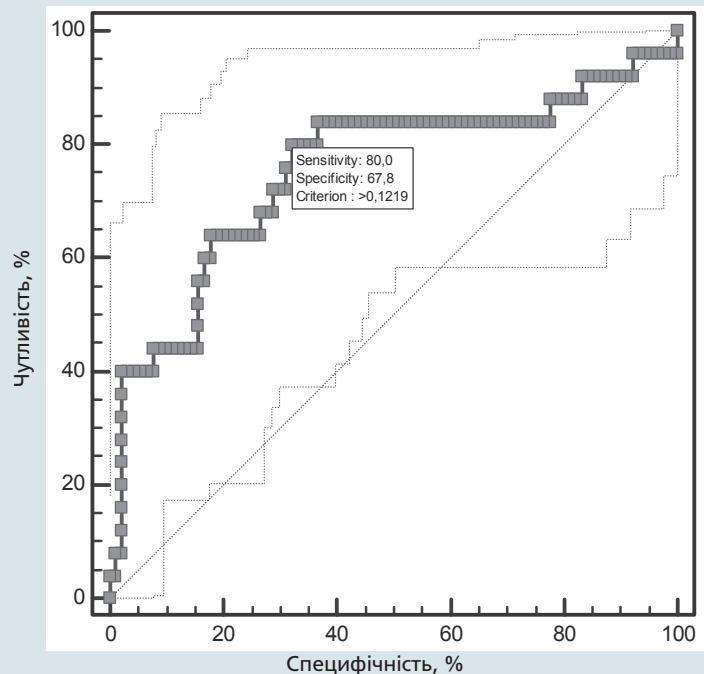


Рис. 3. ROC-крива мультифакторної моделі прогнозування досягнення кінцевих точок у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6 місяців

дукція ВЕФР-А в ранню фазу ГІМ є частиною гострої фази пошкодження міокарда, тоді як пізніє вивільнення є основою активації ангиогенних механізмів, залучених до процесів репарації серцевого м'язу [15]. С. Heeschен та співавтори вказали на несприятливе прогностичне значення підвищених рівнів досліджуваного біомаркера, оскільки в групі хворих з високою концентрацією ВЕФР-А було зафіксовано статистично значуще більше несприятливих серцево-судинних подій [7]. Слід відзначити, що в цьому дослідженні ВЕФР-А визначали в ранню фазу розвитку симптомів хвороби (до 24 год) та до проведення процедури ревазуляризації міокарда. R. Garcia та співавтори також виявили негативний вплив високої концентрації ВЕФР-А, виміряної на 4-ту добу хвороби, на відновлення мікроциркуляції міокарда після відкриття інфарктзалежної артерії та ремоделювання ЛШ упродовж 6 місяців після перенесеного ГІМ [5]. На противагу цьому низка досліджень свідчить про підвищений ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій, у групах хворих зі зниженими показниками концентрації біомаркера, впродовж періоду від 6 місяців [9, 12, 13] до 5 років спостереження [17].

У дослідженні Z. Taimeh та співавторів [21], аналогічно з нашими даними, рівень ВЕФР-А був значно нижчим у групі хворих, які досягли кінцевої точки протягом періоду спостереження. На підставі отриманих результатів автори роблять припущення, що підвищена експресія ВЕФР-А, зокрема в інфарктній та періінфарктній зонах, поліпшує продукцію NO, сприяє ендотеліальній регенерації ушкодженої бляшки, стимулює ангиогенез, стабілізує наново утворені судини шляхом зниження апоптозу, що приво-

дить до поліпшення кровопостачання міокарда та доставки кисню в уражену зону.

Таким чином, підвищення рівня ВЕФР-А при ГІМ та індукована ним активація ангиогенезу є важливим адаптивним процесом у відповідь на ішемію міокарда, що впливає також на подальший перебіг хвороби.

Обмеження. У нашій роботі не визначався рівень ВЕФР-А до проведення та після проведення інтервенційних втручань при ГІМ та його взаємозв'язок з подальшим перебігом захворювання. Можливо, надмірне підвищення ВЕФР-А у перші години захворювання є прогностично несприятливою ознакою, що було підтверджено в окремих дослідженнях.

Висновки

У хворих, які досягли кінцевої точки після перенесеного гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, зафіксовано статистично значуще нижчу концентрацію васкулоендотеліального фактора росту А ($p = 0,011$), визначену на 5-ту–7-му добу захворювання.

Зниження рівня васкулоендотеліального фактора росту А $< 255,72$ пг/мл є чутливим прогностичним маркером несприятливого перебігу післяінфарктного періоду.

Побудована прогностична модель розвитку несприятливих подій протягом 6 місяців спостереження, до якої увійшли концентрація васкулоендотеліального фактора росту А, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та наявність ускладнень у гострий період хвороби, підвищує точність прогнозування переважно за рахунок поліпшення специфічності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування статті – М.К.; збір матеріалу, опрацювання даних літератури, написання статті – І.К.; структурування, оформлення статті – Ю.Р., Я.Г.

Література

1. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»: наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014.
2. Berezin A.E., Lisovaya O.A. Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases // J. Dis. Markers.– 2014.– Vol. 1 (3).– P. 1–6. doi:10.4172/2165-8048.511-006.
3. Deuse T., Peter C., Fedak P.W. et al. Hepatocyte growth factor or vascular endothelial growth factor gene transfer maximizes mesenchymal stem cell-based myocardial salvage after acute myocardial infarction // Circulation.– 2009.– Vol. 120 (Suppl. 11).– P. s 247–254. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843680.
4. Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med.– 2003.– Vol. 9.– P. 669–676. doi: 10.1038/nm0603-669.
5. Garcia R., Bouleti C., Sirol M. et al. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 2019.– Vol. 291.– P. 19–24. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.067.
6. Hagikura K., Fukuda N., Yokoyama S. et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene // Int. J. Cardiol.– 2010.– Vol. 142 (1).– P. 56–64. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.108.
7. Heeschен C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes // Circulation.–

- 2003.– Vol. 107.– P. 524–530. doi: 10.1161/01.CIR.0000048183.37648.1A.
8. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // *Pharmacol. Rev.*– 2004.– Vol. 56 (4).– P. 549–580. doi: 10.1124/pr.56.4.3.
 9. Hojo Y., Ikeda U., Zhu Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarct // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35.– P. 968–973. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00632-4.
 10. Kranz A., Rau C., Kochs M., Waltenberger J. Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction: Evidence for its origin and functional significance // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2000.– Vol. 32.– P. 65–72. doi: 10.1006/jmcc.1999.1062.
 11. Lee K.W., Lip G.Y., Blann A.D. Plasma angiotensin-1, angiotensin-2, angiotensin receptor tie-2 and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 2355–2360. doi: 10.1161/01.CIR.0000138112.90641.7F.
 12. Matsudaira K., Maeda K., Okumura N. et al. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month clinical outcome: Results from the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study // *Circulation J.*– 2012.– Vol. 76.– P. 1509–1516. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1127.
 13. Niu J., Han X., Qi H. et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction // *Experim. Therap. Med.*– 2016.– Vol. 12 (1).– P. 475–479. doi: 10.3892/etm.2016.3286.
 14. Ogawa H., Suefujii H., Soejima H. et al. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction // *Cardiology.*– 2000.– Vol. 93.– P. 93–99. doi: 10.1159/000007008.
 15. Pannitteri G., Petrucci E., Testa U. Coordinate release of angiogenic growth factors after acute myocardial infarction: evidence of a two-wave production // *J. Cardiovasc. Med.*– 2006.– Vol. 7 (12).– P. 872–879. doi: 10.2459/01.JCM.0000253831.61974.b9.
 16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18.– P. 891–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 17. Ramos K., Napoleao P., Selas M. et al. Prognostic value of VEGF in patients submitted to percutaneous coronary intervention // *Hin. Publ. Corporation.*– 2014.– Article ID: 135357.– P. 7. doi: 10.1155/2014/135357.
 18. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.*– 2001.– Vol. 103.– P. 2776–2779. doi: 10.1161/hc2301.092122.
 19. Soeki T., Tamura Y., Shinohara H. et al. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction // *Cardiology.*– 2000.– Vol. 93.– P. 168–174. doi: 10.1159/000007022.
 20. Soeki T., Tamura Y., Shinohara H. et al. Serum hepatocyte growth factor predicts ventricular remodeling following myocardial infarction // *Circul. J.*– 2002.– Vol. 66.– P. 1003–1007. doi: 10.1253/circj.66.1003.
 21. Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2013.– Vol. 10 (9).– P. 519–530. doi: 10.1038/nrcardio.2013.94.
 22. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (3).– P. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
 23. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 24. Ye L., Zhang W., Su L.P. et al. Nanoparticle based delivery of hypoxia-regulated VEGF transgene system combined with myoblast engraftment for myocardial repair // *Biomaterials.*– 2011.– Vol. 32 (9).– P. 2424–2431. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.008.
 25. Yin R., Feng J., Chen D., Wu H. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with angina pectoris and acute myocardial infarct // *Chin. Med. Sci. J.*– 2000.– Vol. 15.– P. 205–209.
 26. Zhao T., Zhao W., Chen Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction // *Microvasc. Research.*– 2010.– Vol. 80 (2).– P. 188–194. doi: 10.1016/j.mvr.2010.03.014.

Н.П. Колиця, И.Н. Кутя, Ю.В. Родионова, Я.В. Гилёва

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Прогностическая роль васкулоэндотелиального фактора роста А у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST в течение 6-месячного периода наблюдения

Цель работы – оценить прогностическую роль васкулоэндотелиального фактора роста А (ВЭФР-А) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST после успешной реваскуляризации в течение 6-месячного периода наблюдения.

Материалы и методы. Обследовано 135 больных с ОИМ с элевацией сегмента ST – 109 (80,7 %) мужчин и 26 (19,3 %) женщин в возрасте в среднем (59,21 ± 8,92) года. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц. Включены в исследование больные, которым восстановлен кровоток на уровне TIMI III. Концентрацию ВЭФР-А определяли иммуноферментным методом. Кровь для определения уровня ВЭФР-А забирали на 5–7-е сутки заболевания.

Результаты. Уровень ВЭФР-А в основной группе составил 247,94 [107,22–486,50] пг/мл, в контрольной – 80,76 [56,20–149,51] пг/мл ($p = 0,011$). Сформированы две группы больных: 1-я ($n = 29$; 21,5 %) – пациенты, достигшие комбинированной конечной точки, 2-я ($n = 106$) – пациенты без сердечно-сосудистых событий. У пациентов 1-й группы были снижены фракция выброса левого желудочка ($p = 0,002$), клиренс креатинина ($p = 0,018$), а показатель диастолической функции E/E' был статистически значимо ($p = 0,007$) выше, чем у больных 2-й группы. Уровень ВЭФР-А был статистически значимо ниже у пациентов 1-й группы – 217,40 [102,54–473,78] пг/мл по сравнению с 311,45 [204,20–680,86] пг/мл у пациентов 2-й группы ($p = 0,046$). Определено пороговое значение ВЭФР-А: $\leq 255,72$ пг/мл (площадь под ROC-кривой 0,630; 95 % доверительный интервал

0,534–0,719; $p = 0,0472$). Концентрація біомаркера нижче вказанного рівня з чутливістю 72 % і специфічністю 58 % має отрицательное прогностическое значення в течение 6 мес после ОИМ с элевацией сегмента ST. Мультивариантний регрессионний логістический анализ предикторов комбінированной конечной точки показал, что уровень ВЭФР-А, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и осложненное течение острого периода инфаркта миокарда являются предикторами неблагоприятного течения болезни ($p = 0,005$).

Выводы. У больных, достигших конечной точки, зафиксирована статистически значимо более низкая концентрация ВЭФР-А ($p = 0,011$). Снижение уровня ВЭФР-А $< 255,72$ пг/мл является чувствительным прогностическим маркером неблагоприятного течения послеинфарктного периода. Построенная прогностическая модель развития неблагоприятных событий, в которую вошли концентрация ВЭФР-А, ХСЛПНП и наличие осложнений в острый период болезни, повышает точность прогнозирования преимущественно за счет улучшения специфичности.

Ключевые слова: васкулоэндотелиальный фактор роста А, острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, прогноз.

М.П. Копиця, І.М. Кутя, І.В. Родіонова, Я.В. Хилова

L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The prognostic role of vasoendothelial growth factor A in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction during 6-months follow-up period

The aim – to evaluate the prognostic role of vasoendothelial growth factor A (VEGF-A) in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) after successful revascularization during the 6-month follow-up period.

Materials and methods. We studied 135 patients with STEMI, 109 (80.7 %) men, 26 (19.3 %) women, average age (59.21 ± 8.92) years. The control group consisted of 30 healthy individuals. The blood flow was restored at the level of TIMI III in patients included in the study. The level of VEGF-A was determined by enzyme immunoassay. Blood for determining VEGF-A was taken on the 5-7th day of the disease.

Results. The level of VEGF-A in the main group was $247.94 [107.22-486.50]$ pg/ml. In the control group, the level of VEGF-A was $80.76 [56.20-149.51]$ pg/ml ($p = 0.011$). The selected group of patients who reached the combined endpoint included 29 (21.5 %) patients (group 1). The second group consisted of 106 people without cardiovascular events (group 2). LVEF ($p = 0.002$), creatinine clearance ($p = 0.018$) were lower in the 1st group. The level of VEGF-A – $217.40 [102.54-473.78]$ pg/ml was significantly lower in the indicated (1st) group of patients versus $311.45 [204.20-680.86]$ pg/ml in the second group ($p = 0.046$). The threshold level of VEGF-A ≤ 255.72 pg/ml (area under the ROC curve 0.630; 95 % confidence interval 0.534–0.719; $p = 0.0472$) was determined. A biomarker concentration below this level with a sensitivity of 72 % and a specificity of 58 % has a negative prognostic value for 6 months after STEMI. Multivariate regression logistic analysis of predictors of the combined endpoint showed that the level of VEGF-A, LDL-C, and the complicated course of the acute MI period are predictors of the adverse course of the disease ($p = 0.005$).

Conclusions. In patients who reached the endpoint, a significantly lower concentration of VEGF-A was recorded ($p = 0.011$). A decrease in the level of VEGF-A < 255.72 pg/ml is a sensitive prognostic marker for the adverse course of the post-infarction period. The prognostic model for the development of adverse events during 6 months follow-up is constructed, with inclusion of the VEGF-A, LDL-C concentration and complications in the acute period of the disease, increases the accuracy of prediction power predominantly because of higher specificity.

Key words: vasoendothelial growth factor A, ST segment elevation acute myocardial infarction, prognosis.