DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-13

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-07

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ЕКСТРАСИСТОЛІЙ ВІДПОВІДНО ДО РІВНЯ АПЕЛІНУ-13

Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Іванов В. П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: kuzminova5517@gmail.com

Статтю отримано 06 листопада 2020 р.; прийнято до друку 17 грудня 2020 р.

Анотація. Гіпертонічна хвороба (ГХ) - актуальна проблема сучасності, що призводить до передчасної інвалідизації та смерті, тому сьогодні в світі активно вивчаються різноманітні метаболічні маркери ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, одним з яких є апелін-13. Мета - оцінити клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій при різному нейрогуморальному фоні - умовно високому/низькому рівнях апеліну-13 сироватки крові. Обстежено 156 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії, 124 з них мали часту симптомну екстрасистолію (74 - суправентрикулярний варіант і 50 - шлуночковий варіант), 32 пацієнти не мали аритмій і склали групу порівняння. Також обстежено 30 практично здорових нормотензивних осіб, які увійшли до групи контролю. Усім хворим проведено повне клінічне та антропометричне обстеження, вимір артеріального тиску, добове моніторування артеріального тиску, добове моніторування електрокардіограми, ехокардіографія та визначення рівня апеліну-13 сироватки крові. Для статистичного аналізу була вибрана процедура не лінійного оцінювання даних, а саме логістична регресія (logistic regression or logit model). Для формування базової статистичної матриці аналізу нами були задіяні клініко-інструментальні та лабораторні показники, які пройшли попередній кореляційний аналіз Спірмена з рівнем апеліну-13 сироватки та виявили значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,05$). У ході проведеного логістичного аналізу в остаточну модель, яка дозволяла прогнозувати "апеліновий" фон у пацієнтів з ГХ II стадії увійшли 4 незалежні чинники, що виявили статистично значущі ($p < 0,05$) зв'язки з вихідним параметром: величина індексу часу систолічного артеріального тиску (ІЧ САТ) у%, індекс лівого передсердя (ІЛП) в мм/м², середня кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) за 1 год. і рівень загального холестерину (ЗХС) в плазмі в ммоль/л. Останній показник показав найменшу інформативність у прогнозуванні рівня апеліну-13 сироватки. Інтерпретуючи дані отриманої логіт-регресійної моделі слід сказати, що в пацієнтів з ГХ II стадії збільшення величини ІЧ САТ за добу, ІЛП і середньої кількості ШЕ за 1 год. та зменшення рівня ЗХС у плазмі збільшують ймовірність визначення умовно низького (< 920 пг/мл) і одночасно зменшують ймовірність визначення умовно високого (≥ 920 пг/мл) рівня апеліну сироватки. Також наведені дані свідчать, що найвищу інформативність у прогнозуванні рівня апеліну-13 у пацієнтів з ГХ мала загальна кількість ШЕ за 1 год. Отже, високий "апеліновий фон" (≥ 920 пг/мл) у пацієнтів на ГХ буде супроводжуватись більш доброякісним перебігом захворювання, тому збільшення апеліну-13 сироватки у пацієнтів з ГХ варто розглядати як позитивні нейрогуморальні зміни, які сприяють кардіопротекції, покращують прогноз перебігу захворювання та зменшують серцево-судинний ризик.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, апелін-13.

Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) - актуальна проблема сучасності, що призводить до передчасної інвалідизації та смерті, особливо в поєднанні з іншими загальновідомими факторами кардіоваскулярного ризику [19]. Сьогодні в світі активно вивчаються різноманітні метаболічні маркери ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, одним з яких є апелін-13 (AP13).

Відомо, що AP13 - це найбільш активна форма пробілка апеліну. Він був відкритий у 1992 році і вважається адипокіном, так як секретується адипоцитами людини. Апелін та його рецептори (зокрема G-білковий рецептор апеліну, стара назва - APG-рецептор) в високих концентраціях були виявлені в кардіоміоцитах, ендотелії судин, клітинах гладенької мускулатури, головному мозку, нирках та наднирниках [1, 8, 17]. Рецептори апеліну регулюють багаточисельні біологічні функції і приймають участь в підтриманні серцево-судинного і метаболічного гомеостазу [4, 11].

Біологічні ефекти апеліну впродовж останнього десятиріччя інтенсивно досліджуються. На сьогодні вважається, що на серцево-судинну систему апелін має позитивний вплив, адже володіє ефектами, протилежними до ефектів ренін-ангіотензинової системи, надає гіпотензивної дії, позитивного іотропного впливу, має кардіопротекторні властивості (зменшує ішемію міокарда, покращує скоротливу здатність серця та попереджує формування гіпертрофії серцевого м'язу) [6, 7, 18].

Встановлено, що рівень апеліну суттєво знижується вже на другу добу у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та у хворих на ішемічний інсульт. Слід зазначити, що рівень апеліну значно нижчий у курців в порівнянні з тими, хто немає цієї шкідливої звички [8, 17, 21]. Існують відомості, що низький рівень апеліну сприяє розвитку фібриляції передсердь та інших аритмій, у тому числі

небезпечних для життя [3, 14, 20].

Оскільки апелін відноситься до адипокінів, він може впливати на розвиток захворювань, що пов'язані з ожирінням. Однак, його роль в даному напрямку залишається остаточно нез'ясованою, а експериментальні дані вельми суперечливі. При дослідженні молодих пацієнтів з ожирінням рівень апеліну в плазмі був зниженим в порівнянні зі здоровими пацієнтами, що можна певною мірою пояснити ймовірним виснаженням його компенсаторних можливостей та розвитком і тяжкістю інсулінорезистентності при ожирінні. Проте, інше дослідження показало, що рівень апеліну в плазмі був значно вищим у дітей з ожирінням порівняно з дітьми без ожиріння та надлишкової маси тіла [2, 22, 24]. За даними деяких авторів, апелін вважається діагностичним маркером прогнозування розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки і позитивно корелює з окружністю талії і холестеринем ліпопротеїдів низької щільності [12]. Ці протилежні дані можна пояснити диференціальною експресією апеліну в тканинах, проте безумовно дане питання потребує подальшого ретельного вивчення.

Мета дослідження - оцінити клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій при різному нейрогуморальному фоні - умовно високому/низькому рівнях апеліну-13 сироватки крові.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 156 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії, 124 з них (віком від 27 до 75 років) мали часту супутню екстрасистолію (>30 екстрасистол за 1 год. дослідження) та склали основний клінічний масив дослідження. 32 пацієнти із ГХ II стадії (віком від 32 до 72 років) не мали порушень серцевого ритму і склали групу порівняння. Серед обстежених основного масиву 50 (40,3%) пацієнтів були чоловічої статі і 74 (59,6%) - жіночої. В групу порівняння увійшли 15 (46,9%) чоловіків і 17 (53,1%) жінок. Проведений статистичний аналіз між основним клінічним масивом та групою порівняння свідчив про відсутність достовірних розбіжностей ($p > 0,05$) за віком та статтю, що свідчило про вікову і гендерну однорідність обстеженого контингенту хворих.

Серед обстежених 124 пацієнтів з ГХ і супутньою частотою екстрасистолією в 74 (59,7%) реєстрували часту суправентрикулярну (СВЕ) і в 50 (40,3%) - шлуночкову екстрасистолію (ШЕ). Аритмічний анамнез коливався від 1 до 27 років і в середньому склав $8,062 \pm 0,421$ роки.

Усі пацієнти та практично здорові особи дали згоду на участь у дослідженні, яка була підписана відповідно до біоетичних норм Гельсінської декларації та Міжнародного кодексу медичної етики.

Усім хворим на етапі включення їх у дослідження з метою верифікації основного діагнозу та супутніх станів, а також оцінки метаболічного статусу проводили повне комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Після верифікації діагнозу, хворим, які дали

згоду на участь у дослідженні проводили: 1) загальноклінічне та антропометричне обстеження, вимір артеріального тиску (АТ); 2) ЕКГ у 12 відведеннях, холтерівське моніторування ЕКГ, добове моніторування АТ, ехокардіографію; 3) визначення апеліну-13 у сироватці крові.

Загальноклінічне обстеження включало встановлення основного діагнозу та супутньої патології, виявлення показів та протипоказів до включення хворих у дослідження, оцінку особливостей анамнезу та формування клінічних груп дослідження.

Артеріальний тиск вимірювали відповідно до Рекомендацій Українського товариства кардіологів (2013) за допомогою сфігмоманометра (Microlife, Швейцарія).

Електрокардіографію проводили за стандартною методикою у 12 відведеннях на електрокардіографі "ЮКАРД" (Угорщина).

Добове моніторування АТ (ДМ АТ) і холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) проводили за допомогою програмно-апаратного комплексу системи "DiaCard" (АОЗТ "Солвейг", Україна) згідно стандартного протоколу.

Оцінку структурно-функціонального стану серця проводили за даними ЕхоКГ в одновимірному та двовимірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійно-хвилювою доплерографією за допомогою ехокардіографа "My Lab 25" (Італія) [9, 10].

Визначення рівня апеліну-13 (AP13) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human AP13" (Elabscience, США) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft "Statistic" v. 12.0 згідно рекомендацій для обробки медико-біологічних досліджень [13]. Отримані результати були представлені у вигляді медіани. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний ранговий кореляційний аналіз Спірмена. Для визначення незалежних предикторів рівня апеліну-13 сироватки нами була вибрана процедура не лінійного оцінювання даних (статистичний модуль "Nonlinear estimation"), а саме логістична регресія (logistic regression or logit model) - статистичний аналіз, який використовується у випадку, коли залежна змінна є бінарною і може набувати тільки два значення (1 або 2).

Наукова робота є складовою частиною НДР: "Метаболічні фактори ризику, серцево-судинне ремоделювання та функціональний стан нирок у хворих з серцево-судинною патологією. Можливості фармакологічної корекції", номер державної реєстрації 0119U101849.

Результати

Особливістю результатів логістичної регресії є те, що в якості значення вихідного параметру (Y) виступає його логіт-перетворення: $\text{logit}(Y) = \ln(Y/(1-Y))$, що суттєво збільшує чутливість даної функції до змін комбінацій різних прогностичних чинників (предикторів).

У нашому випадку в якості залежної змінної (або вих-

Таблиця 1. Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена між вибраними для логіт-регресії параметрами прогнозування рівня апеліну-13 (копійовано з результатів програмного аналізу Statistica v. 12.0).

	Spearman Rank Order Correlations MD pairwise del					
	1 ІЧ САТ	2 ІЛП	3 N	4 ШЕ1	5 ШЕпар	6 ЗХС
ІЧ САТден	1,000000	0,066282	-0,028774	0,062283	0,133441	-0,068719
ІЛП	0,066282	1,000000	-0,117397	0,016024	-0,10038	0,0619092
N	-0,028774	-0,117397	1,000000	0,021662	-0,13534	-0,034000
ШЕ1	0,062283	0,016024	0,021662	1,000000	0,112106	-0,183623
ШЕпар	0,133441	-0,100383	-0,135347	0,112106	1,000000	-0,053933
ЗХС	-0,068719	0,061092	-0,034000	-0,18362	-0,05393	1,000000

Примітки: ІЧ САТ - індекс часу систолічного артеріального тиску (у %), ШЕ1 - середня кількість шлуночкових екстрасистол за 1 год. дослідження, ШЕпар - наявність парних шлуночкових екстрасистол за весь час дослідження (бінарна величина: 0 - відсутні і 1 - наявні), N - нормальний тип структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за Ganau (бінарна величина: 1 - наявний і 0 - відсутній), ІЛП - індекс лівого передсердя в мм/м², ЗХС - загальний холестерин в ммоль/л.

Таблиця 2. Клініко-інструментальні чинники, відібрані для логіт-регресійного аналізу з рівнем апеліну-13.

Клініко-інструментальні показники	Spearman R з рівнем апеліну	p-value
ІЧ САТ,% (за даними ДМАТ)	-0,287	0,008
ІЛП мм/м ² (за даними ЕхоКГ)	-0,254	0,009
Нормальний тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau, бали (1 - так, 0 - ні) (за даними ЕхоКГ)	-0,324	0,0004
Загальна к-ть ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	-0,514	<0,0001
Наявність парних ШЕ, бали (1 - наявні, 0 - ні) (за даними ХМ ЕКГ)	-0,384	<0,0001
ЗХС, ммоль/л	0,287	0,008

ідного параметру аналізу) виступила одна бінарна змінна - рівень апеліну-13 сироватки, яка набувала лише два значення - 1 або 2, де 1 відображала величину чинника < медіани і 2 - $\geq$ медіани показника для обстеженої вибірки в цілому (n=156). Так, у якості медіани виступила величина 920 пг/мл. Тому для апеліну-13 значення бінарної змінної розцінено як 1 у разі рівня чинника <920 і 2 - $\geq$ 920 пг/мл відповідно. Регресійна множинна регресія була проведена для кожного вихідного параметру окремо.

Для формування базової статистичної матриці аналізу нами були задіяні клініко-інструментальні та лабораторні показники, які пройшли попередній ранговий кореляційний аналіз Спірмена з рівнем апеліну-13 сироватки і виявили значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,05$).

Крім того, однією з умов ефективного застосування методу логіт-регресії є незалежність змінних (незалежних чинників) один від одного. Така гіпотеза була перевірена нами за допомогою методу рангової кореляції Спірмена. Із тих змінних, які виявили асоціативні зв'язки між собою, для подальшого аналізу були залишені лише ті, які мали більше значення коефіцієнту кореляції з рівнем апеліну-13.

У таблиці 1 наведені остаточні результати рангової кореляції Спірмена, які переконливо свідчать про відсутність значущих кореляційних (асоціативних) зв'язків

між вибраними для подальшого логіт-регресійного аналізу параметрів. Така попередня статистична "фільтрація" незалежних змінних забезпечує максимальну ефективність логіт-регресійної моделі прогнозування рівня апеліну-13 сироватки. Слід зауважити, що саме наведені чинники і були включені в подальший множинний логістичний регресійний аналіз (табл. 2).

Таким чином, як свідчать дані таблиці 2, для подальшого логіт-регресійного аналізу рівня апеліну-13 були задіяні наступні незалежні чинники: індекс часу САТ у % (визначений за даними ДМ АТ), індекс передньо-заднього розміру ЛП в мм/м² (визначений за даними ЕхоКГ), наявність нормального типу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau (визначеного за даними ЕхоКГ та параметрів ВТС і ІММЛШ), загальна кількість ШЕ за 1 год. і наявність парних ШЕ за весь період дослідження (визначених за даними ХМ ЕКГ) та рівень загального холестерину в плазмі в ммоль/л (визначений лабораторно).

У ході проведеного логістичного регресійного аналізу в остаточну модель, яка дозволяла прогнозувати "апеліновий" фон у пацієнтів з ГХ II стадії увійшли 4 незалежні чинники, що виявили статистично значущі ($p < 0,05$) зв'язки з вихідним параметром: величина ІЧ САТ у% (ВШ=1,74, $p=0,02$), ІЛП в мм/м² (ВШ=2,64, $p=0,0002$), середня кількість ШЕ за 1 год. (ВШ=2,82, $p < 0,0001$) і рівень ЗХС в

Таблиця 3. Результати логіт-регресійного аналізу незалежних предикторів рівня апеліну-13 сироватки (копійовано з результатів програмного аналізу Statistica v. 12.0).

N=156	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 61 1's: 53 Dep. Var: групи_апелін_МЕДІАНА Loss: Max likelihood Final loss: 69,981082423 Chi ² (4)=19,514 p=,000154				
	Const B0	ІЧ САТден	іЛП	ШЕ1	ЗХС
Estimate (LK)	-0,87450	-0,553850	-0,970770	-1,03674	0,418710
Odds ratio (unit ch)	2,39626	1,742457	2,641387	2,82147	1,523417
p-value	0,00024	0,021470	0,000157	0,00007	0,035700

Примітка. Регресійний логіт-коефіцієнт (LK) представляє собою натуральний логарифм відношення шансів подій (ВШ) для вихідного параметру моделі (у даному випадку для умовно високого/низького рівня апеліну-13). Нижче в таблиці проведені логіт-перетворення для кожного чинника, які розглядаються як ВШ.

плазмі в ммоль/л (ВШ=1,52, p=0,04) (табл. 3). Останній показник показав найменшу інформативність (найменша величина ВШ) в прогнозуванні рівня апеліну-13 сироватки.

Слід зауважити, що в якості остаточної моделі була взята та, яка мала найвищий оціночний критерій χ^2 (χ^2 - $\text{Chi} = 19,514$ і $p=0,000154$ (табл.3)) із всіх моделей, отриманих у ході комбінування різних незалежних чинників. Крім того спостерігалось, що фактично всі визначені предиктори мали негативні логіт-коефіцієнти (LK) з вихідним параметром за виключенням рівня ЗХС, у якого LK виявився не очікувано позитивним. Враховуючи це, слід було передбачити, що зростання величини ІЧ САТ, іЛП та середньої кількості ШЕ за 1 год. дослідження з певною долею ймовірності (відображено величиною отриманих ВШ) буде супроводжуватись зменшенням рівня апеліну-13 сироватки і навпаки - збільшення рівня пептиду в плазмі буде призводити до зменшення величин цих чинників. Натомість позитивний LK з рівнем ЗХС свідчить про прямий зв'язок між рівнем холестерину та рівнем апеліну-13 сироватки.

Отже, інтерпретуючи дані отриманої логіт-регресійної моделі слід сказати, що в пацієнтів з ГХ II стадії збільшення величини ІЧ САТ за добу в 1,74, іЛП у 2,64 і середньої кількості ШЕ за 1 год. у 2,82 рази та зменшення рівня ЗХС у плазмі в 1,52 рази збільшують ймовірність визначення умовно низького (<920 пг/мл) і одночасно зменшують ймовірність визначення умовно високого (?920 пг/мл) рівня апеліну сироватки.

Для того щоб більш коректно маніпулювати незалеж-

ними чинниками нами були виділені їх критичні величини за медіанним принципом (як це здійснено для вихідного параметру) та розрахована інформативність (%) прогнозування різного рівня апеліну-13 за їх значеннями (табл. 4)

Отже, наведені дані свідчать, що найвищу інформативність у прогнозуванні рівня апеліну-13 у пацієнтів з ГХ мала загальна кількість ШЕ за 1 год. При цьому реєстрація ШЕ з частотою >2 епізодів за 1 год. при проведенні ХМ ЕКГ передбачало умовно низький, у той час як відсутність ШЕ або її не висока частота, яка не перевищувала 2 епізодів за 1 год. - умовно високий апеліновий фон. Ця закономірність дещо змінювалась при оцінці критичної величини ЗХС (єдиний предиктор, який мав негативний знак LK), яка демонструвала, що збільшення рівня ЗХС >5,6 ммоль/л передбачало умовно високий, у той час як зменшення ?5,6 ммоль/л - умовно низький рівень апеліну-13 сироватки. Інформативність прогнозування рівня апеліну-13 за допомогою критичної величини ЗХС була найнижчою серед усіх предикторів і складала 50,6%. Тобто, використовуючи рівень ЗХС 5,6 ммоль/л позитивний прогноз рівня апеліну-13 слід було очікувати приблизно у половини пацієнтів.

Обговорення

Зростання величини ІЧ САТ, іЛП та середньої кількості ШЕ за 1 год. дослідження з певною долею ймовірності (відображено величиною отриманих ВШ) буде супроводжуватись зменшенням рівня апеліну-13 сироватки і навпаки - збільшення рівня пептиду сироватки буде призводити до зменшення величин ІЧ САТ, іЛП та середньої кількості ШЕ за 1 год. Це дозволяє думати про існування певних патофізіологічних зв'язків між рівнем апеліну-13, величинами АТ, ознаками переваження лівого передсердя, шлуночковою екstrasистолією та дисліпідемією, що ще раз доводить кардіопротекторний вплив апеліну-13 та знаходить підтвердження в ряді інших досліджень [3, 5, 11, 15, 20, 22]. Позитивний LK з рівнем ЗХС свідчить про наявність прямого зв'язку між рівнем загального холестерину та рівнем апеліну-13 сироватки у хворих на ГХ II стадії. Можна припустити, що при неускладненій первинній артеріальній гіпертензії при підвищенні сироваткового рівня загального холестерину у відповідь відбувається

Таблиця 4. Критичні величини незалежних предикторів та їх інформативність у прогнозуванні рівня апеліну-13.

Незалежні предиктори рівня апеліну-13	Критична величина	К-ть позитивних випадків (n) та інформативність прогнозування
ІЧ САТ,% (за даними ДМАТ)	86	N=98 62,8%
іЛП мм/м ² (за даними ЕхоКГ)	21,0	N=110 70,5%
Загальна к-ть ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	2,0	N=118 75,6%
ЗХС, ммоль/л	5,6	N=79 50,6%

збільшення продукції апеліну-13. Отримані дані певною мірою збігаються з думкою окремих дослідників, які вважають систему апелін/APJ критичним медіатором серцево-судинного гомеостазу та підтверджують її участь у патофізіології серцево-судинних захворювань [4, 22].

Інтерпретуючи дані отриманої логіт-регресійної моделі, слід сказати, що в пацієнтів з ГХ II стадії збільшення величини ІЧ САТ, ІЛП і середньої кількості ШЕ за 1 год. та зменшення рівня ЗХС у плазмі збільшують ймовірність визначення умовно низького (<920 пг/мл) і одночасно зменшують ймовірність визначення умовно високого (≥ 920 пг/мл) рівня апеліну сироватки. Виходячи з цього, є підстави думати, що високий "апеліновий фон" при ГХ буде супроводжуватись апріорно більш доброякісним перебігом захворювання (відносно не високими цифрами САТ упродовж доби, відсутністю суттєвого перевантаження ЛП і мабуть, що пов'язаними з ним більш легкими порушеннями діастолічних властивостей міокарда, відсутністю або не високою кількістю шлуночкових екстрасистол та ін.). Звертає увагу той факт, що високий апеліновий фон супроводжувався відсутністю або мінімальними ознаками електричної нестабільності міокарда шлуночків і розвитком шлуночкового аритмогенезу - шлуночкової екстрасистолії. Останнє наводило на думку, що збільшення апеліну-13 сироватки у пацієнтів з ГХ може розглядатись як позитивні нейрогуморальні зміни, які сприяють кардіопротекції, що збігається з даними літератури про властивості апеліну в запобіганні гіпертрофії, зменшенні ішемії міокарда та покращенні скоротливої здатності серця [7, 16, 18, 23].

З іншого боку зростання рівня такого метаболічного чинника ризику як ЗХС супроводжувалось відносно високим апеліновим фоном у пацієнтів з ГХ II стадії. На нашу думку, не слід критично підходити до зазначених змін, оскільки ЗХС виявив найменші ВШ ($p=0,04$) до прогнозування рівня апеліну з одного боку, а з іншого - можливо демонстрував нелінійний зв'язок з вихідним параметром (при позитивному $LK=0,419$ для ЗХС мала місце негативна Cons. BO = -0,875 моделі). Окрім того, такий

результат можна пояснити компенсаторними можливостями апеліну, що знаходить підтвердження в деяких дослідженнях [1, 2, 22, 24].

Таким чином, отримані нами результати підтверджують думку науковців про кардіопротекторні властивості апеліну, зокрема його антигіпертензивний ефект та запобігання розвитку порушень серцевого ритму.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ГХ II стадії збільшення величини ІЧ САТ за добу в 1,74 рази, ІЛП у 2,64 рази і середньої кількості ШЕ за 1 год. у 2,82 рази та зменшення рівня ЗХС у плазмі в 1,52 рази збільшують ймовірність визначення умовно низького (<920 пг/мл) і одночасно зменшують ймовірність визначення умовно високого (≥ 920 пг/мл) рівня апеліну-13 сироватки крові.

2. Найвищу інформативність у прогнозуванні рівня апеліну-13 у пацієнтів з ГХ мала загальна кількість ШЕ за 1 год. Реєстрація ШЕ з частотою >2 епізодів за 1 год. при проведенні ХМ ЕКГ передбачало умовно низький, у той час як відсутність ШЕ або її не висока частота, яка не перевищувала 2 епізодів за 1 год. - умовно високий "апеліновий фон".

3. Високий "апеліновий фон" (≥ 920 пг/мл) у пацієнтів на ГХ буде супроводжуватись більш доброякісним перебігом захворювання, тому збільшення апеліну-13 сироватки у пацієнтів з ГХ варто розглядати як позитивні нейрогуморальні зміни, які сприяють кардіопротекції, покращують прогноз перебігу захворювання та зменшують серцево-судинний ризик.

Необхідні подальші клінічні випробування в цьому напрямку, оскільки більшість проведених на сьогоднішній день досліджень носять експериментальний характер. Окрім того, слід розглядати апелін-13 та його рецептори як можливо потенційно перспективні нові лікарські засоби для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інших серцево-судинних захворювань.

Список посилань - References

- [1] Baranova, A. V. (2008). Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома [Adipokine genetics: unbalanced protein secretion by human adipose tissue as a cause of the metabolic syndrome]. *Генетика. - Genetics*, 44(10), 1338-1355.
- [2] El Wakeel, M. A., El-Kassas, G. M., Kamhaw, A. H., Galal, E. M., Nassar, M. S., Hammad, E. M., & El-Zayat S. R. (2018). Serum apelin and obesity-related complications in Egyptian children. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(8), 1354-1358. doi: 10.3889/oamjms.2018.312
- [3] Falcone, C., Buzzi, M. P., Dangelo, A., Schirinz, S., Falcone, R., Rordorf, R., ... & Pelissero, G. (2010). Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 23, 917-925. doi: 10.1177/039463201002300328
- [4] Guo, R., Rogers, O., & Nair, S. (2017). Targeting Apelinergic System in Cardiometabolic Disease. *Curr Drug Targets*, 18(15), 1785-1791. doi: 10.2174/1389450117666160613105152
- [5] Hoogendijk, M. G., Geczy, T., Yap S., & Szili-Torok, T. (2020). Pathophysiological mechanism of premature ventricular complexes. *Front Physiol.*, 11, 406. doi: 10.3389/fphys.2020.00406
- [6] Hu, H., He, L., Li, L., & Chen, L. (2016). Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Mol Genet Metab.*, 119(1-2), 20-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.07.012
- [7] Koguchi, W., Kobayashi, N., Takeshima, H., Ishikawa, M., Sugiyama, F., & Ishimitsu, T. (2012). Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ. J.*, 76(1), 137-144. doi: 10.1253/circj.cj-11-0689
- [8] Koval, S. M., Starchenko, T. G., & Yushko, K. O. (2013). Роль апеліну в розвитку серцево-судинної патології [The role of apelin in the development of cardiovascular pathology]. *Український терапевтичний журнал - Ukrainian Therapeutic Journal*, 2, 94-100.
- [9] Kuzminova, N. V., Ivankova, A. V., Ivanov, V. P., Lozinsky, S. E.,

- Knyazkova, I. I., & Gavriluk, A. O. (2020). Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats. *World of medicine and biology*, 1(71), 72-78. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-1-71-72-77>
- [10] Kuzminova, N. V., Ivankova, A. V., Lozinsky, S. E., Knyazkova, I. I., Kulchitskaya, E. N., & Gavriluk, A. A. (2019). Состояние функции почек и особенности метаболического статуса у больных гипертонической болезнью с разными формами экстрасистолий [State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with different forms of extrasystoles]. *World of medicine and biology*, 3(69), 83-89. doi: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-83-89
- [11] Marsault, E., Llorens-Cortes, C., Iturriz, X., Chun, H. J., Lesur, O., Oudit, G. Y., & Auger-Messier, M. (2019). The apelinergic system: a perspective on challenges and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders. *Ann N Y Acad Sci.*, 1455(1), 12-33. doi: 10.1111/nyas.14123
- [12] Montazerifar, F., Bakhshpour, A. R., Karajibani, M., Torki, Z., & Dashipour, A. R. (2017). Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sci.*, 22, 70. doi: 10.4103/jrms.JRMS_788_16
- [13] Rebrova, O. Yu. (2014). *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. (3-е изд.). М.: Медисфера, 2006. [Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica-M application package. (3rd ed.). М.: Medisphere, 2006]. Dental science and practice, 1, 43-47. http://hbu.gov.ua/UJRN/dscpr_2014_1_10
- [14] Salska, A., Dziuba, M., Salski, W., Chizynski, K., & Zielinska, M. (2018). Apelin and Atrial Fibrillation: The Role in the Arrhythmia Recurrence Prognosis. *Dis Markers*, 2018, Article ID 5285392. doi: 10.1155/2018/5285392
- [15] Seo, K., Parikh, V. N., & Ashley, E. A. (2020). Stretch-Induced Biased Signaling in Angiotensin II Type 1 and Apelin Receptors for the Mediation of Cardiac Contractility and Hypertrophy. *Front Physiol.*, 11, 181. doi: 10.3389/fphys.2020.00181
- [16] Smekal, A., & Vaclavik, J. (2017). Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 161(1), 31-40. doi: 10.5507/bp.2017.002
- [17] Tian, Y., Chen, R., Jiang, Y., ... & Liu H. (2020). The Protective Effects and Mechanisms of Apelin/APJ System on Ischemic Stroke: A Promising Therapeutic Target. *Frontiers in neurology*, 11, 75. doi: 10.3389/fneur.2020.00075
- [18] Tycinska, A. M., Lisowska, A., Musial, W. J., & Sobkowicz, B. (2012). Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia. *Clin. Chim. Acta.*, 413(3-4): 406-410. doi: 10.1016/j.cca.2011.11.021
- [19] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75, 1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- [20] Wang, Y. Z., Fan, J., Zhong, B., & Xu, Q. (2018). Apelin: A novel prognostic predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Medicine* (Baltimore), 97(39). doi: 10.1097/MD.00000000000012580
- [21] Wu, Y., Wang, X., Zhou, X., Cheng, B., Li, G., ... & Bai, B. (2017). Temporal Expression of Apelin/Apelin Receptor in Ischemic Stroke and its Therapeutic Potential. *Front Mol Neurosci*, 10, 1. doi: 10.3389/fnmol.2017.00001
- [22] Wysocka, M. B., Pietraszek-Gremplewicz, K., & Nowak, D. (2018). The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Frontiers in physiology*, 9, 557. doi: 10.3389/fphys.2018.00557
- [23] Yamaleyeva, L. M., Shaltout, H. A., & Varagic, J. (2016). Apelin-13 in blood pressure regulation and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5, 396-403. doi: 10.1097/MNH.0000000000000241
- [24] Zaki, M., Kamal, S., Ezzat, W., Hassan, N., Yousef, W., Ryad, H., ... & Elhosary, Y. (2017). Serum apelin levels and metabolic risk markers in obese women. *J Genet Eng Biotechnol.*, 15(2), 423-429. doi: 10.1016/j.jgeb.2017.05.002

CLINICAL AND INSTRUMENTAL PROFILE OF PATIENTS WITH STAGE II ESSENTIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT FORMS OF EXTRASYSTOLES ACCORDING TO THE LEVEL OF APELIN-13

Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Ivanov V. P.

Annotation. Essential hypertension (EH) is one of the leading causes of disability and mortality among cardiovascular diseases, so today new metabolic markers of cardiovascular risk are being actively studied. One of them is apelin-13. Objective - to evaluate the clinical and instrumental profile of patients with stage II hypertension with different forms of extrasystoles and different neurohumoral background - conditionally high/low serum apelin-13 levels. 156 patients with stage II essential hypertension were examined. 124 of them had frequent symptomatic extrasystoles, 32 patients had no arrhythmias and were considered to the comparison group. 30 practically healthy normotensive persons were considered to the control group. All patients underwent a complete clinical and anthropometric examination, blood pressure measurement, automatic daily blood pressure monitoring, daily electrocardiogram monitoring, echocardiography and the assessment of serum apelin-13 level. For statistical analysis, the procedure of non-linear data estimation was chosen, namely logistic regression or logit model. To form the basic statistical matrix of the analysis, we used clinical-instrumental and laboratory indicators, which passed a preliminary correlation analysis of Spearman with the level of apelin-13 serum and found a significant correlation ($p < 0.05$). In the course of the logistic analysis at the final model, which allowed to predict "background of apelin" in patients with stage II EH entered 4 independent factors that revealed statistically significant ($p < 0.05$) correlations with the initial parameter: the value of the systolic arterial pressure time index in%, the index of the left atrium in mm/m², the average number of ventricular extrasystoles for 1 hour and the level of total cholesterol in plasma in mmol/l. The last indicator showed the least informativeness in predicting of the apelin-13 serum level. Interpreting the data of the obtained logit regression model, it should be said that in patients with EH of increasing the value of the systolic arterial pressure time index, the index of the left atrium and the average value of ventricular extrasystoles during 1 hour and decrease total cholesterol level in plasma increase the probability of determining relatively low (< 920 pg/ml) and at the same time reduce the probability of determining a relatively high (≥ 920 pg/ml) level of apelin serum. These data also show that the highest informativeness in predicting the level of apelin-13 in patients with EH was the total number of ventricular extrasystole per hour. So, a high "apelin background" (≥ 920 pg/ml) in patients with EH will be accompanied by a benign course of the disease, so an increase serum apelin-13 in patients with EH should be considered as positive neurohumoral changes that promote cardioprotection, improve prognosis course of the disease and reduce cardiovascular risk.

Keywords: essential hypertension, apelin-13, extrasystole, ventricular extrasystole.