

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ІВАНКОВА АНАСТАСІЯ ВАЛЕРІЇВНА**

УДК: 616.61+616.12-008.331.1-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОРЕНАЛЬНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ  
ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З РІЗНИМИ  
ВАРІАНТАМИ ЕКСТРАСИСТОЛІЙ**

Галузь знань 22 “Охорона здоров'я”

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ А.В. Іванкова

Науковий керівник: Кузьміна Наталія Віталіївна, доктор медичних наук,  
професор

Вінниця - 2021

## АНОТАЦІЯ

*Іванкова А. В.* Особливості кардіоренальних та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу з різними варіантами екстрасистолій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за галузі знань 22 – “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 – “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертацію присвячено вирішенню низки проблемних питань щодо покращення визначення важкості захворювання та прогнозування його перебігу у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з різними варіантами екстрасистолій шляхом визначення характеру кардіоренальних та метаболічних порушень та зв'язку різних варіантів екстрасистолії з структурно-функціональним станом міокарда і функцією нирок у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ), а також вирішена наукова концепція, направлена на визначення ранніх маркерів порушень гемодинаміки та метаболічного статусу при екстрасистолії.

Основою роботи стали результати обстеження 156 хворих з ГХ II стадії, 124 з яких мали порушення серцевого ритму у вигляді екстрасистолічної аритмії (суправентрикулярної або шлуночкової) віком від 27 до 75 (в середньому  $58,2 \pm 0,9$ ) років. Групу порівняння склали 32 пацієнти із ГХ II стадії без будь-яких порушень серцевого ритму віком від 32 до 72 (в середньому  $55,9 \pm 1,7$ ) років. До групи контролю увійшло 30 практично здорових осіб (без ознак серцево-судинної та ниркової патології), середній вік  $53,1 \pm 0,3$  років. Статистичний аналіз між групами свідчив про вікову і статеву однорідність обстеженого контингенту пацієнтів.

Всім хворим проводилось комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження, яке включало: 1) загальноклінічне та антропометричне обстеження, вимір артеріального тиску (АТ); 2) електрокардіографію (ЕКГ) у 12-ти стандартних відведеннях; 3) добове моніторування АТ (ДМ АТ); 3) холтеровське моніторування ЕКГ; 4) ехокардіографічне дослідження у М-, В- і Д-режимах; ультразвукове

дослідження сонних артерій; 5) лабораторні методи обстеження: рівень глюкози натще, рівень показників ліпідного спектру сироватки крові, рівень сечової кислоти, рівень апеліну-13; 6) оцінку функціонального стану нирок (наявність і рівень мікроальбумінурії, визначення електролітів крові, рівень креатиніну та цистатину С крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації).

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з екстрасистолією проведена комплексна оцінка функціонального стану міокарда і нирок шляхом визначення сироваткових рівнів апеліну-13 та цистатину С. Встановлені особливості кардіоренальних і метаболічних порушень, достовірні тісні кореляційні зв'язки між відомими чинниками серцево-судинного ризику, різними клінічними, інструментальними і лабораторними параметрами та рівнями апеліну-13/цистатину С в залежності від топічного варіанту екстрасистолії. Вперше визначено, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з екстрасистолією, спостерігається достовірне зниження рівня апеліну-13 та підвищення рівня цистатину С порівняно із пацієнтами з ГХ II ст. без порушень серцевого ритму, а у хворих на ГХ II ст. з шлуночковою екстрасистолією рівень апеліну-13 суттєво нижчий, а рівень цистатину С значно вищий ( $p < 0,001$ ) по відношенню до відповідних показників у пацієнтів з ГХ II стадії та суправентрикулярною екстрасистолією. Вперше для оцінки важкості та прогнозу перебігу захворювання визначені та запропоновані нові поняття “апеліновий профіль” і розрахований “апеліновий індекс” та “цистатиновий профіль” і обчислений “цистатиновий індекс”.

Встановлено, що в пацієнтів з ГХ і супутньою частою екстрасистолією порівняно з хворими на ГХ без порушень серцевого ритму виявляється достовірно триваліший гіпертензивний анамнез, значно частіше реєструються випадки з обтяженою серцево-судинною спадковістю і порушеннями вуглеводного обміну у вигляді зниження толерантності до глюкози, а також зростання випадків абдомінального ожиріння. Лише 10,3 % пацієнтів мали нормальну і 34,0 % – надлишкову вагу, в той час, як у 55,8 % хворих був діагностований абдомінальний тип ожиріння. В групі хворих з частою екстрасистолією нормальна вага зустрічалась

достовірно рідше, ніж у групі без аритмій ( $p=0,002$ ). Крім того, в групі пацієнтів основного клінічного масиву спостерігалась достовірно вища частота реєстрації абдомінального ожиріння ( $p=0,02$ ). Серед обстежених нами пацієнтів з ГХ II стадії і супутньою частою екстрасистолією суправентрикулярний варіант екстрасистолії (СВЕ) фіксувався частіше за шлуночковий (ШЕ) ( $p<0,05$ ).

Доведено, що наявність частоті екстрасистолії, не залежно від її топічного варіанту, у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється з дисліпідемією, гіперурикемією та зниженням рівня апеліну-13 (AP13). Найнижчий рівень AP13 зафіксований у пацієнтів з АГ і ШЕ, що достовірно відрізнялось від відповідного рівня AP13 у пацієнтів з АГ та СВЕ ( $p=0,0006$ ). За результатами кореляційного аналізу Спірмена був встановлений певний зворотній зв'язок між рівнем апеліну-13 сироватки і наявністю частоті екстрасистолії, зокрема шлуночкової, деякими показниками добового моніторування АТ, чоловічою статтю, курінням і обтяженою спадковістю у пацієнтів на АГ.

Виявлено, що у хворих на ГХ рівень цистатину С (ЦисС) був суттєво вищий, в порівнянні з контролем ( $p<0,001$ ), при цьому при наявності екстрасистолії середній вміст ЦисС був достовірно вищий, ніж у пацієнтів без екстрасистол ( $p<0,05$ ). Найвищий рівень ЦисС був зафіксований у хворих з ГХ і ШЕ, що достовірно відрізнялось від відповідного рівня ЦисС у пацієнтів з СВЕ ( $p<0,05$ ), пацієнтів без аритмій ( $p<0,001$ ) та практично здорових осіб ( $p<0,001$ ). Результати кореляційного аналізу Спірмена демонстрували прямий асоціативний зв'язок між рівнем ЦисС з частою екстрасистолією та шлуночковим варіантом аритмогенезу, відомими факторами серцево-судинного ризику, такими як куріння і високий ступінь АГ, деякими показниками добового моніторування АТ, концентричною гіпертрофією ЛШ, метаболічними чинниками ризику та креатиніном. В той же час, виявлена достовірна зворотна кореляція між ЦисС і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ).

У хворих на ГХ II стадії спостерігається зниження ШКФ, порівняно зі здоровими особами. У хворих з ГХ II стадії наявність частоті екстрасистолії була асоційована зі збільшенням рівня ЦисС, натрію, зменшенням співвідношення

калію до натрію, зменшенням фільтраційної функції нирок. У хворих з ГХ II стадії наявність шлуночкового варіанту екстрасистолії асоціюється зі збільшенням частоти реєстрації мікроальбуміурії, найвищим рівнем ЦисС та зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (як за креатиніном, так і за ЦисС). Найнижчий показник ШКФ (як за креатиніном, так і за ЦисС) був зафіксований у пацієнтів з ГХ II стадії і частою ШЕ.

Запропоновано терміни “апеліновий фон” та “цистатиновий фон” для оцінки функціонального стану серця та нирок, високий “апеліновий фон” ( $\geq 920$  пг/мл) у пацієнтів на ГХ супроводжується 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. На противагу, відносно високий “цистатиновий фон” ( $\geq 1,16$  мг/л) при АГ супроводжується більш високими цифрами АТ і більш злоякісним перебігом захворювання, більш важким структурним ремоделюванням ЛШ та порушеннями функціонального стану нирок, а також розвитком електричної нестабільності міокарда, що призводить до зростання частоти реєстрації ШЕ і появою парної ШЕ.

Показано, що розвиток суправентрикулярного аритмогенезу в пацієнтів з ГХ, в більшій мірі, залежить від тяжкості гемодинамічного перевантаження лівого передсердя і, в меншій мірі, від змін нейрогуморального фону пацієнтів, а саме рівня цистатину С і апеліну-13. З іншого боку розвиток ШЕ, яка є безпосереднім проявом електричної нестабільності міокарда ЛШ і порушень його електрофізіологічного стану, при ГХ II стадії залежить, насамперед, від ряду нейрогуморальних чинників, в якості яких можуть виступати проаналізовані нами маркери – апелін-13 і цистатин С.

Практична цінність результатів дослідження полягає в можливості визначення рівнів апеліну-13 та цистатину С у хворих з ГХ II стадії і частою екстрасистолією, рівень апеліну-13  $< 920$  пг/мл (“апеліновий індекс”  $< 0,7$  ум. од.) та цистатину С  $\geq 1,16$  мг/л (“цистатиновий індекс”  $> 1,3$  ум. од.) доцільно вважати критеріями важчого прогнозу у такої категорії хворих. Окрім цього, наявність

частої ШЕ у хворих на ГХ II стадії може розглядатись як предиктор і чинник підвищеного серцево-судинного ризику навіть без її гемодинамічного значення.

*Ключові слова:* гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, суправентрикулярна екстрасистоля, шлуночкова екстрасистоля, холтерівське моніторування ЕКГ, апелін-13, цистатин С, метаболічний статус, швидкість клубочкової фільтрації.

## ANNOTATION

*Ivankova A. V.* Features of cardiorenal and metabolic disorders in patients with essential hypertension with different forms of extrasystoles. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in 22 – “Health Care” in speciality 222 – “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, 2021.

The dissertation is devoted to solving a number of problematic issues on improving the severity of the disease and predicting its course in patients with stage II essential hypertension (EH) with different variants of extrasystoles by determining the nature of cardiorenal and metabolic disorders and the relationship of different variants of extrasystole with structural and functional state of the heart and kidneys in patients with EH, as well solved a scientific concept aimed at determining early markers of hemocirculatory disorders and metabolic status in extrasystole.

The work was based on 156 patients with stage II EH, 124 of whom had heart rhythm disorders in the form of extrasystolic arrhythmia (supraventricular or ventricular) aged 27 to 75 (average  $58.2 \pm 0.9$ ) years. The comparison group consisted of 32 patients with stage II EH without any cardiac arrhythmias aged 32 to 72 (mean  $55.9 \pm 1.7$ ) years. The control group included 30 healthy normotensive individuals, mean age  $53.1 \pm 0.3$  years, who were included in the control group. Statistical analysis between the groups showed age and gender homogeneity of the examined contingent of patients.

All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental and laboratory examination, which included: 1) general clinical and anthropometric examination, measurement of blood pressure (BP); 2) electrocardiography (ECG) in 12 standard leads; 3) daily monitoring of BP; 3) Holter ECG monitoring; 4) echocardiographic examination in M-, B- and D-modes; ultrasound examination of the carotid arteries; 5) laboratory methods of examination: fasting glucose level, serum lipid spectrum, uric acid, apelin-13; 6) assessment of the functional state of the kidneys (presence and level of microalbuminuria, determination of blood electrolytes, the level of creatinine and cystatin C in the blood with the calculation of the glomerular filtration rate).

The scientific novelty of the study was that the relationship between the topical variant of extrasystole and the nature of its course with the functional state of the myocardium and kidneys in patients with EH was determined. For the first time, the functional state of the kidneys was assessed and cardiorenal and metabolic associations were determined depending on the different characteristics of extrasystole, identified the closest associations between cystatin C / apelin-13 and various clinical, instrumental and laboratory parameters. For the first time it was determined that in patients with EH II stage and extrasystole, there is a significant decrease in the level of apelin-13 and an increase in the level of cystatin C compared with patients with EH II stage without cardiac arrhythmias. In patients with EH II stage and ventricular extrasystole, the level of apelin-13 is significantly lower, and the level of cystatin C is significantly higher ( $p < 0.001$ ) compared to the corresponding indicators in patients with EH II stage and supraventricular variant of extrasystole. Also for the first time, new concepts of “apelin profile” and calculated “apelin index” and “cystatin profile” and calculated “cystatin index” were defined and proposed to assess the severity and prognosis of the disease.

It is established that in patients with EH and concomitant frequent extrasystoles in comparison with patients with EH without cardiac arrhythmias there is a significantly longer hypertensive history, much more often there are cases with burdened cardiovascular heredity and carbohydrate metabolism disorders in the form of reduced tolerance to glucose, also some cases of abdominal obesity. Only 10.3% of patients were normal and 34.0% were overweight, while 55.8% of patients were diagnosed with

abdominal obesity. In the group of patients with frequent extrasystoles, normal weight was significantly less common than in the group without arrhythmias ( $p = 0.002$ ). In addition, in the group of patients of the main clinical array there was a significantly higher frequency of registration of abdominal obesity ( $p = 0.02$ ). Among the patients we examined with stage II EH and concomitant frequent extrasystole, the supraventricular variant of extrasystole (SVE) was recorded more often than ventricular (VE) ( $p < 0.05$ ).

It is proved that the presence of frequent extrasystoles, regardless of its topical variant, in patients with hypertension is associated with dyslipidemia, hyperuricemia, and decreased levels of apelin-13 (AP13). The lowest level of AP13 was recorded in patients with hypertension and VE, which was significantly different from the corresponding level of AP13 in patients with hypertension and SVE ( $p = 0.0006$ ). According to Spearman's correlation analysis, was found some relationship between serum orange-13 levels and the presence of frequent extrasystoles, including ventricular, some indicators of daily blood pressure monitoring, male gender, smoking and burdened heredity in patients with hypertension.

It was found that in patients with EH the level of cystatin C (CysC) was significantly higher compared to control ( $p < 0.001$ ), while in the presence of extrasystole, the average CysC content was significantly higher than in patients without extrasystoles ( $p < 0.05$ ). The highest level of CysC was recorded in patients with EH and VE, which differed significantly from the corresponding level of CysC in patients with SVE ( $p < 0.05$ ), patients without arrhythmias ( $p < 0.001$ ) and almost healthy individuals ( $p < 0.001$ ). Spearman's correlation analysis showed a direct associative relationship between CysC levels with frequent extrasystoles and ventricular arrhythmogenesis, known cardiovascular risk factors such as smoking and highest stage of hypertension, some indicators of daily blood pressure monitoring, concentric left ventricular hypertrophy, metabolic risk factors, and creatinine. At the same time, a significant inverse correlation was found between CysC and glomerular filtration rate (GFR).

In patients with stage II EH, there is a decrease in GFR, compared with healthy individuals. In patients with stage II EH, the presence of frequent extrasystoles was associated with an increase in the level of CysC, sodium, a decrease in the ratio of



potassium to sodium, a decrease in the filtration function of the kidneys. In patients with stage II EH, the presence of a ventricular variant of extrasystole is associated with an increase in the frequency of registration of microalbuminuria, the highest level of CysC and a decrease in glomerular filtration rate (both creatinine and CysC). The lowest GFR (both creatinine and CysC) was recorded in patients with stage II EH and frequent VE.

We have proved that relatively high levels of cystatin C in patients with stage II EH are accompanied by the development of electrical instability of the left ventricular myocardium and can be considered as a marker of frequent and paired VE in these patients. In addition, patients with EH and relatively high serum cystatin C levels are characterized by higher blood pressure, more severe structural remodeling of the left ventricle and impaired renal function.

The presence of VE in patients with stage II EH is a marker of more severe metabolic disorders and can be considered as a predictor and factor of increased cardiovascular risk.

The terms “apelin background” and “cystatin background” have been proposed, so a high “apelin background” ( $\geq 920$  pg / ml) in EH patients will be accompanied by a benign course of the disease, so an increase apelin-13 serum in EH patients should be considered as positive neurohumoral changes that promote cardioprotection, improve the prognosis of the disease and reduce cardiovascular risk. In contrast, a relatively high “cystatin background” ( $\geq 1.16$  mg / l) in hypertension will be accompanied by higher blood pressure and more malignant course of the disease, increased severity of structural remodeling of the left ventricle, more severe renal dysfunction, and increased frequency of registration VE and the emergence of pair VE.

It has been shown that the development of supraventricular arrhythmogenesis in patients with EH depends to a greater extent on the severity of hemodynamic overload of the left atrium and, to a lesser extent, on changes in the neurohumoral background of patients, namely cystatin C and apelin-13. On the other hand, the development of VE, which is a direct manifestation of electrical instability of the left ventricular myocardium and disorders of its electrophysiological state, in stage II Eh is mostly functional and

depends primarily on a number of neurohumoral factors, it's can be apelin-13 and cystatin C – factors analyzed by us.

The practical value of the results of the study lies in the ability to assess the predictors of heart and kidney dysfunction in patients with stage II EH and frequent extrasystoles, which will help avoid the development of serious cardiovascular complications in this category of patients.

*Key words:* essential hypertension, premature beats, supraventricular extrasystole, ventricular extrasystole, daily ECG monitoring, apelin-13, cystatin C, metabolic status, glomerular filtration rate.

### **Список публікацій здобувача**

Наукові праці, в якій опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іванкова А. В., Іванова Є. І. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – No 4 (6). – С. 64-67. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис та аналіз отриманих результатів).*

2. Kuzminova N. V., Ivankova A.V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E. Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology // Likas'ka sprava. – 2018. – No 7-8. – С. 17-23. *(Здобувачу належить аналіз вітчизняних та літературних джерел та написання оглядової статті).*

3. Kuzminova N.V., Ivankova A.V., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Kulchytska O. M., Gavrilyuk A. O. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols // Світ медицини та біології. – 2019. – No 3 (69). – С. 83-89. *(Аспірантці належить участь у проведенні антропометричних та клінічних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних).*

4. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavrilyuk A. O. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats // Світ медицини та біології. –

2020. – No 1 (71). – С. 72-78. *(Здобувачу належить оцінка даних добового моніторингу артеріального тиску та формулювання висновків).*

5. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavriluk A. O. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles // Світ медицини та біології. – 2020. – No 2 (72). – С. 79-85. *(Здобувачу належить оцінка даних ехокардіографічного дослідження та формулювання висновків).*

6. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Ivanov V. P. Comparative assessment of renal function by cystatin C level in patients with hypertension and extrasystole // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – No 41. – С. 11-17. *(Аспірантці належить оцінка функціонального стану нирок, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

7. Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Іванов В. П. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – No 25 (1). – С. 70-75. *(Здобувачу належить оцінка метаболічного статусу пацієнтів, узагальнення результатів та формулювання висновків).*

8. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Havryliuk A. O., Knyazkova I. I., Ivanova E. I. Peculiarities of daily ECG changes in patients with essential hypertension of the second stage // Світ медицини та біології. – 2021. – No 1 (75). – С. 59-63. *(Здобувачу належить оцінка даних холтеровського моніторингу електрокардіограми та формулювання висновків).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Іванкова А.В. Оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Суми, 2017. – С. 233-234. *(Дисертантці належить збір та обробка матеріалу, написання тез).*

10. Іванкова А.В. Оцінка функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають різні форми екстрасистолії // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2017. – С. 19-20. *(Аспірантка самостійно провела клінічне обстеження учасників дослідження, підготувала тези до друку, виступила з усною доповіддю).*

11. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Функціональний стан нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та різними формами аритмій // Матеріали V з'їзду нефрологів України. – Вінниця, 2017. – С. 20-21. *(Здобувачка особисто обробила отримані дані, підготувала тези до друку та виступила з усною доповіддю).*

12. Іванкова А.В. Особливості кардіоренального синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність». – Харків, 2017. – С. 58. *(Здобувачці належить обробка отриманих лабораторних даних, формулювання висновків та написання тез).*

13. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають часту суправентрикулярну або шлуночкову екстрасистолію // Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. – Вінниця, 2018. – С. 15-16. *(Дисертантці належить збір та обробка матеріалу, написання тез).*

14. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Іванов В.П. Зміни функціонального стану серця та нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії та частою екстрасистолією // Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. - Київ, 2018. – С. 15-16. *(Здобувачці належить обробка лабораторних та інструментальних даних, підготовка тез до друку, виступ зі стендовою доповіддю).*

15. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Нечипорук О.В. Оцінка ниркової функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії // Збірник матеріалів науково-практичної конференції “Проблемні питання практичної нефрології: up to date”. –

Одеса, 2018. – С. 7-8. *(Аспірантці належить участь у проведенні оцінки стану ниркової функції, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

16. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Зв'язок наявності порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу з рівнем сечової кислоти // Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. – Вінниця, 2019. – 20-22. *(Дисертантці належить збір та обробка матеріалу, друк тез).*

17. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію // Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2019. – С. 11-12. *(Здобувачці належить оцінка даних ехокардіограми, формулювання висновків, підготовка тез до друку).*

18. Іванкова А.В. Зміни метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. – Харків, 2019. – С. 84-85. *(Здобувачці належить участь у проведенні оцінки метаболічного статусу пацієнтів, узагальнення результатів, формулювання висновків, подання тез до друку).*

19. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Іванова Є.І. Вплив бісопрололу на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію // Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології “Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини”. – Вінниця, 2019. - С. 93-94. *(Дисертантці належить узагальнення отриманих даних, друк тез та виступ з усною доповіддю).*

20. Іванкова А.В. Залежність клінічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію// Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2021”. – Вінниця, 2021. – 520. *(Аспірантка особисто обробила та узагальнила дані*

*клініко-лабораторного дослідження, подала тези до друку, виступила з усною доповіддю).*

21. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Залежність ехокардіографічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров’я України” – Харків, 2021. – 55. *(Здобувачці належить оцінка даних лабораторного та ехокардіографічного дослідження, формулювання висновків, подання тез до друку).*

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1. Патофізіологічні аспекти розвитку екстрасистолії у хворих на артеріальну гіпертензію.....	29
1.2. Метаболічні чинники ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів на гіпертонічну хворобу.....	34
1.3. Кардіоренальні порушення та ранні маркери дисфункції нирок у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію.....	37
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ.....	49
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	50
2.2. Методи дослідження і статистичного аналізу.....	63
РОЗДІЛ 3. ВАРІАНТИ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ.....	68
3.1. Варіанти порушень серцевого ритму в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і частою екстрасистолією за даними холтерівського моніторингу.....	69
3.2. Зміни показників добового моніторингу АТ в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частою екстрасистолією.....	75
3.3. Структурно-функціональні порушення серцево-судинної системи в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії....	77
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНІВ АПЕЛІНУ-13 ТА КАРДІО-МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ В	

## ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІІ ТОПІЧНОГО

ВАРІАНТУ.....	83
4.1. Рівні метаболічних факторів серцево-судинного ризику у хворих на ГХ ІІ стадії і часту екстрасистолію.....	83
4.2. Зміни рівня апеліну-13 у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію.....	86
4.3. Асоціативні зв'язки між змінами сироваткового рівня апеліну-13 та різними клініко-інструментальними і лабораторними параметрами у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії з різними видами екстрасистолій (Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена).....	96

## РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНІВ ЦИСТАТИНУ С ТА

### ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ

### ХВОРОБУ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ.....100

5.1. Зміни рівня цистатину С у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією і супутньою екстрасистолією.....	100
5.2. Зв'язок сироваткового рівня цистатину С з клініко-інструментальними та лабораторними параметрами у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та екстрасистолію (результати рангового кореляційного аналізу Спірмена).....	116
5.3. Характер функціональних порушень нирок у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію.....	118

## РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ

### СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ І РІЗНИМ

### НЕЙРОГУМОРАЛЬНИМ

### ФОНОМ.....122

6.1. Незалежні предиктори прогнозування змін нейрогуморального профілю (сироваткового рівня апеліну-13) у хворих на ГХ ІІ стадії отримані при логіт-регресійному аналізі.....	124
---	-----



6.2. Незалежні предиктори прогнозування змін нейрогуморального фону (рівня цистатину С сироватки) у хворих на ГХ II стадії отримані при логіт-регресійному аналізі.....	131
6.3. Прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби за допомогою “апелінового індексу” та “цистатинового індексу”.....	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	139
ВИСНОВКИ.....	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	159
ДОДАТКИ.....	180
Додатки А.3.2, А.3.3, А.4.1, А.4.2, А.5.1, А.5.3. Таблиці до розділів 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 5.1, 5.3.....	180
Додаток Б. Список публікацій здобувача.....	194
Додаток В. Апробація результатів дослідження.....	198
Додаток Г. Акти впровадження.....	201

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБ	- атеросклеротична бляшка
АГ	- артеріальна гіпертензія
АК	- аортальний клапан
АТ	- артеріальний тиск
Вар АТ	- варіабельність артеріального тиску
ВВ	- відносно високий рівень
ВН	- відносно низький рівень
ВТС	- відносна товщина стінки
ВШ	- відношення шансів подій
ГУ	- гіперурикемія
ГХ	- гіпертонічна хвороба
ДАТ	- діастолічний АТ
ДІ	- добовий індекс
ДМ АТ	- добове моніторування АТ
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ІА	- індекс атерогенності
іЛП	- індекс лівого передсердя
іММЛШ	- індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІМТ	- індекс маси тіла
іОЛП	- індекс об'єму лівого передсердя
ІХС	- ішемічна хвороба серця
ІЧ	- індекс часу
КДО	- кінцево-діастолічний об'єм
КДР	- кінцево-діастолічний розмір
КСО	- кінцево-систолічний об'єм
КСР	- кінцево-систолічний розмір
ЛП	- ліве передсердя

ЛШ	- лівий шлуночок
МАУ	- мікроальбумінурія
МК	- мітральний клапан
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
ОЛП	- об'єм лівого передсердя
ПАТ	- пульсовий артеріальний тиск
ПШ	- правий шлуночок
СА	- сонна артерія
САТ	- систолічний АТ
СВЕ	- суправентрикулярна екстрасистолія
СВТ	- суправентрикулярна тахікардія
СІ	- систолічний індекс
СК	- сечова кислота
СС	- серцево-судинний
ССЗ	- серцево-судинне захворювання
ССР	- серцево-судинний ризик
ССУ	- серцево-судинне ускладнення
ТЗСЛШд	- товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТІМ	- товщина комплексу інтима-медіа
ТМШПд	- товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТГ	- тригліцериди
ФВ	- фракція викиду
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФК	- функціональний клас
ФП	- фібриляція передсердь
ЗХС	- загальний холестерин
ХС ЛПВІЩ	- холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	- холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХМ ЕКГ	- холтеровське моніторування ЕКГ

ХСН	- хронічна серцева недостатність
ЦД	- цукровий діабет
ЦІ	- циркадний індекс
ЦисС	- цистатин С
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШЕ	- шлуночкова екстрасистолія
ШЕпар	- парна шлуночкова екстрасистолія
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
ШРП	- швидкість раннього підйому АТ
AP13	- апелін-13
dAo	- діаметр аорти
Va	- швидкість пізнього наповнення
Ve	- швидкість раннього наповнення
Ve/Va	- співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення ЛШ
DT	- час сповільнення діастолічного наповнення ЛШ
IVRT	- час ізоволюметричного розслаблення ЛШ
LK	- логіт-коефіцієнт
S	- площа тіла пацієнта

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) – актуальна проблема сьогодення, адже загальна поширеність гіпертензії у дорослих становить близько 30 % - 45 % і є однаковою у всьому світі, незалежно від статусу доходу країни. Протягом останніх років активно вивчається роль гіпертонічної хвороби (ГХ) в розвитку порушень серцевого ритму. У хворих на ГХ, по мірі прогресування захворювання, з'являються передумови до виникнення аритмій серця на всіх етапах серцево-судинного континууму [33, 149].

Хворі, що страждають на ГХ можуть мати різноманітні порушення серцевого ритму, найбільш частими серед яких є фібриляція передсердь (ФП), суправентрикулярна (СВЕ) і шлуночкова екстрасистолії (ШЕ). Деякі з цих пацієнтів мають певні скарги (відчуття перебоїв в роботі серця та/або серцебиття), в той же час, аритмії у інших протікають безсимптомно, тому не мають відповідного спостереження та лікування. Розвиток ФП у пацієнтів з АГ вивчений досить детально, проте чинники виникнення та механізми екстрасистолії у хворих на АГ на сьогоднішній день досліджені недостатньо [34, 70].

Гіпертензія рідко виникає ізольовано і часто поєднується з іншими факторами серцево-судинного ризику (ССР), такими, як зниження толерантності до глюкози і дисліпідемія. Зв'язку між наявністю надлишку жирової тканини, ожирінням та серцево-судинними захворюваннями останнім часом приділяється багато уваги. Ожиріння часто поєднується з такими захворюваннями та станами, як АГ, ішемічна хвороба серця, дисліпідемії, інфаркти, інсульты, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, подагра, безпліддя, “нічне апное” та інші. [33, 80]. Жирова тканина – не просто пасивний накопичувач жиру – “аккумулятор енергії”, вона є активним ендокринним органом, що здатний синтезувати і секретувати в кровотік різноманітні біологічно активні речовини пептидної і непептидної природи (адипокіни), що відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу різноманітних систем, у тому числі і серцево-судинної [41, 108]. Одним з таких гормонів є апелін-13 (AP13). Відомо, що AP13 – це найбільш

активна форма пробілка апеліну. Апелін та його рецептори (зокрема G-білковий рецептор апеліну) в високих концентраціях були виявленні в кардіоміоцитах, ендотелії судин, клітинах гладенької мускулатури, головному мозку, нирках та наднирниках [19, 147]. Рецептори апеліну регулюють багаточисельні біологічні функції і приймають участь в серцево-судинному і метаболічному гомеостазі [67, 104]. На сьогодні вважається, що на серцево-судинну систему апелін має позитивний вплив, адже володіє ефектами, протилежними до ренін-ангіотензинової системи, надає гіпотензивного та позитивного інотропного ефектів, має кардіопротекторні властивості (зменшує ішемію міокарда, покращує скоротливу здатність серця та попереджує формування гіпертрофії серця) [72, 83, 148, 165].

Між серцем і нирками існують складні гемодинамічні та нейроендокринні зв'язки, що об'єднують їх у єдину функціональну систему. Вона забезпечує підтримку адекватного артеріального тиску (АТ), об'єму циркулюючої крові та електролітного балансу [22, 31, 36]. Взаємозв'язок функції нирок і ССС носять багатогранний характер і будуються по типу зворотного зв'язку. У цьому контексті, нирка може виступати і як орган-мішень, і брати активну участь в формуванні системних метаболічних і судинних патологічних процесів. Порушення функціонування будь-якої ланки призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і симпатичної гіперактивації, розвитку ендотеліальної дисфункції і хронічного системного запалення. Таким чином, замикається складне патогенетичне коло, призводячи до прогресування дисфункції серця та нирок, ремоделювання міокарда і судинної стінки, зростання захворюваності та смертності. Тому не дивно, що за умови гострої або хронічної дисфункції одного з цих органів виникає гостра чи хронічна дисфункція іншого. Цей патофізіологічний стан в сучасній медицині отримав назву кардіоренального синдрому [21, 36].

Для оцінки функціонального стану нирок у клінічній практиці використовується визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), однак її зниження відбувається тільки при зменшенні кількості нефронів, які

функціонують, тому вона не може слугувати раннім маркером ураження нирок, що й стало передумовою пошуку більш чутливих методів діагностики [97].

У якості раннього і найбільш інформативного маркеру ниркової дисфункції сьогодні активно вивчається цистатин С (ЦисС). ЦисС вільно фільтрується через клубочкову мембрану, в зв'язку з низькою молекулярною масою. Доведено, що ЦисС є більш чутливим маркером зниження ШКФ, ніж креатинін, тому що на нього не впливають такі фактори, як вік, стать, м'язова маса, особливості харчування, фізична активність, раса. При цьому він слугує ефективним предиктором для раннього виявлення ниркової недостатності навіть при нормальному рівні креатиніну [2, 107, 126].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Науково-кваліфікаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему: “Метаболічні фактори ризику, серцево-судинне ремоделювання та функціональний стан нирок у хворих з серцево-судинною патологією. Можливості фармакологічної корекції”, номер державної реєстрації 0119U101849. Аспірант є співвиконавцем даної теми.

**Мета дослідження.** Удосконалення оцінки тяжкості та прогнозу перебігу гіпертонічної хвороби у хворих з різними варіантами екстрасистолій шляхом визначення сироваткових рівнів апеліну-13 і цистатину С та інших показників кардіоренальних та метаболічних порушень.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити клініко-антропометричні параметри, добовий профіль серцевого ритму і наявність частої екстрасистолії у хворих на ГХ II стадії та визначити особливості змін вивчаємих показників в залежності від наявності екстрасистолічної аритмії та її топічного варіанту.

2. Визначити особливості змін показників добового моніторингу артеріального тиску та структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів із ГХ II стадії у залежності від наявності екстрасистолії та її топічного варіанту.

3. Оцінити метаболічний статус та сироваткові рівні апеліну-13 у осіб контрольної групи та у хворих на ГХ II стадії, визначити особливості змін показників, що вивчаються в залежності від наявності екстрасистолії та її топічного варіанту у хворих на ГХ II стадії, встановити наявність асоціативних зв'язків.

4. Визначити сироватковий вміст цистатину С, наявність і рівень мікроальбумінурії в сечі, оцінити функціональний стан нирок з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (за рівнями креатиніну та цистатину С) у осіб контрольної групи та у хворих на ГХ II стадії в залежності від наявності екстрасистолії і її топічного варіанту, виявити наявність асоціативних залежностей.

5. За допомогою методу математичного аналізу визначити “клініко-біохімічні профілі” хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності екстрасистолическої аритмії та її топічного варіанту.

**Об'єкт дослідження** – кардіоренальні та метаболічні порушення у хворих на ГХ і екстрасистолію.

**Предмет дослідження** - добовий профіль серцевого ритму; топічні варіанти екстрасистолії; показники добового моніторингу артеріального тиску; структурно-функціональний стан міокарда; метаболічний статус пацієнтів; рівень апеліну-13; рівень цистатину С; функціональний стан нирок; кардіоренальні асоціації; асоціації між різними клініко-інструментальними та лабораторними параметрами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з/без екстрасистолії.

**Методи дослідження:** загальноклінічне та антропометричне обстеження, електрокардіографія у 12-ти стандартних відведеннях; добове моніторування АТ; добове (холтерівське) моніторування ЕКГ; ехокардіографічне дослідження у М-, В- і Д-режимах; ультразвукове дослідження сонних артерій; лабораторні методи обстеження: рівень глюкози натще, рівень показників ліпідного спектру сироватки крові, рівень сечової кислоти, рівень апеліну-13; наявність і рівень мікроальбумінурії, рівень цистатину С, рівень креатиніну крові з розрахунком швидкості клубочкової



фільтрації (за рівнями креатиніну та цистатину С), визначення електролітів крові, оцінка функціонального стану нирок, статистичні методи обчислення результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше була проведена одномоментна оцінка метаболічного статусу і функціонального стану нирок у хворих на ГХ II стадії з частою екстрасистолією та визначені достовірні асоціативні зв'язки між різними клініко-інструментальними та лабораторними параметрами та сироватковими рівнями апеліну-13/цистатину С.

Отримані в ході дослідження результати дають підстави обґрунтувати науково-практичний підхід к удосконаленню оцінки тяжкості і прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів з ГХ II стадії і частою екстрасистолією. Встановлені межові рівні апеліну-13 та цистатину С сироватки крові у хворих на ГХ II стадії та розраховані «апеліновий» та «цистатиновий С» індекси. Зниження сироваткового рівня апеліну-13 ( $< 920$  пг/мл), «апелінового індексу» ( $< 0,7$  ум. од.) та підвищення рівня цистатину С ( $\geq 1,16$  мг/л), «цистатинового індексу» ( $> 1,3$  ум.од) слід розглядати в якості біохімічних маркерів порушень системної гемодинаміки та метаболічного статусу. Зниження сироваткового рівня апеліну-13 може розглядатись в якості потенційного предиктора кардіометаболічних порушень при ГХ і супутній екстрасистолії, а підвищення сироваткового рівня цистатину С – предиктора раннього ушкодження органів-мішеней (зокрема серця та нирок).

Вперше запропоновано поняття “апеліновий фон” та “цистатиновий С фон”. Так, високий “апеліновий фон” фіксується у разі значення показника  $\geq 920$  пг/мл та асоціюється з більш доброякісним перебігом захворювання та кращим прогнозом. Високий “цистатиновий фон” буде реєструватись у разі значення пептиду  $\geq 1,16$  мг/л і очікувано буде супроводжуватись більш високими величинами АТ і більш тяжким перебігом захворювання, подальшим порушенням функціонального стану нирок, а також зростанням частоти реєстрації ШЕ і появою парної ШЕ.

Доповнено наукові дані відносно значення ШЕ у хворих на ГХ. Так, часту ШЕ у даної категорії хворих слід вважати клінічною та ЕКГ-ознакою більш важких

кардіо-рено-метаболических порушень і додатковим маркером підвищення серцево-судинного ризику.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначення сироваткових рівнів сучасних показників кардіоренальних та метаболических порушень – апеліну-13 та цистатину С з розрахунком апелінового і цистатинового індексів та виявлення наявності супутньої ШЕ у хворих на ГХ II стадії дозволить покращити оцінку важкості та прогнозу перебігу захворювання, а отже і оптимізувати вибір моделі вторинної профілактики.

Підвищення сироваткового рівня ЦисС варто вважати не тільки «золотим стандартом» для визначення функціонального стану нирок, а й значимим предиктором та найбільш раннім маркером ушкодження інших органів-мішеней у хворих на ГХ II стадії, що дозволить призначати своєчасно вплинути на фактори ризику та оптимізувати рено- та кардіопротекторну терапію.

Результати дослідження впроваджені в клінічну роботу кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму та амбулаторно-діагностичного відділення КНП “Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології”, клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих КНП “Вінницької обласної клінічної лікарні ім. Пирогова ВОР”, відділення гіпертензій та захворювання нирок ДУ “Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України”, нефрологічного відділення ОКНП “Чернівецької обласної клінічної лікарні”, науково-педагогічний процес кафедр внутрішньої медицини №1 та №3 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, наукову роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Головна ідея роботи була розроблена спільно з науковим керівником – Кузьміною Наталією Віталіївною, доктором медичних наук, професором кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, а її практичне значення належить дисертанту. Здобувачем самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук, на підставі чого розроблено план і методологію дослідження. Автором самостійно проведено вивчення та узагальнення вітчизняної та зарубіжної літератури з проблем екстрасистоїї і ГХ, кардіоренального та метаболічного синдрому, визначені мета та завдання дослідження, сформульовані основні положення та висновки, науково обґрунтовані практичні рекомендації. Особисто здобувачем проведено курацію хворих, які були долучені до дослідження, здійснено аналіз результатів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень із застосуванням сучасних статистичних та графічних комп'ютерних програм. Самостійно була створена база даних, проведена математична обробка результатів, підготовка наукових даних до опублікування, оформлення наукової роботи. Написання та друк наукових публікацій виконано під керівництвом наукового керівника та у співавторстві.

**Апробація результатів роботи.** Матеріали роботи були висвітлені в усних і стендових доповідях та обговорювалися на XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20 вересня 2017 р.), V з'їзді нефрологів України (м. Вінниця, 22 вересня 2017 р.), Стражесківських читаннях “Актуальні питання сучасної кардіології” (м. Київ, 2 березня, 2018 р.), XIX Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 26 вересня, 2018 р.), науково-практичній конференції “Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії” (м. Вінниця, 17 жовтня 2019 р.), X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології (м. Вінниця, 8 листопада 2019 р.), XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку 2021” (м. Вінниця, 17 квітня 2021 р.), 89-му віртуальному Європейському Конгресі з Атеросклерозу (EAS) (м. Гельсінкі, Фінляндія, 30

травня-2 червня 2021 р.) та 6-й віртуальній Міжнародній конференції з ожиріння та хронічних захворювань (ICOCD) (Сан-Франциско, Каліфорнія, США, 21-23 червня 2021 р.).

**Публікації.** За темою роботи опублікована 21 наукова робота, серед яких 8 статей: 4 – в українських журналах, що входять до наукометричних баз даних Web of Science, 1 у закордонному виданні (Польща), 3 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 13 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 178 сторінках основного тексту та 34 сторінках в додатках, містить 25 таблиць та 8 таблиць в додатках, ілюстрована 16 рисунками. Складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, розділів “Огляд літератури” та “Клінічна характеристика обстежених хворих, методи дослідження та статистичного аналізу”, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що налічує 167 джерел (130 латиницею і 37 кирилицею) та 4 додатків.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ; КАРДІОРЕНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ТА РАННІ МАРКЕРИ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ

#### 1.1. Патологічні аспекти розвитку екстрасистолії у хворих на артеріальну гіпертензію

Артеріальна гіпертензія (АГ) – актуальна проблема сучасності, адже загальна поширеність гіпертензії у дорослих становить близько 30 % - 45 %, є однаковою у всьому світі та призводить до передчасної інвалідизації і смерті. Протягом останніх років активно вивчається роль есенціальної АГ в розвитку різноманітних порушень серцевого ритму. У хворих на ГХ, по мірі прогресування захворювання, з'являються передумови до виникнення аритмій серця на всіх етапах серцево-судинного континууму [33, 149].

Хворі, що страждають на ГХ можуть мати різноманітні порушення серцевого ритму, найбільш частими серед яких є фібриляція передсердь (ФП), суправентрикулярна (СВЕ) і шлуночкова екстрасистолії (ШЕ). Деякі з цих пацієнтів мають певні суб'єктивні ознаки (відчуття перебоїв в роботі серця та/або серцебиття), в той же час, аритмії у інших протікають безсимптомно, тому не мають відповідного спостереження та лікування. ФП – найбільш вивчене порушення ритму серця у хворих з АГ. Частота АГ як етіологічного фактору розвитку ФП складає близько 14 %, що можливо пов'язане зі значним розповсюдженням АГ. При високих рівнях АГ ризик виникнення ФП зростає майже в 5 разів. Згідно даних Фремінгемського дослідження, більше половини хворих з ФП мають АГ [34, 80].

Доведено, що ФП відіграє важливу роль в розвитку ускладнень АГ. Це порушення ритму може стати причиною розвитку кардіоемболічного інсульту, ризик виникнення якого зростає в 2-5 разів при поєднанні цих нозологій [80, 134]. Розвиток ФП у пацієнтів з АГ вивчений досить детально, проте чинники виникнення та механізми екстрасистолії у хворих на АГ на сьогоднішній день досліджені недостатньо. Існують відомості, що при СВЕ вірогідність розвитку гострого порушення мозкового кровообігу суттєво зростає, навіть без урахування інших прогностично несприятливих факторів [100, 107]. Поява СВЕ після тесту з фізичним навантаженням у хворих на АГ може передувати розвитку ФП в подальшому [60, 107].

Зв'язок СВЕ зі структурною перебудовою міокарда лівого шлуночка (ЛШ) сьогодні є дискусійним питанням, а літературні дані вельми суперечливими. Одні науковці спостерігали СВЕ на тлі високого системного АГ незалежно від наявності гіпертрофії ЛШ [123]. Інші – виявили певні структурні зміни міокарда після врахування циркадних змін АГ. У пацієнтів з відсутністю адекватного нічного зниження АГ (non-dippers) спостерігали збільшений розмір лівого передсердя та індексу маси міокарда ЛШ на фоні більшої кількості СВЕ [75].

На сьогоднішній день існують незаперечні повідомлення про асоціацію діастолічної дисфункції ЛШ з розвитком СВЕ при АГ. А.В. Недоступ та співавтори (2014) [26] вважають, що СВЕ менш характерна для АГ і відображає виражену діастолічну дисфункцію ЛШ з розвитком мітральної регургітації. В інших дослідженнях був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між частотою реєстрації СВЕ і часом ізвольоетричного розслаблення (IVRT) та часом уповільнення раннього діастолічного кровотоку (DT). Також спостерігався зворотній кореляційний зв'язок зі співвідношеннями швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ [164]. В якості предикторів СВЕ у пацієнтів на АГ поряд з концентричною гіпертрофією ЛШ певне значення мали характеристики зубця Р, що були визначені за допомогою сигнал-усередненої ЕКГ [60]. Також деякі експериментальні електрофізіологічні дослідження при СВЕ

показують наявність не лише петлі re-entry, але й підвищення тригерної активності ділянок передсердь та гіперактивацію вегетативної нервової системи [61].

Результати епідеміологічного дослідження, яке було проведене у Франції, вказували на те, що наявність у хворих на АГ ШЕ збільшує ризик серцевої смерті, навіть при відсутності супутньої ішемічної хвороби серця [92]. Схожі результати були отримані й у Фремінгемському дослідженні [80].

У дослідженні MRFIT, в якому брало участь 12 866 осіб віком від 35 до 57 років, рівень систолічного АТ був чітко пов'язаний з поширеністю ШЕ [49]. Схожі дані були отримані у дослідженні ARIC (2002), в якому взяло участь 15 792 особи: часті або складні ШЕ у цих пацієнтів також були асоційовані з АГ, а поширеність ШЕ зростала зі збільшенням маси міокарда ЛШ [141].

Одні з перших повідомлень появи ШЕ на тлі високого АТ та гіпертрофії ЛШ були опубліковані ще Messerli et al. у 1984 році. Було виявлено, що у хворих з АГ і ЕКГ-ознаками гіпертрофії ЛШ виявляється більша кількість ШЕ, ніж у осіб без гіпертрофії та гіпертензії. Ці дані були підтверджені в цілій низці подальших досліджень [47, 118, 125, 166]. Особливо небезпечним вважається поєднання ШЕ, гіпертрофії ЛШ з депресією сегменту ST на ЕКГ. Депресія ST значно збільшує ймовірність виникнення фатальних аритмій та раптової аритмічної смерті [69, 124]. На сьогоднішній день залишається дискусійним питання: розглядати ШЕ як специфічний маркер виникнення злоякісних аритмій чи як маркер тяжкості захворювання? Якщо поглянути на це з того боку, що гіпертрофія ЛШ при АГ є провідним чинником, що зв'язує високий АТ та шлуночкові аритмії, то логічно розглядати її як передвісник розвитку ШЕ [98, 110, 122].

В інших дослідженнях був доведений факт впливу нічного підвищення АТ (non-dipper) на частоту реєстрації та ступінь важкості шлуночкових аритмій у хворих, які не отримували лікування з цього приводу [150]. Ще у 1994 році був запропонований один з неінвазивних показників оцінки неоднорідності процесів реполяризації в міокарді – дисперсія інтервалу Q-T. Цей показник з високою вірогідністю може передбачити злоякісні порушення серцевого ритму та раптову серцеву смерть [109]. Також був показаний тісний патофізіологічний зв'язок між

дисперсією інтервалу Q-T та масою міокарда ЛШ при АГ [38]. Kulan та співавтори ще в 1998 році спостерігали дещо подібну залежність між тривалістю корегованого інтервалу Q-T, індексом маси міокарда ЛШ та шлуночковими порушеннями серцевого ритму [86]. Saadeh та співавтори (1999) вказували на сильний кореляційний зв'язок між поширеністю важких шлуночкових аритмій та дисперсією Q-T інтервалу у хворих, у яких АГ була вперше виявлена. Спостереження за такими пацієнтами протягом 10-ти років показали високий ризик розвитку раптової коронарної смерті [130].

Зв'язок тривалості інтервалу Q-T і величина його дисперсії з циркадними змінами АТ на сьогодні відомий. В дослідженні Ijiri H. [75] (2000) продемонстрована залежність між індексом маси міокарда ЛШ, величиною дисперсії інтервалу Q-T та циркадним профілем АТ. Найбільш значні зміни показників були виявлені у пацієнтів з циркадним профілем "non-dipper". Також доведений зв'язок тривалості корегованого Q-T інтервалу з тяжкістю структурно-геометричного ремоделювання ЛШ [140, 150]. Це може пояснити високий ризик розвитку важких шлуночкових аритмій у хворих з АГ та гіпертрофією ЛШ.

Ще одним неінвазивним методом, який дозволяє виявити ділянки фіброзу в міокарді навіть при відсутності ознак уражень коронарних артерій є пізні потенціали шлуночків. Адже відомо, що ділянки фіброзу, які оточені нормальною здоровою тканиною, відіграють провідну роль в розвитку механізму re-entry [18]. При АГ за рахунок мікроангіопатій і гіпертрофії ЛШ виникають субендокардіальні фіброзні утворення, що сприяють циркуляції хвилі збудження та розвитку ШЕ навіть без супутньої ішемічної хвороби серця [7, 102]. Цілим рядом досліджень було показано, що при підвищенні АТ значно збільшується кількість пізніх потенціалів шлуночків, яка за різними даними склала від 2 % до 40 % [23, 66, 94].

Важливу роль у регуляції АТ та розвитку АГ займає вегетативна нервова система [65]. Фремінгемське дослідження свідчило, що у осіб з підвищеним АТ спостерігалось зниження показників варіабельності ритму серця [140]. Також низькі показники варіабельності ритму серця у осіб з нормальним АТ вказували на високий ризик виникнення АГ, що підтверджує гіпотезу про автономну



дисрегуляцію. Інші вчені [96, 105] звертали увагу на патогенетичний взаємозв'язок між тяжкістю АГ і низькою варіабельністю ритму серця. Представлені порушення носили циркадний характер і були більш виражені у хворих з недостатнім нічним зниженням АТ (non-dippers) [113].

Альтернація зубця Т на ЕКГ – на сьогодні також є одним з маркерів розвитку шлуночкових порушень ритму у хворих з АГ. Доведена висока чутливість альтернації зубця Т у осіб з гіпертрофією ЛШ [69]. Також обговорюється роль алкоголю та гіпокаліємії в розвитку ШЕ при АГ [99].

Таким чином, враховуючи наведені вище дані, слід констатувати той факт, що гіпертрофія ЛШ у хворих із АГ є патоморфологічною основою для розвитку електричної нестабільності міокарда та аритмій серця. Посилення міокардіального стресу на тлі АГ поряд з надмірним постнавантаженням стимулюють гіпертрофію міокарда, його структурну перебудову з непропорційним збільшенням фіброзної тканини, редукцію коронарного кровотоку і розвиток міокардіальної діастолічної дисфункції [68, 112]. Окрім підвищення АТ, важливу роль в розвитку та прогресуванні гіпертрофії відіграють також інші чинники - вплив ангіотензину, демографічні детермінанти та генетичний поліморфізм [114]. Гіпертрофія міокарда призводить до порушення міокардіальної кінетики іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , що сприяє подовженню тривалості потенціалу дії і є пусковою ланкою в механізмі re-entry, ранньої постдеполяризації та тригерної активності [6, 101]. Поряд з гіпертрофією ЛШ, певну роль у виникненні аритмій відіграє ендотеліальна дисфункція судин [50, 143]. Наявність обох цих факторів суттєво підвищує ризик виникнення серцевих подій в майбутньому, в тому числі і аритмій.

Отже, на сьогодні доведений певний зв'язок між різними аритміями і АГ. При наявності високого АТ та гіпертрофії ЛШ значно збільшується ризик СВЕ, ШЕ, а також раптової аритмічної смерті. В розвитку та подальшому прогресуванні аритмій важливу роль відіграють також гуморальні та структурно-функціональні фактори. Для вивчення предикторів аритмій існує велика кількість неінвазивних методик, що мають різну діагностичну значущість та доступність. Проте, це питання є відкритим на сьогоднішній день та продовжує вивчатись.

## **1.2. Метаболічні чинники ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів на гіпертонічну хворобу**

Підвищений АТ має незалежний і безперервний зв'язок з частотою небезпечних ССУ (геморагічний/ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, раптова серцева смерть і серцева недостатність), а також з термінальною стадією ниркової недостатності [95], цей зв'язок є однаковим для всіх вікових груп і етнічних особливостей населення [152]. Гіпертензія рідко виникає ізольовано і часто утворює кластери з іншими факторами серцево-судинного ризику (ССР), такими, як зниження толерантності до глюкози і дисліпідемія [33, 43]. АГ сьогодні тісно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ФП, окрім того, з'являється все більше даних про підвищений ризик когнітивних порушень і деменції у пацієнтів з АГ [64, 99, 129].

За даними ESC/ESH 2018 існує три групи факторів, що впливають на серцево-судинний ризик у хворих на АГ: демографічні та лабораторні, обумовлені гіпертензією ураження органів-мішеней та встановлені серцево-судинні захворювання або захворювання нирок. До демографічних та лабораторних факторів належить чоловіча стать, вік, куріння, підвищення рівня ЗХС та/або ХС ЛПНЩ, сечової кислоти, цукровий діабет, надмірна маса тіла або ожиріння, обтяжений сімейний анамнез щодо раннього СС захворювання, малорухомий спосіб життя, частота серцевих скорочень більше 80 ударів за хвилину в стані спокою, психосоціальні та соціоекономічні фактори, а також ранній початок менопаузи у жінок [33]. До обумовлених гіпертензією ураження органів-мішеней належить збільшення пульсового АТ  $\geq 60$  мм рт. ст., гіпертрофія лівого шлуночка за даними ЕКГ та ЕхоКГ, мікроальбумінурія або підвищене співвідношення альбумін/креатинін, помірне/тяжке захворювання нирок (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), кістково-плечовий індекс  $< 0,9$  та виражена ретинопатія. До третьої групи факторів належать цереброваскулярні захворювання, ІХС та

наявність атероматозних бляшок при візуалізації, серцева недостатність, захворювання периферичних артерій та фібриляція передсердь [156].

Багато дослідників говорять про те, що збільшення вмісту сечової кислоти (СК) в сироватці крові (навіть до більш низьких рівнів, ніж ті, які зазвичай асоціюються з подагрою) є незалежним фактором ризику ССЗ, як у загальній популяції, так і у пацієнтів з АГ. Приблизно у кожного четвертого пацієнта з АГ спостерігається підвищення в крові вмісту сечової кислоти. Останнім часом виявлений зв'язок між рівнем СК і СС патологією, порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів. Згідно з даними цілого ряду досліджень, підвищення вмісту в крові СК асоціюється з порушенням функції ендотелію – пригніченням продукції оксиду азоту, проліферацією гладком'язових клітин судин, активацією запалення, симпатoadреналової системи та ренін-ангіотензинової системи, ЦД, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, порушеннями ліпідного обміну, розвитком і прогресуванням АГ, ураженням органів-мішеней та погіршенням загального прогнозу для таких пацієнтів [46, 81, 84]. В популяційних дослідженнях, таких як Фремінгемське та NHANES була виявлена асоціація підвищення вмісту в крові СК на 1 мг/дл зі збільшенням ризику смерті на 39 %, незалежно від наявності інших факторів ризику [151]. Саме тому, визначення вмісту СК у сироватці крові рекомендується як частина обстеження хворих на АГ [33, 44].

Наявність зв'язку між надлишком жирової тканини, ожирінням та ССЗ не викликає сумнівів. Ожиріння часто поєднується з такими захворюваннями та станами, як АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), дисліпідемії, інфаркти, інсульт, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперурикемія та подагра, безпліддя, “нічне апное” та інші. [33, 80]. Жирова тканина – не просто пасивний накопичувач жиру, вона є активним ендокринним органом, що здатний синтезувати і секретувати в кровотік різноманітні біологічно активні речовини пептидної і непептидної природи (адипокіни), що відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу різноманітних систем, у тому числі і СС [41, 108].

Саме тому сьогодні в світі активно вивчаються й інші метаболічні маркери ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, одним з яких вважається 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 виявленні в кардіоміоцитах, ендотелії судин, клітинах гладенької мускулатури, головному мозку, нирках та наднирниках [19, 147]. Рецептори апеліну регулюють багаточисельні біологічні функції і приймають участь в серцево-судинному і метаболічному гомеостазі [67, 104].

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 ренін-ангіотензинової системи, надає гіпотензивного та позитивного інотропного ефектів, має кардіопротекторні властивості (зменшує ішемію міокарда, покращує скоротливу здатність серця та попереджує формування гіпертрофії серця) [72, 83, 148, 165]. Деякі дослідники вважають, що подальше вивчення ефектів апеліну та його рецепторів має великий потенціал та перспективи для лікування COVID-19, так як пригнічення продукції ангіотензинперетворюючого ферменту і утворення ангіотензину II може зменшити гостре пошкодження легень та коагулопатичні ускладнення при COVID-19 [132].

Встановлено, що рівень апеліну суттєво знижується вже на другу добу, як у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, так і у хворих з ішемічним інсультом. Крім того, рівень апеліну значно нижчий у курців в порівнянні з тими, хто немає цієї шкідливої звички [19, 147, 153]. Існують відомості, що низький рівень апеліну сприяє розвитку фібриляції передсердь та інших аритмій, у тому числі небезпечних для життя [58, 131, 154].

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.

В дослідженні молодих пацієнтів з ожирінням рівень апеліну в плазмі був зниженим в порівнянні зі здоровими пацієнтами, що можна певною мірою пояснити розвитком та тяжкістю інсулінорезистентності при ожирінні та ймовірно виснаженням його компенсаторних можливостей. 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 [57, 160]. Окрім того, за даними деяких авторів, апелін вважається більш точним діагностичним маркером для прогнозування розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки і позитивно корелює з окружністю талії і холестерином ліпопротеїдів низької щільності [108]. Ці протилежні дані можна пояснити диференціальною експресією апеліну в тканинах, проте безумовно дане питання потребує подальшого ретельного вивчення.

### **1.3. Кардіоренальні порушення та ранні маркери дисфункції нирок у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію**

При частій екстрасистолії не існує чітких критеріїв оцінки центральної гемодинаміки і глобальної скоротливості серця. Часта екстрасистолія розглядається як одна із причин розвитку та прогресування серцевої недостатності при ГХ [56]. Водночас аритмії серця значно ускладнюють перебіг серцевої недостатності та сприяють розвитку резистентності до традиційного лікування цих хворих [103].

При наявності аритмій симптоми серцевої недостатності можуть виникати навіть при відсутності органічного ураження міокарда. В свою чергу, аритмії спроможні “запускати” клінічну маніфестацію серцевої недостатності при наявності безсимптомної міокардіальної дисфункції [97]. Доведено, що при наявності аритмій суттєво зменшується контрактильний резерв міокарда, швидко прогресує серцева недостатність, і як наслідок – церебральна та коронарна недостатність. При цьому не виключається, що до розвитку дисфункції міокарда і аритмій серця призводять спільні патогенетичні механізми [29, 63, 115, 158].

Водночас, механізми розвитку/прогресування міокардіальної дисфункції при різних аритміях остаточно не з'ясовані. Більшість дослідників погоджуються з думкою, що тяжкість порушень гемодинаміки безпосередньо залежить від клінічного варіанта аритмії. Так, за даними О.В. Коркушко та співавт., у хворих з тахісистоличною формою ФП та частою ШЕ спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання, в порівнянні з хворими з нормосистоличним варіантом ФП і частою СВЕ [20]. Насамперед це характеризується більшою частотою реєстрації епізодів ішемії міокарда, суттєвим зниженням толерантності до фізичного навантаження, більш тяжкими порушеннями скоротливої функції ЛШ та центральної гемодинаміки.

Наявність частих екстрасистол може негативно впливати на стан центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки [76]. Проте ізольовані аритмічні епізоди, навіть у вигляді ШЕ високих градацій, не призводять до суттєвого погіршення клінічного стану пацієнтів. За даними О.В. Фоякіна та співавт., часта ШЕ розглядається в якості потенційних чинників розвитку церебрального гемодинамічного кризу та ішемічного інсульту [35].

Якщо механізми розвитку міокардіальної дисфункції у хворих із тахіаритміями вивчені досить детально, то у пацієнтів із екстрасистолією ці питання залишаються відкритими. Існує припущення, що основним моментом порушення гемодинаміки при екстрасистолії є феномен “потенціації” скорочень, який полягає в тому, що передчасні збудження міокарда підсилюють наступні скорочення та обумовлюють виражені коливання ударного об'єму і “дезорганізацію” гемодинаміки [60].

Привертає увагу те, що при частій екстрасистолії маркерами ранніх порушень системної гемодинаміки (ще до фіксації їх за допомогою методів ультразвукового дослідження), може виступати ниркова дисфункція – як ранній прояв кардіоренальних порушень. Проте слід врахувати той факт, що ниркова дисфункція при частій екстрасистолії у хворих із ГХ може бути пов'язана з високим рівнем АТ. Не викликає сумніву те, що розвиток ниркової дисфункції незалежно від її етіології негативно впливає на перебіг захворювання та сприяє

розвитку різних ускладнень (у тому числі фатальних) і аритмій. Згідно з даними дослідження MRFIT, зниження функції нирок зустрічається у третини пацієнтів з АГ на протязі 5 років [49]. В дослідженні LIFE серед пацієнтів з АГ високого СС ризику збільшення екскреції альбуміну асоціювалося з ремоделюванням та гіпертрофією ЛШ [112]. Згідно даних того ж дослідження, наявність альбумінурії у пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ збільшувало ризик розвитку кардіоваскулярних подій, а її зменшення під впливом медикаментозної терапії супроводжувалось покращенням прогнозу у пацієнтів.

Зв'язок між протеїнурією і розвитком ССУ, а також смерті пацієнтів з АГ виявлений і в дослідженні Segura J. зі співавторами (2004). Результати цього дослідження вказували, що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (до 15-59 мл /хв/1,73 м<sup>2</sup>) асоціювалося зі збільшенням загальної смертності і ССУ на 66 % і не мало прямого зв'язку з гіпертрофією ЛШ [135]. Також виявлена чітка залежність між розвитком СС подій, серцевою недостатністю і смертністю з однієї сторони і маркерами порушення ниркових функцій та нирковою недостатністю з іншої [36]. Go A.S. зі співавторами (2009) виявили прямий зв'язок між ШКФ і частотою розвитку СС ускладнень серед пацієнтів з низьким ризиком розвитку СС подій [63].

Відомо, що зниження ШКФ у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда мало несприятливе прогностичне значення. У людей, що мають СС захворювання навіть початкові, клінічно невиражені порушення функціонального стану нирок є незалежними факторами ризику розвитку СС ускладнень і смерті [133]. В сучасній літературі є дані про те, що зниження ШКФ негативно впливає на прогноз хворих з серцевою недостатністю. У пацієнтів з помірною і тяжкою АГ при відсутності адекватної терапії темпи зниження ШКФ можуть складати 10-12 мл/хв/рік. Відносний ризик розвитку термінальної стадії ниркової недостатності у пацієнтів з АГ в 20 разів вище, ніж у пацієнтів з нормальними значеннями АТ [37, 135].

Мета-аналіз 21 дослідження (близько двох мільйонів обстежених), в яких вивчали співвідношення альбуміну до креатиніну чи рівень протеїнурії показав, що ШКФ менше 60 мл /хв/1,73 м<sup>2</sup> і співвідношення альбумін/креатинін від 1,1

мг/ммоль (10 мг/г) є незалежними предикторами ризику смерті в загальній популяції, а також точними критеріями оцінки ризику смерті і виявлення стадії хронічної хвороби нирок [39].

Не дивлячись на значну кількість робіт, присвячених вивченню функції нирок та зв'язку кардіальної і ниркової патології, велика кількість питань стосовно цієї проблеми залишається не вивченою. На сьогодні достеменно невідомо, як впливають різні форми порушень серцевого ритму, в тому числі екстрасистолії, на стан функції серця і нирок у хворих на ГХ. Проте існують дані, що фактори ризику (ожиріння, АГ, метаболічний синдром, СС захворювання, ЦД 2-го типу), а також механізми (запалення, оксидативний стрес, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) розвитку ФП і дисфункції нирок співпадають [155]. Існує велика кількість досліджень, які направлені на вивчення взаємозв'язку між ФП та функціональним станом нирок. Дослідження Niigata preventive medicine study (2009) показало, що наявність дисфункції нирок в загальній популяції пов'язане з більшою вірогідністю розвитку ФП, а наявність ФП, навпаки, з більшою вірогідністю зниження ШКФ менше 60 мл/ хв/ 1,73 м<sup>2</sup> і розвитком протеїнурії [52, 155]. У іншому популяційному дослідженні також було показано, що розповсюдженість ФП збільшується по мірі зниження ШКФ [45, 73].

Відоме дослідження Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) вказує на те, що у пацієнтів з ШКФ в інтервалах: 60-89, 30-59 і 15-29 мл/ хв/1,73 м<sup>2</sup> співвідношення ризику ФП складає: 1,3; 1,6 та 3,2 відповідно порівняно з особами з нормальною ШКФ (протягом 10-ти річного періоду спостереження) [39]. Великомасштабне японське дослідження, яке включало в себе близько 235 тисяч осіб показало, що наявність у хворого хронічної хвороби нирок поєднується зі збільшенням ризику виникнення СЕ і ФП, а з іншої сторони – наявність ФП є фактором ризику і прогресування хронічної хвороби нирок навіть до стадії термінальної ниркової недостатності [155].

Важливо пам'ятати, що не тільки ниркова дисфункція є предиктором виникнення аритмій, а й наявність аритмій (насамперед, ФП) асоціюється з



збільшенням вірогідності подальшого зниження ШКФ та наростання альбумінурії за рахунок погіршення системної і внутрішньониркової гемодинаміки [45].

Між серцем і нирками існують складні гемодинамічні та нейроендокринні зв'язки, що об'єднують їх у єдину функціональну систему. Вона забезпечує підтримку адекватного артеріального тиску (АТ), об'єму циркулюючої крові та електролітного балансу [22, 31, 36]. Взаємозв'язок функції нирок і ССС носять багатогранний характер і будуються по типу зворотного зв'язку. У цьому контексті, нирка може виступати і як орган-мішень, і брати активну участь в формуванні системних метаболічних і судинних патологічних процесів. Порушення функціонування будь-якої ланки призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і симпатичної гіперактивації, розвитку ендотеліальної дисфункції і хронічного системного запалення. Таким чином, замикається складне патогенетичне коло, призводячи до прогресування дисфункції серця та нирок, ремоделювання міокарда і судинної стінки, зростання захворюваності та смертності. Тому не дивно, що за умови гострої або хронічної дисфункції одного з цих органів виникає гостра чи хронічна дисфункція іншого. Цей патофізіологічний стан в сучасній медицині отримав назву кардіоренального континууму [21, 36].

Оскільки кардіоренальний синдром є неоднозначним поняттям, у 2010 році група дослідників Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) опублікувала погоджувальний документ «Cardiorenal Syndromes», виділивши в ньому 5 основних типів відповідно до характеру та первинності ураження серця або нирок:

- тип 1 (гострий кардіоренальний) – гостре погіршення функції серця обумовлює розвиток гострої ниркової недостатності;
- тип 2 (хронічний кардіоренальний) – хронічна патологія СС системи спричиняє розвиток і прогресування хронічної ниркової недостатності;
- тип 3 (гострий ренокардіальний) – гостре порушення функції нирок обумовлює гостре ураження СС системи;

- тип 4 (хронічний ренокардіальний) – хронічна ниркова дисфункція (хронічна хвороба нирок) призводить до погіршення функції серця, гіпертрофії міокарда і/або підвищення ризику СС катастроф;

- тип 5 (вторинний) – погіршення функції нирок і СС системи відбувається паралельно та має однакову причину розвитку [36, 127].

Відповідно до цього положення, для пацієнтів з АГ характерним є кардіоренальний синдром 2-го типу. Адже доведено, що із гемодинамічних механізмів пошкодження нирки при АГ важливими є ішемія (з розвитком гломерулярної гіпоперфузії), гломерулосклероз і тубулоінтерстиціальний фіброз. Ішемія обумовлена ремоделюванням мікросудинного русла нирки, що викликане підвищеним системним АТ. В нормі підвищення тонузу приносячої артеріоли у відповідь на ріст системного АТ захищає клубочок від ушкодження, забезпечуючи стабільність внутрішньоклубочкового тиску та мікроциркуляції. При АГ порушена ауторегуляція тонузу приносячої артеріоли. Її дилатація приводить до підвищення внутрішньоклубочкового тиску, і, відповідно до порушення внутрішньоклубочкової гемодинаміки і пошкодження мембрани. Це запускає каскад патологічних змін, що призводять до розвитку гломерулосклерозу. Збільшення внутрішньоклубочкового тиску і ниркового кровотоку запускає інші механізми: дисфункцію ендотелію, експресію цитокінів та інших медіаторів запалення і факторів росту, що стимулюють продукцію мезангіального матриксу і сприяють структурним порушенням [126].

Для оцінки функції нирок у клінічній практиці частіше за все використовується визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), однак її зниження відбувається лише при суттєвому зменшенні кількості нефронів, які функціонують, тому вона не може слугувати раннім маркером ураження нирок, що стало передумовою пошуку більш чутливих методів діагностики [97].

Доведено, що ранньою ознакою ураження клубочкового апарату нирок є мікроальбумінурія (МАУ), яка свідчить про порушення мембран клубочків, є відображенням загальної ендотеліальної дисфункції і являється предиктором кардіоваскулярних катастроф у хворих з серцево-судинною патологією. У хворих

на АГ з МАУ ШКФ знижується значно швидше, ніж у пацієнтів з відсутністю екскреції альбуміну з сечею, а ризик розвитку ниркової недостатності значно вищий. Наявність МАУ збільшує частоту ССЗ втричі, а серцево-судинну смертність в 2,5 рази [42, 138]. Саме тому, на сьогоднішній день МАУ відноситься до “класичних” або “Фремінгемських” факторів ризику, таких як куріння, дисліпідемія та АГ [22, 40, 97].

МАУ або коректніше казати “помірно підвищена альбумінурія” виявляється у 10-30 % хворих на АГ. Поява МАУ є ранньою ознакою ураження нирок і може бути асоційована з гіпертрофією лівого шлуночка та його діастолічною дисфункцією, що свідчить про деякий паралелізм ураження органів-мішеней при АГ. Є дані про взаємозв'язок МАУ з дисліпідемією, інсулінорезистентністю, підвищенням вмісту в крові маркерів запалення і іншими факторами ризику [21, 37, 97]. Велика кількість досліджень дали однозначні результати, тим самим підтвердив, що МАУ є незалежним маркером кардіоваскулярного ризику, а також маркером загальної смертності в популяції і у хворих з АГ. У хворих з ССЗ (інфарктом міокарда, інсультом, аневризмою черевного відділу аорти) МАУ асоціюється з гіршим прогнозом і більш високим ризиком розвитку ускладнень і смертності [40, 146].

У якості раннього і найбільш інформативного маркеру ниркової дисфункції сьогодні активно вивчається цистатин С (ЦисС). В багатьох дослідженнях був виявлений зв'язок між підвищенням сироваткового рівня ЦисС або величин ШКФ, розрахованої на його основі, і частотою кардіоваскулярних подій [53, 74, 79, 121, 144, 167].

ЦисС вільно фільтрується через клубочкову мембрану, в зв'язку з низькою молекулярною масою. Через це рівень цього показника є стабільним в системній циркуляції. Доведено, що ЦисС є більш чутливим маркером зниження ШКФ, ніж креатинін, тому що на його рівень не впливають такі фактори, як вік, стать, м'язова маса, особливості харчування, фізична активність, раса. При цьому він слугує ефективним предиктором для раннього виявлення ниркової недостатності навіть при нормальному рівні креатиніну [2, 53, 126]. Саме ці властивості дозволяють

розглядати ЦисС як показник, що відображає функцію нирок у різних категорій хворих. Особливого діагностичного значення ЦисС набуває в педіатрії, у хворих на цукровий діабет, пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Цистатин С – ендогенний індикатор швидкості клубочкової фільтрації, який має дуже цікаві особливості. ЦисС – основний пептид, який складається з 122 амінокислотних залишків з молекулярною масою близько 13 кДа. Він є важливим екстрацелюлярним інгібітором цистеїнових протеаз, які належать до другого типу суперсімейства цистатинів. Два інших представника подібних інгібіторів, що були виявлені у ссавців, отримали назву цистатинів А і В [16, 28].

Активна та зріла форма ЦисС у людини носить назву ЦисС-мономер і складається з одного неглікозильованого поліпептидного ланцюга, окремі ланки якого з'єднані між собою дисульфідними місточками. ЦисС-мономер присутній практично у всіх рідинах організму, але найбільша його кількість виявляється в цереброспінальній рідині, молоці та спермі. Цікаво те, що концентрація ЦисС в спинномозковій рідині приблизно в 5,5 разів вища, ніж в сироватці крові. Також рівень цього пептиду можна визначити в сечі та слині [16].

ЦисС нерідко відноситься до маркерів запалення та продукується практично усіма клітинами організму, що містять ядро. Постійність продукції ЦисС, як і інших подібних йому інгібіторів, захищає організм від неконтрольованої активації протеолізу. Продукція ЦисС вважається практично незалежною від таких факторів як вік, стать, м'язова маса, пухлинний ріст і ступінь гідратації організму [53, 74]. Вважається, що елімінація ЦисС на 99 % відбувається нирками. ЦисС вільно фільтрується в гломерулярних капілярах, і оскільки його молекула не піддається ні канальцевій реабсорбції, ні секреції, його можна рахувати практично ідеальним маркером ШКФ. Концентрація ЦисС в сироватці крові повинна бути зворотно зв'язаною з величиною ШКФ, адже при потрапленні в тубулярний простір під час реабсорбції ЦисС практично повністю метаболізується в проксимальному звивистому каналці [2, 59].

Аналіз результатів дослідження NHANES III показав, що ЦисС асоціюється з загальною смертністю у чоловіків, які належать до середньовисоких груп

коронарного ризику і рівнем кардіоваскулярної летальності у жінок з групи низького ризику [157]. Дослідження MESA і CHS, в яких прийняло участь близько 12 000 осіб, показали, що оцінка ШКФ тільки на основі ЦисС виявилась більш надійним критерієм прогнозу кардіоваскулярної летальності, ніж визначення цього параметру на основі креатиніну чи комбінованого застосування ЦисС і креатиніну сироватки крові [117, 121].

Результати дослідження AtheroGene, в якому прийняло участь близько 1900 осіб з ішемічною хворобою серця і рівнем ШКФ  $\leq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, показали, що ЦисС є надійним предиктором прогнозу кардіоваскулярної смерті, незалежно від класичних і неklasичних факторів коронарного ризику. При цьому креатинін сироватки крові не має залежності з наслідками ішемічної хвороби серця [82].

При хронічній хворобі нирок 3 та 4 стадій недіабетичної етіології, ЦисС також проявив себе предиктором кардіоваскулярної летальності. Цікавим є факт, що його прогностичне значення виявилось навіть дещо вищим, ніж ШКФ, яка була виявлена по кліренсу йоталамату [139].

Підвищення концентрації ЦисС приблизно з однаковою надійністю передбачає небажані клінічні наслідки у пацієнтів з наявністю або відсутністю мікроальбумінурії, що дозволяє думати про наявність інших механізмів, а не тільки наростання екскреції альбуміну з сечею. Величезного значення ЦисС набуває і у пацієнтів на цукровий діабет, адже він допомагає виявити ниркову дисфункцію раніше, ніж усі доступні в клінічній практиці методи оцінки цього стану (навіть раніше за мікроальбумінурію) [78]. Важливою особливістю ЦисС є те, що він здатен чутливо реагувати на швидкі транзиторні зміни ШКФ, які особливо характерні для цукрового діабету 1 типу. Також цей показник дозволяє прогнозувати появу артеріальної гіпертензії у хворих цукровим діабетом і, в якійсь мірі, оцінювати прогресію коронарного атеросклерозу у таких пацієнтів [16, 48].

Існує ряд досліджень, в яких доведений тісний зв'язок між рівнем сироваткового ЦисС і розвитком серцевої недостатності. ЦисС виявився точнішим показником ймовірності виникнення серцевої недостатності, ніж креатинін, особливо у обстежених з нормальною функцією нирок. Тому ЦисС може слугувати

незалежним предиктором серцевої недостатності у осіб без хронічної хвороби нирок, тоді як ШКФ розрахована за формулою MDRD такими прогностичними можливостями не володіє [28]. Результати дослідження Physicians' Health Study показали, що підвищений рівень ЦисС асоціюється зі збільшенням ризику розвитку серцевої недостатності, але цей взаємозв'язок чітко простежується лише у осіб з артеріальною гіпертензією [55].

У хворих на інфаркт міокарда в гострій стадії концентрація ЦисС в плазмі крові виявилася значно вищою, ніж у пацієнтів зі стабільною чи нестабільною формами стенокардії. Окрім цього, при подальшому спостереженні протягом 6 місяців після перенесеного інфаркту, розвиток ССУ був асоційований з більш високими рівнями ЦисС в плазмі крові [79, 145].

Деякі дослідники спостерігали пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегменту ST протягом року і виявили, що високі рівні ЦисС корелюють з більшою частотою виникнення кардіоваскулярної смерті, нефатального інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії. При цьому, ШКФ або креатинін не є незалежними предикторами негативних кардіоваскулярних подій у даної категорії хворих. У хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST, підвищений рівень ЦисС може передбачити більшу вірогідність подальших госпіталізацій з приводу застійної серцевої недостатності. У цієї ж категорії хворих ЦисС виявився також предиктором розвитку дисфункції лівого шлуночка протягом 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда. Окрім того, ЦисС також є значимим предиктором розвитку коронарних подій в майбутньому навіть у пацієнтів без наявності СС захворювань [79, 163].

Роль ЦисС в передбаченні розвитку інсульту суперечлива і потребує подальших досліджень. Проте існують дані масштабного метааналізу, що включають в себе більше 22 000 випадків, в яких високий рівень ЦисС однозначно є надіним і незалежним маркером розвитку інсульту [91]. Крупне китайське дослідження, що включало 3348 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, показало, що низький рівень ШКФ, розрахованої за ЦисС, в поєднанні з рівнем ХС

ЛПНЩ  $\geq 4,14$  ммоль/л є предиктором виникнення неблагоприємних наслідків протягом року у даної категорії пацієнтів [167].

Більш високі рівні ЦисС асоціюються з наявністю артеріальної гіпертензії у дорослих осіб без клінічних проявів хронічної хвороби нирок, що знайшло підтвердження в великому американському популяційному дослідженні. Проте така залежність спостерігалась лише у жінок [137]. У хворих на гіпертонічну хворобу, сироватковий рівень ЦисС корелював з альбумінурією, індексом маси міокарду лівого шлуночка, товщиною інтими загальної сонної артерії та величиною середнього систолічного АТ (що був виміряний за допомогою добового моніторування) [139].

Окрім цього, у гіпертоніків, що мають ішемічну хворобу серця, ЦисС асоціюється з тяжкістю пошкодження коронарних артерій, рівнем гомоцистеїну в плазмі крові та традиційними факторами ризику. Також було виявлено, що ЦисС слугує не лише маркером ниркової дисфункції, а й маркером хронічного запалення у хворих на гіпертонічну хворобу [128].

Згідно з даними добового моніторування АТ також виявилось, що рівень ЦисС тісно корелює з величинами систолічного, діастолічного та пульсового АТ і рівнем альбумінурії. Ці дані також свідчать про те, що навіть на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби ЦисС або ШКФ, що розрахована на його основі є кращими предикторами появи мікроальбумінурії, ніж кліренс креатиніну чи ШКФ, розрахована за рівнем креатиніну [106].

Важливим є факт, що у хворих на гіпертонічну хворобу концентрація сироваткового ЦисС виявилась прямо зв'язаною з вираженістю гіпертрофії міокарда. При цьому, достовірної залежності між креатиніном і ШКФ, розрахованої на його основі і характеристиками ремоделювання міокарда виявлено не було. Також при первинній артеріальній гіпертензії виявлена чітка асоціація ЦисС з індексом ниркового судинного опору [16, 28].

**Резюме.** На сьогоднішній день доведено, що в основі аритмогенезу, в тому числі і розвитку екстрасистолій, при АГ розглядають гіпертрофію міокарда та

структурне ремоделювання ЛШ з розвитком інтерстиціального та інтрамурального фіброзу. Останні обумовлюють виникнення структурної гетерогенності міокарда і призводить до його електричної нестабільності. Також, у якості чинників, які сприяють розвитку СВЕ та ШЕ при АГ розглядають відносну коронарну недостатність, дисфункцію та ішемію міокарда, нейрогормональний дисбаланс (симпатоадреналова активація та збільшення кількості ангіотензину), дисфункцію ендотелію, електролітні порушення, вживання діуретиків, алкоголю. Проте на сьогодні не існує інтегрального маркера, який би врахував співвідношення між станом біоелектричної активності серця та структурними змінами міокарда. Також не виділені чіткі критерії для прогнозування розвитку екстрасистолій у хворих на АГ.

Гіпертензія рідко виникає ізольовано і часто утворює асоціації з іншими багаточисельними факторами серцево-судинного ризику. Все більше дослідників говорять про те, що збільшення вмісту сечової кислоти в сироватці крові (навіть при нижчих рівнях, ніж ті, які зазвичай асоціюються з подагрою) є незалежним фактором ризику ССЗ, як у загальній популяції, так і у пацієнтів з АГ. Зв'язку між наявністю надлишку жирової тканини, ожирінням та ССЗ останнім часом приділяється багато уваги. Ожиріння часто поєднується з такими захворюваннями та станами, як АГ, ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, інфаркти, інсульт, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки та інші. Саме тому виникає потреба у вивченні “нових” метаболічних чинників ССУ, одним з яких є апелін-13. Вважається, що апелін-13 має кардіопротекторні властивості та здатний впливати на розвиток захворювань, що пов'язані з ожирінням.

Згідно даних сучасної літератури, між серцем і нирками існують різноманітні гемодинамічні та метаболічні зв'язки, що об'єднують їх у єдину функціональну систему. Вона забезпечує підтримку адекватного АТ, об'єму циркулюючої крові та електролітного балансу. До основних факторів ризику ураження нирок у пацієнтів з АГ відносять значне підвищення АТ (особливо систолічного), похилий вік, куріння, порушення толерантності до глюкози, наявність протеїнурії, негроїдну расу. Загальноприйнятими показниками, які характеризують функцію нирок, є



ШКФ та кліренс креатиніну. Проте, ШКФ не може слугувати раннім маркером ураження нирок, так як її зниження відбувається лише при зменшенні кількості функціонуючих нефронів, що спонукає до пошуку більш чутливих біохімічних показників діагностики ниркової функції, таких як МАУ, цистатин С. МАУ являється найбільш ранньою ознакою ураження клубочкового апарату нирок, є незалежним маркером кардіоваскулярного ризику, а також маркером загальної смертності в популяції і у хворих АГ. У хворих з ССЗ наявність МАУ асоціюється з гіршим прогнозом і більш високим ризиком ускладнень і смерті. А цистатин С слугує ефективним маркером для раннього виявлення ниркової недостатності навіть при нормальному рівні креатиніну, тому що на нього не впливають такі фактори, як вік, стать, м'язова маса, особливості харчування, фізична активність та раса.

Проте велика кількість питань стосовно цієї проблеми залишається невивченою. Насамперед, на сьогодні достеменно невідомо, як впливають різні види екстрасистолій на стан функції серця та нирок у хворих на ГХ та які зміни в організмі призводять до виникнення порушень серцевого ритму (зокрема екстрасистолій), що спонукає до проведення подальших досліджень в цьому напрямку.

Матеріали розділу висвітлені в оглядовій статті:

[86] Kuzminova NV, Ivankova AV, Ivanov VP, Lozinsky SE. Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology. *Likas'ka sprava*. 2018; 7-8: 17-23.

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

У проведені дослідження включено 124 пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії та частою симптомною екстрасистолією віком від 27 до 75 (в середньому  $58,2 \pm 0,9$ ) років, які склали основний клінічний масив дослідження. Крім того нами обстежено 32 пацієнти із ГХ II стадії без будь-яких порушень серцевого ритму (виключались методом холтерівського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ)) віком від 32 до 72 (в середньому  $55,9 \pm 1,7$ ) років, які склали групу порівняння по відношенню до основного клінічного масиву. Серед обстежених основного масиву 50 (40,4 %) пацієнтів були чоловічої і 74 (59,6 %) – жіночої статі, співвідношення чоловіків до жінок склало 1:1,5. У свою чергу серед пацієнтів групи порівняння реєстрували 15 (46,9 %) чоловіків і 17 (53,1 %) жінок із співвідношенням чоловіків до жінок – 1:1,1. Також ми обстежили 30 осіб без серцево-судинної та ниркової патології, серед яких було 16 (53,3 %) чоловіків та 14 (46,7 %) жінок, середній вік  $53,1 \pm 0,3$  років, які увійшли до групи контролю. Статистичний аналіз між основною групою, групою порівняння та групою контролю свідчив про відсутність достовірних розбіжностей ( $p > 0,05$ ) між величинами середнього віку пацієнтів і відсотком чоловіків та жінок, що свідчило про вікову і статеву однорідність обстеженого контингенту пацієнтів.

Усі обстежені хворі проходили обстеження і лікування в амбулаторно-діагностичному відділенні, кардіологічному відділенні для хворих з порушеннями ритму КНП “ВРЦСП” упродовж 2016-2019 років, а також у кардіологічному відділенні з ліжками реабілітації кардіологічних хворих КНП “ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР” протягом 2018-2020 років.

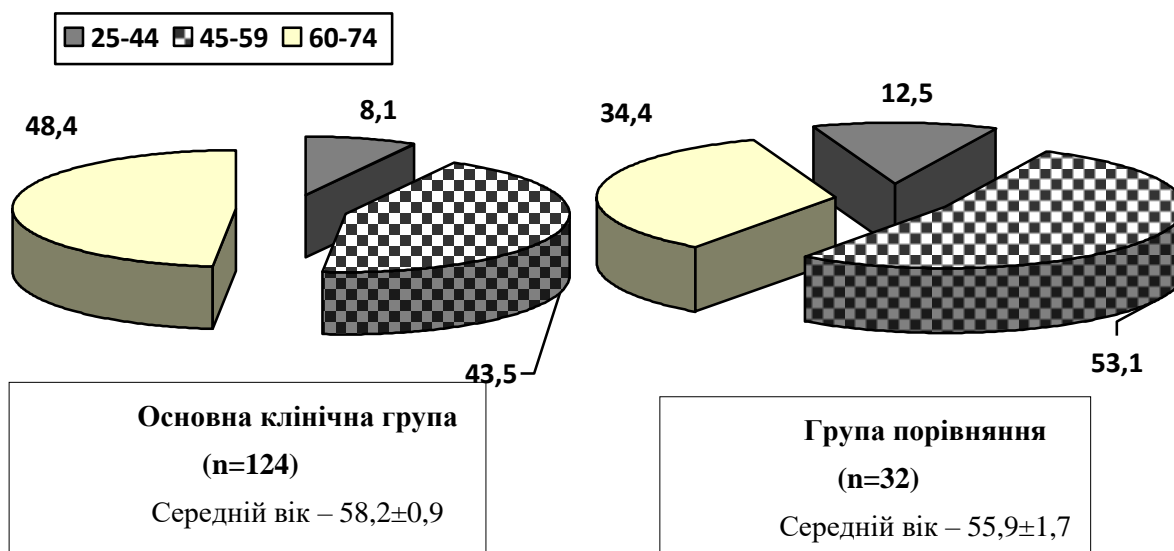
*Покази до включення хворих у дослідження:*

1) вік від 25 до 75 років; 2) ГХ II стадії згідно уніфікованого клінічного протоколу та чинного наказу МОЗ України № 564 від 13.06.2016; 3) верифікована за даними ХМ ЕКГ часта ( $> 30$  екстрасистол за 1 год дослідження) симптомна екстрасистоля і 4) відсутність ефективного антиаритмічного лікування на момент включення пацієнтів у дослідження.

*Критерії не включення хворих у дослідження:*

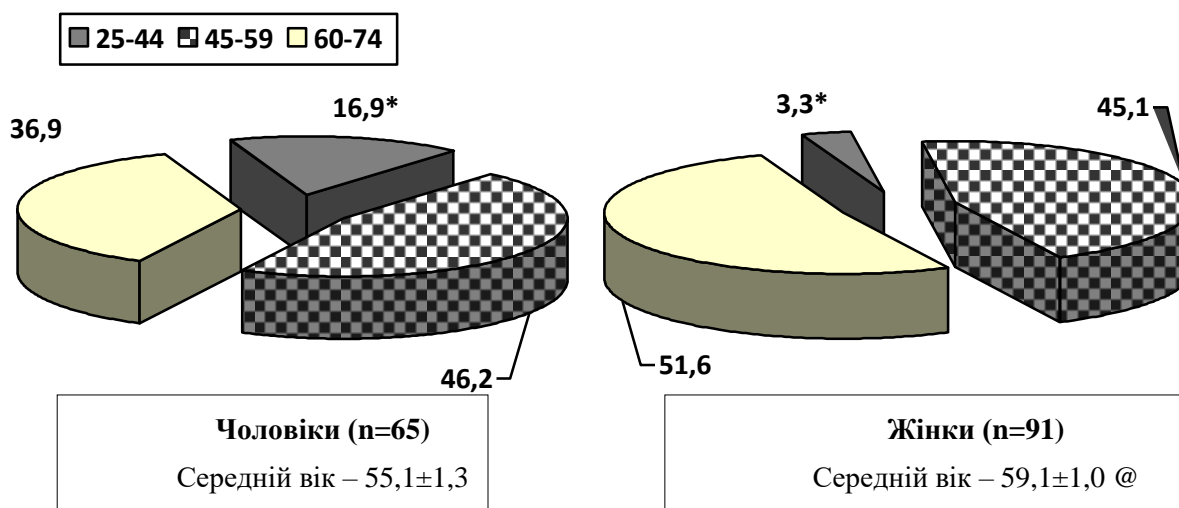
1) вік молодший 25 і старший 75 років; 2) ГХ I або III стадій та симптоматичні артеріальні гіпертензії; 3) супутня ішемічна хвороба серця, яку виключали згідно до рекомендацій Української Асоціації кардіологів (2013) за фактом відсутності в анамнезі інфаркту міокарда і типових нападів стенокардії в поєднанні з негативними результатами інструментального обстеження (проба з фізичним навантаженням); 4) серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA та наявність систолічної дисфункції міокарда (величина фракції викиду лівого шлуночка за даними ехокардіоскопії  $< 40$  %); 5) наявність стійких нападів ( $> 20$  с) та постійної форми фібриляції передсердь і пароксизмальних тахікардій в анамнезі; 6) цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, клінічно значимі супутні захворювання внутрішніх органів з порушенням їх функції; 7) зловживання алкоголем, вживання наркотичних речовин; 8) тяжкі неврологічні та психічні розлади; 9) відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Згідно вікового розподілу за ВООЗ (2015), пацієнти, які були включені у дослідження розподілені на 3 вікові групи (рис. 2.1.1): молодого віку (25-44 років) – 17 (10,9 %), середнього (45-59 років) – 71 (45,5 %) і похилого (60-75 років) – 68 (43,6 %) пацієнтів відповідно. Слід зазначити, що основну масу обстежених склали пацієнти середнього і похилого віку.



**Рис. 2.1.1. Розподіл (у %) за віковими градаціями в основній клінічній групі і групі порівняння**

Гендерний аналіз (рис. 2.1.2) показав, що жінки були достовірно старшими за чоловіків (59,1 проти 55,1 років,  $p=0,01$ ) і серед них значно рідше реєстрували пацієнтів молодого віку (3,3 % проти 16,9 %,  $p=0,003$ ).



**Рис. 2.1.2. Розподіл (у %) за віковими градаціями серед чоловіків і жінок**

**Примітки:**

1. Знаком “\*” позначена достовірність різниці відсотків у групах серед пацієнтів молодого віку за критерієм  $\chi^2$  ( $p=0,003$ );
2. Знаком “@” позначена достовірність різниці середніх величин віку пацієнтів у групах за T-test for independent samples by groups ( $p=0,01$ )

**Клінічні показники у хворих на ГХ в основній клінічній групі і групі порівняння**

<b>Клінічні показники</b>	<b>Група порівняння (n=32)</b>	<b>Основна клінічна група (n=124)</b>	<b>P</b>
Середня тривалість ГХ (роки)	7,75±1,16	10,88±0,55	<b>0,01</b>
Тривалість ГХ до 5 років	13 (40,6 %)	26 (21,0 %)	<b>0,02</b>
Тривалість ГХ 5-10 років	10 (31,3 %)	42 (33,9 %)	0,78
Тривалість ГХ > 10 років	9 (28,1 %)	56 (45,2 %)	0,08
<i>Ступінь АГ за ESC (2018)</i>			
АГ I ступеня	7 (21,9 %)	19 (15,3 %)	0,38
АГ II ступеня	16 (50,0 %)	65 (52,4 %)	0,81
АГ III ступеня	9 (28,1 %)	40 (32,3 %)	0,65
<i>Основні чинники ризику за ESC (2013, 2018)</i>			
Вік (у чоловіків > 55 і у жінок > 65 років)	14 (43,8 %)	71 (57,3 %)	0,17
ПАТ > 60 мм рт. ст.	10 (31,3 %)	58 (46,8 %)	0,11
Паління	11 (34,4 %)	47 (37,9 %)	0,71
Дисліпідемія (ЗХС > 5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л або ТГ > 1,7 ммоль/л)	27 (84,4 %)	110 (88,7 %)	0,50
Глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л	4 (12,5 %)	37 (29,8 %)	<b>0,04</b>
Об'єм талії (у чоловіків > 94 і у жінок > 80 см)	19 (59,4 %)	92 (74,2 %)	0,09
Обтяжена серцево-судинна спадковість	17 (53,1 %)	91 (73,4 %)	<b>0,03</b>
Наявність АБ в басейні СА	8 (25,0 %)	29 (23,4 %)	0,84
ТІМ > 0,9 мм	17 (53,1 %)	64 (51,6 %)	0,87
<i>Сумарний ризик серцево-судинних ускладнень за ESC (2018)</i>			
Високий ССР	13 (40,6 %)	41 (33,1 %)	0,42
Дуже високий ССР	19 (59,4 %)	83 (66,9 %)	0,42

**Примітки:**

1. ГХ – гіпертонічна хвороба; АГ – артеріальна гіпертензія; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – тригліцериди; ТІМ – товщина комплексу

інтима-медіа; АБ – атеросклеротичні бляшки; СА – сонні артерії; ССР – серцево-судинний ризик;

2. Міжгрупова достовірність різниці середніх величин розрахована за T-test for independent samples by groups, відсотків – за критерієм  $\chi^2$

У таблиці 2.1.1 відображена клінічна характеристика ГХ в різних групах хворих. Наведені дані показують, що середня тривалість гіпертензивного анамнезу була достовірно вищою в основній клінічній групі порівняно з групою порівняння (10,88 проти 7,75 років,  $p=0,01$ ). Крім того в основній клінічній групі визначали значно нижчу частоту реєстрації випадків з тривалістю гіпертензивного анамнезу до 5 років (21,0 % проти 40,6 %,  $p=0,02$ ).

Згідно з рекомендаціями ESC (2018), в залежності від рівня артеріального тиску (АТ), у переважної більшості випадків діагностували АГ II і III ступеня: у 50,0 % і 52,4 % пацієнтів визначали АГ II і у 28,1 % і 32,3 % – АГ III ступеня відповідно. АГ I ступеню була діагностована в 21,9 % пацієнтів групи порівняння і 15,3 % основної клінічної групи відповідно.

Певний практичний і академічний інтерес викликає вивчення чинників ризику різних серцево-судинних ускладнень. З цього приводу нами проведений аналіз загальновідомих чинників ризику в обстежених групах хворих (табл. 2.1.1). Звертало увагу, що принципові відмінності між групами були знайдені при аналізі порушень толерантності до глюкози і обтяженої серцево-судинної спадковості. Так, рівень глюкози натще в межах 5,6-6,9 ммоль/л і випадки обтяженої серцево-судинної спадковості достовірно частіше реєстрували в пацієнтів основної клінічної групи (29,8 % проти 12,5 %,  $p=0,04$  і 73,4 % проти 53,1 %,  $p=0,03$  відповідно). Крім того, в цій групі була визначена чітка тенденція до зростання випадків зі збільшенням об'єму талії (74,2 % проти 59,4 %,  $p=0,09$ ) порівняно з групою порівняння, що свідчило про наявність абдомінального типу розподілу жирової тканини у хворих на ГХ II стадії з частою екстрасистолією.

Певний інтерес представив той факт, що в переважної більшості обстежених (у 84,4 % і 88,7 % відповідно) діагностувалась дисліпідемія (при умові якщо загальний холестерин  $> 5$  ммоль/л або холестерин ліпопротеїнів низької щільності

> 3 ммоль/л або тригліцериди > 1,7 ммоль/л), у половини (53,1 % і 51,6 % відповідно) пацієнтів – структурне ремоделювання сонних артерій (ТІМ > 0,9 мм) і у 25,0 % і 23,4 % хворих відповідно – гемодинамічно не значимі атеросклеротичні бляшки (від 15 до 30 % по відношенню до діаметру судини) в басейні сонних артерій.

Таким чином, проведений аналіз свідчив, що в пацієнтів з ГХ і супутньою частою екстрасистолією порівняно з хворими з ГХ без порушень серцевого ритму виявляється достовірно триваліший гіпертензивний анамнез, значно частіше реєструються випадки з обтяженою СС спадковістю і порушеннями вуглеводного обміну в вигляді зниження толерантності до глюкози, а також чітка тенденція до зростання випадків абдомінального розподілу жирової тканини, яке визначається за об'ємом талії. Не можна виключити того факту, що саме виявлені особливості можуть виступати в якості певних предикторів виникнення частої екстрасистолії в пацієнтів з ГХ.

Ураховуючи сучасні принципи стратифікації ризику для оцінки прогнозу в хворих з ГХ нами був проаналізований сумарний ризик серцево-судинних ускладнень в обстежених групах. Спостерігалось, що серед обстежених нами пацієнтів реєстрували лише високий і дуже високий ризик (10-річна вірогідність розвитку серцево-судинних ускладнень 20-30 %): у 40,9 % і 33,1 % пацієнтів – високий та в 59,4 % і 66,9 % – дуже високий ризик відповідно. Отже, слід було констатувати той факт, що в дослідження увійшла доволі проблемна категорія пацієнтів із ГХ, яка складає найбільші труднощі для практичної охорони здоров'я.

Ураховуючи досить високу частоту абдомінального типу розподілу жирової тканини (визначеного за об'ємом талії) і збільшення величини ІМТ серед включених у дослідження пацієнтів, ми провели більш детальний аналіз за розрахунком величини ІМТ та типом розподілу жирової тканини (табл. 2.1.2). Так, було виявлено, що в загальній когорті хворих (n=156) величина ІМТ коливалась від 20,0 до 46,0 кг/м<sup>2</sup> і в середньому склала 31,40±0,43 кг/м<sup>2</sup>. У цілому лише 16 (10,3 %) пацієнтів мали нормальну і 53 (34,0 %) – надлишкову масу, в той час, як у 87 (55,8 %) хворих був діагностований абдомінальний тип ожиріння (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>). Серед хворих з

діагностованим абдомінальним ожирінням в 46 (52,9 %) пацієнтів зареєстровано ожиріння I (ІМТ – 30-35 кг/м<sup>2</sup>), в 31 (35,6 %) – II (ІМТ – 35-40 кг/м<sup>2</sup>) і в 10 (11,5 %) – III ступеню (ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) відповідно.

В групі хворих з частою екстрасистолією нормальна маса тіла (ІМТ – 18,5-25 кг/м<sup>2</sup>) зустрічається достовірно рідше, ніж у групі порівняння (6,5 % проти 25,0 %, p=0,002). Крім того, в групі пацієнтів основного клінічного масиву спостерігається достовірно вища частота реєстрації абдомінального ожиріння (60,5 % проти 37,5 %, p=0,02), що може свідчити про певний зв'язок між наявністю метаболічних порушень та розвитком екстрасистолическої аритмії у хворих на гіпертонічну хворобу.

Таблиця 2.1.2

**Показники об'єму талії та маси тіла пацієнтів у основній клінічній групі і групі порівняння**

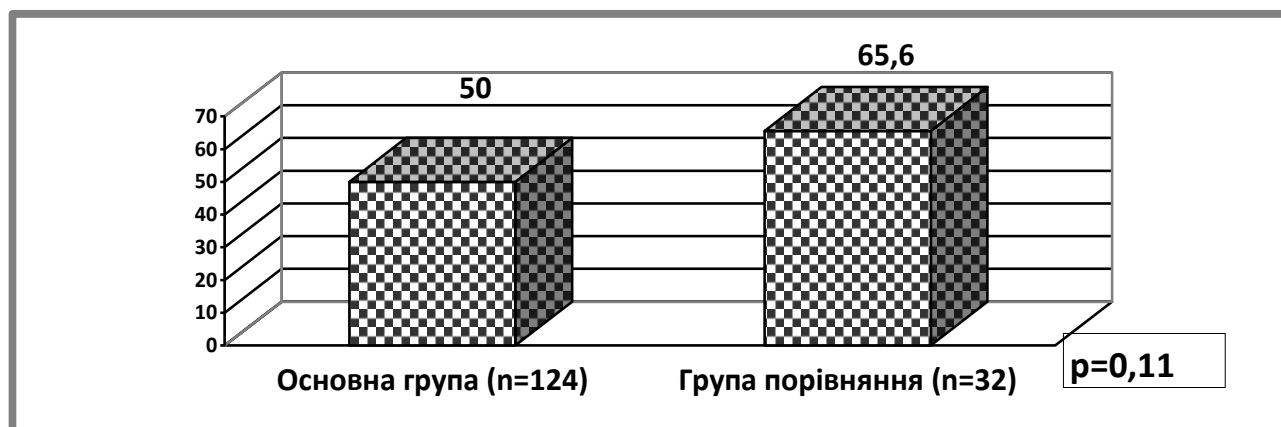
Показники об'єму талії та маси тіла	Група порівняння (n=32)	Основна клінічна група (n=124)	P
Об'єм талії (у чоловіків > 94 і у жінок > 80 см)	19 (59,4 %)	92 (74,2 %)	0,09
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,21±0,93	31,93±0,42	<b>0,046</b>
Нормальна маса тіла (ІМТ – 18,5-25 кг/м <sup>2</sup> )	8 (25,0 %)	8 (6,5 %)	<b>0,002</b>
Надлишкова маса тіла (ІМТ – 25-30 кг/м <sup>2</sup> )	12 (37,5 %)	41 (33,1 %)	0,64
Абдомінальне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	12 (37,5 %)	75 (60,5 %)	<b>0,02</b>
Ожиріння I ступеня (ІМТ – 30-35 кг/м <sup>2</sup> )	8 (25,0 %)	38 (30,6 %)	0,53
Ожиріння II ступеня (ІМТ – 35-40 кг/м <sup>2</sup> )	3 (9,4 %)	28 (22,6 %)	0,10
Ожиріння III ступеня (ІМТ > 40 кг/м <sup>2</sup> )	1 (3,1 %)	9 (7,3 %)	0,39

**Примітки:**

1. ІМТ – індекс маси тіла;
2. Міжгрупова достовірність різниці середніх величин розрахована за T-test for independent samples by groups, відсотків – за критерієм  $\chi^2$



Аналіз характеру перебігу ГХ, який оцінювали на момент включення хворих у дослідження за рівнем цільового АТ свідчив, що в 96 (59,6 %) обстежених перебіг ГХ носив *неконтрольований характер* (рівень цільового АТ був вищим ніж 140/90 мм рт. ст.). Так, 18 (18,8 %) цих пацієнтів взагалі не отримували антигіпертензивної терапії, 26 (27,1 %) – застосовували епізодичну антигіпертензивну терапію (за необхідності при виникненні симптомів) і у 52 (54,2 %) пацієнтів антигіпертензивна терапія була не ефективною і не призводила до досягнення цільового рівня АТ. Виходячи з цього, лише 60 (40,4 %) пацієнтів, які були включені в дослідження, на амбулаторному етапі отримували ефективне антигіпертензивне лікування (переважна більшість пацієнтів використовувала фіксовану комбінацію інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту або сартану з тіазидним/тіазидоподібним діуретиком без/та у поєднанні з дигідропіридиновим антагоністом кальцію).



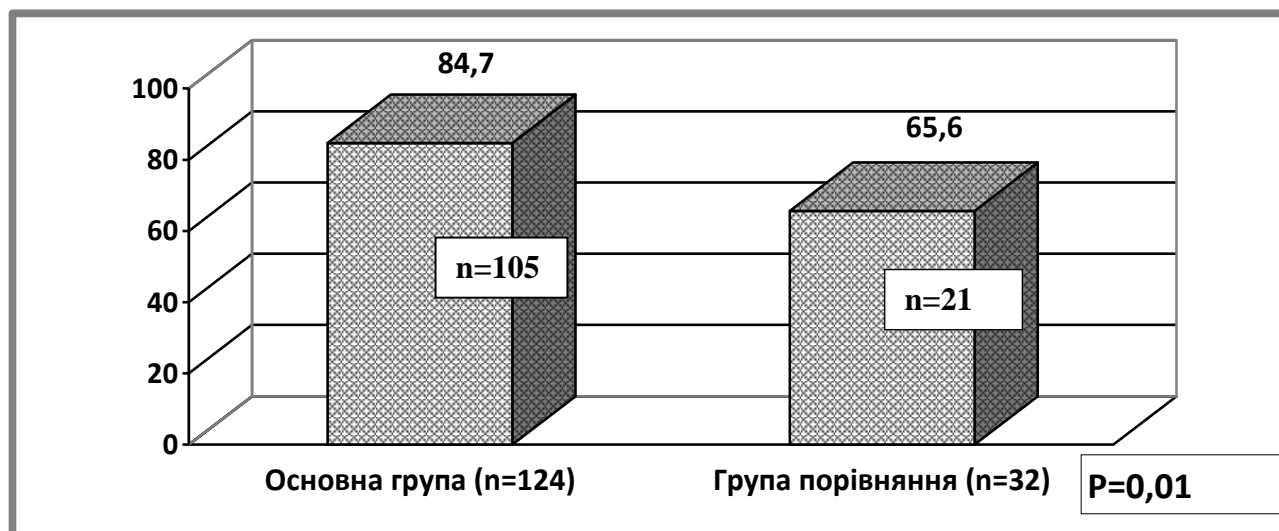
**Рис. 2.1.3. Частота реєстрації неконтрольованої артеріальної гіпертензії на момент включення пацієнтів у дослідження в обстежених групах**

**Примітка.** Достовірність % між групами розрахована за критерієм  $\chi^2$

Визначено (рис. 2.1.3), що частота реєстрації неконтрольованої АГ достовірно не відрізнялась в основній клінічній групі і в групі порівняння (65,6 % проти 50,0 %,  $p=0,11$ ).

В 126 (80,8 %) пацієнтів реєстрували клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) I-II ФК за NYHA за рекомендаціями Української Асоціації

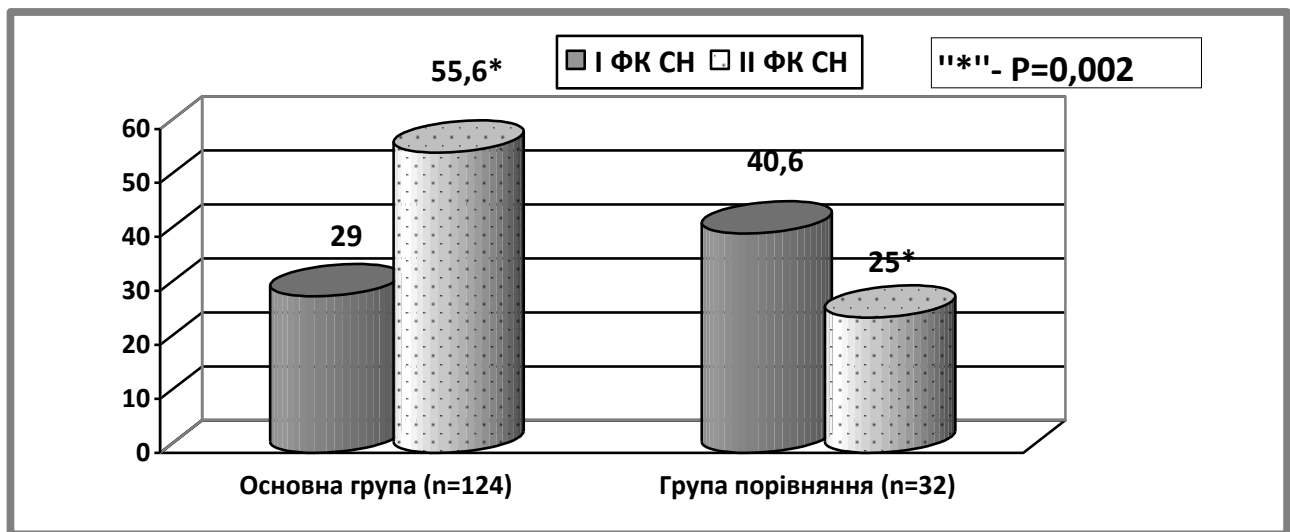
кардіологів (2017). При цьому, частота реєстрації клінічних ознак ХСН була достовірно вищою в основній клінічній групі (84,7 % проти 65,6 % відповідно,  $p=0,01$ ) (рис. 2.1.4), що може свідчити про вплив екстрасистолії на появу клінічних симптомів ХСН у даної категорії пацієнтів.



*Рис. 2.1.4. Частота реєстрації клінічних ознак хронічної серцевої недостатності в різних групах хворих*

**Примітка.** Достовірність % між групами розрахована за критерієм  $\chi^2$

Звертало увагу, що в 49 (38,9 %) з них визначали I ФК і в 77 (61,1 %) – II ФК ХСН відповідно. Серед пацієнтів основного клінічного масиву (рис. 2.1.5) I ФК мали 29,1 % пацієнтів, тоді як у групі порівняння цей відсоток був більший – 40,6 %. Кількість пацієнтів з II ФК ХСН була достовірно більшою в основній клінічній групі (55,6 % проти 25 %,  $p=0,002$ ), що також можна пояснити впливом екстрасистолії на прогресування симптомів ХСН у цих пацієнтів.

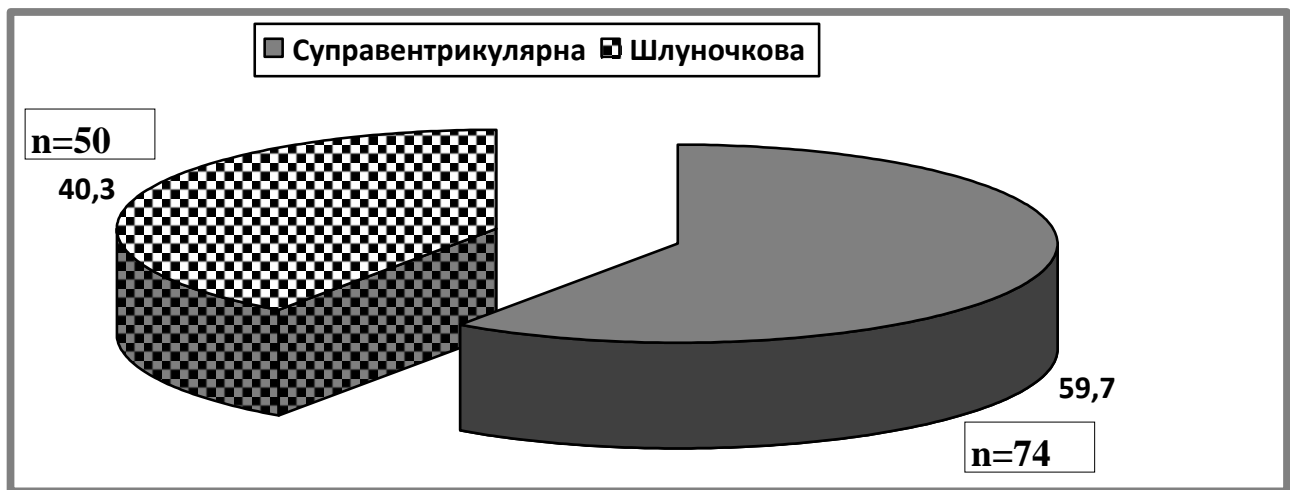


*Рис. 2.1.5. Частота реєстрації різних ФК хронічної серцевої недостатності в різних групах хворих*

**Примітка.** Достовірність % між групами розрахована за критерієм  $\chi^2$

**Характеристика екстрасистолії.** У дослідження, були включені пацієнти з частою (> 30 епізодів екстрасистолії за 1 год ХМ ЕКГ) симптомною екстрасистолією, яка визначала два різні топічні варіанти за даними ЕКГ: 1-й – суправентрикулярна і 2-й – вентрикулярна або шлуночкова екстрасистолія. Виділення топічних варіантів екстрасистолії проводилось згідно рекомендацій Асоціації аритмологів України та робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України (2015). Слід сказати, що за топічним варіантом екстрасистолії проводили розподіл на основні клінічні групи дослідження.

Серед обстежених пацієнтів з ГХ і супутньою частою екстрасистолією в 74 (59,7 %) осіб реєстрували суправентрикулярну і в 50 (40,3 %) – шлуночкову екстрасистолію (рис. 2.1.6). Аритмічний анамнез в основній клінічній групі коливався від 1 до 27 (в середньому склав  $8,06 \pm 0,42$ ) років. Ураховуючи специфіку проведеного нами дослідження (спонтанний набір хворих по мірі їх звернення в медичний заклад) слід думати, що в пацієнтів з ГХ і частою екстрасистолією суправентрикулярний варіант є більш частим варіантом екстрасистолії при II стадії захворювання.



*Рис. 2.1.6. Частота (у %) визначення різних топічних варіантів екстрасистолії в основному клінічному масиві хворих (n=124)*

У таблиці 2.1.3 наведена клінічна характеристика екстрасистолії, яка, насамперед, визначає характер її перебігу та, в певній мірі, тактику призначення антиаритмічної терапії.

*Таблиця 2.1.3*

**Клінічні показники екстрасистолії в пацієнтів основного клінічного масиву**

Клінічні показники аритмії	Основна клінічна група (n=124)
Постійна (перманентна) аритмія	30 (24,2 %)
Аритмія епізодична (інтермітуюча)	94 (75,8 %)
Епізодична аритмія переважно в активний час доби	32 (27,4 %)
Епізодична аритмія переважно в неактивний час доби (нічний час/спокійний стан)	14 (11,3 %)
Епізодична аритмія в незалежності від періоду доби	48 (38,7 %)

Так, було визначено, що лише 30 (24,2 %) обстежених, упродовж останнього року, відчували аритмію постійно в вигляді різноманітних суб'єктивних симптомів, серед яких найбільш частим були відчуття провалів та пауз в роботі серця.

Натомість переважна більшість (75,8 %) пацієнтів відчувала аритмію епізодично у вигляді інтермітуючих епізодів. З них у 32 (27,4 %) хворих аритмія виникала в активний час доби (від 6<sup>00</sup> до 21<sup>00</sup>) і була пов'язана з фізичним та психоемоційним навантаженням, стресами та в 14 (11,3 %) в неактивний час доби (від 21<sup>00</sup> до 6<sup>00</sup>) у стані спокою при повній відсутності фізичних і психоемоційних навантажень, в горизонтальному положенні та під час сну. Звертає увагу, що 48 (38,7 %) пацієнтів не могли назвати чіткий зв'язок аритмії з періодом доби – розвиток аритмії спостерігався в незалежності від характеру діяльності в будь-який час доби (табл. 2.1.3).

Таблиця 2.1.4

**Клінічні показники аритмії залежно від топічного варіанту екстрасистолії**

<b>Клінічні показники аритмії</b>	<b>СВЕ (n=74)</b>	<b>ШЕ (n=50)</b>	<b>P</b>
Тривалість аритмічного анамнезу, роки	7,85±0,51	8,38±0,70	0,53
Постійна (перманентна) аритмія	27 (36,5 %)	3 (6,0 %)	<b>&lt;0,001</b>
Аритмія епізодична (інтермітуюча)	47 (63,5 %)	47 (94,0 %)	<b>&lt;0,001</b>
Епізодична аритмія переважно в активний час доби	14 (18,9 %)	18 (36,0 %)	<b>0,03</b>
Епізодична аритмія переважно в неактивний час доби (нічний час/спокійний стан)	8 (10,8 %)	6 (12,0 %)	0,84
Епізодична аритмія в незалежності від періоду доби	25 (33,8 %)	23 (46,0 %)	0,17

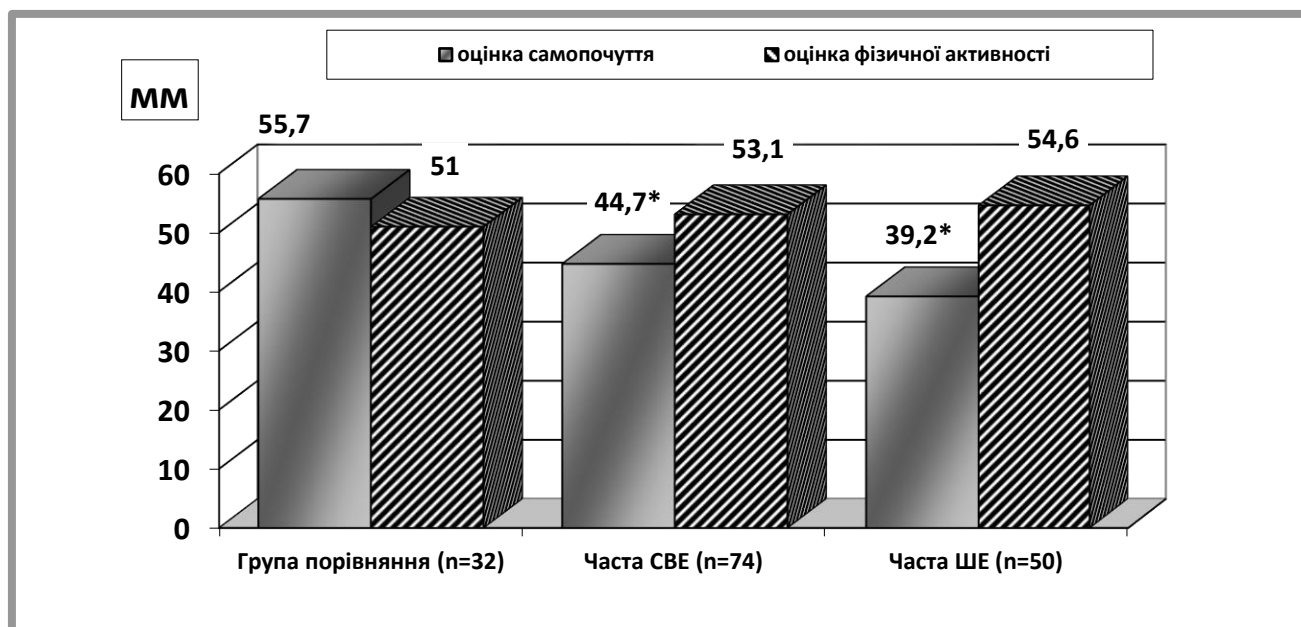
**Примітки:**

1. СВЕ – суправентрикулярна і ШЕ – шлуночкова екстрасистолія
2. Достовірність різниці відсотків розрахована за критерієм  $\chi^2$

Проаналізувавши скарги хворих на відчуття перебоїв в роботі серця відповідно до топічного варіанту екстрасистолії можна відмітити, що у 36,5 % пацієнтів з СВЕ аритмія відчувалась постійно продовж усієї доби, що достовірно ( $p=0,0001$ ) відрізнялось від пацієнтів з ШЕ, серед яких лише 6,0 % відмітили постійний характер аритмії (табл. 2.1.4). В той же час, 36,0 % пацієнтів з ШЕ

відмітили, що екстрасистоля у них виникає переважно в активний час доби, тоді як таких хворих з СВЕ було достовірно менше – 18,9 %,  $p=0,03$ . Появу екстрасистол переважно в стані спокою та в нічний час доби відмічали менше хворих (10,8 % з СВЕ та 12,0 % з ШЕ ( $p>0,05$ )), тоді як більше третини пацієнтів (33,8 % особи з СВЕ та 46,0 % з ШЕ,  $p>0,05$ ) вказали, що аритмія виникає епізодично, в будь-який час доби.

З метою більш детальної характеристики клінічного стану і оцінки його динаміки у пацієнтів на тлі лікування, останнім часом використовуються різні шкали. З цього приводу нами проведений аналіз обстежених хворих за двома візуальними аналоговими шкалами (рис. 2.1.7).



**Рис. 2.1.7. Показники оцінки хворими самопочуття та фізичної активності за візуальною аналоговою шкалою в контрольній і клінічних групах**

**Примітка.** Знаком “\*” позначена достовірність різниці по відношенню до групи порівняння ( $p<0,001$ )

Використані нами шкали самопочуття та оцінки фізичної активності відображали самостійну оцінку хворим свого суб’єктивного статусу та фізичної активності (оцінювалась звичайна фізична активність) в вигляді відмітки на 100 мм

відрізку (візуальна аналогова шкала). При цьому величина відміченого відрізку вимірювалась у мм (максимальне значення, яке міг відмітити хворий, складало 100 і мінімальне – 0).

Аналіз отриманих даних (рис. 2.1.7) свідчив, що в проаналізованих групах хворих самостійна оцінка самопочуття за візуальною аналоговою шкалою коливалась в середньому від 55,7 до 39,5 та фізичної активності від 51,0 до 54,6 мм відповідно. Спостерігалось, що достовірні відмінності визначались лише по відношенню до середнього балу самопочуття – цей бал був достовірно вищим у пацієнтів без аритмій, в порівнянні з хворими з частою СВЕ і ШЕ ( $55,7 \pm 1,5$  проти  $44,7 \pm 2,3$  і  $39,2 \pm 2,5$  мм відповідно,  $p < 0,001$ ). Отже, проведений аналіз свідчив, що хворі з ГХ і частою екстрасистолією згідно оцінки за аналоговою шкалою мають суттєво гірше самопочуття у порівнянні з пацієнтами без аритмій при відносно збереженій фізичній активності.

## **2.2. Методи дослідження і статистичного аналізу**

Початку дослідження передувало скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні відповідно до етичних норм Гельсінської декларації.

Всім хворим проводилось комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження, яке включало: 1) загальноклінічне та антропометричне обстеження, вимір артеріального тиску; 2) ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях 3) добове моніторування АТ (ДМ АТ); 3) ХМ ЕКГ; 4) ЕхоКГ-дослідження у М-, В- і Д-режимах; 5) УЗД сонних артерій; 6) лабораторні методи обстеження: рівень глюкози натще, рівень показників ліпідного спектру сироватки крові, рівень сечової кислоти, рівень апеліну-13; 7) оцінку функціонального стану нирок (наявність і рівень мікроальбумінурії, електроліти крові, рівень цистатину С та креатиніну крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації).

**Загальноклінічне обстеження** включало виявлення показів та протипоказів до включення хворих у дослідження, встановлення основного діагнозу та

супутньої патології, оцінку особливостей анамнезу та формування клінічних груп дослідження; антропометричне обстеження проводилось з визначенням маси тіла та зросту пацієнтів з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле як відношення маси тіла в кілограмах до зросту в метрах, піднесеного до квадрату ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), проводилось вимірювання окружності талії та окружності стегон (см).

**Артеріальний тиск** вимірювали відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018) за допомогою сфігмоманометра (Microlife) [33].

**Електрокардіографію** проводили за стандартною методикою у 12 відведеннях на електрокардіографі “ЮКАРД” (Угорщина).

**ДМ АТ і ХМ ЕКГ** проводили за допомогою програмно-апаратного комплексу системи “DiaCard” (АОЗТ “Солвейг”, Україна) згідно стандартного протоколу [32, 51]. За даними ДМ АТ оцінювали наступні загальноприйняті показники: середньо-добовий, денний і нічний систолічний (САТдоб, САТден і САТніч відповідно), діастолічний (ДАТдоб, ДАТден і ДАТніч відповідно) і пульсовий АТ (ПАТдоб, ПАТден і ПАТніч відповідно) в мм рт. ст.; швидкість раннього підйому САТ і ДАТ (ШРП САТ і ШРП ДАТ відповідно) в мм рт. ст./год; індекс часу САТ і ДАТ за добу (ІЧ САТ і ІЧ ДАТ відповідно) в %; добовий індекс САТ і ДАТ (ДІ САТ і ДІ ДАТ відповідно) в %; варіабельність денного і нічного САТ (Вар САТден і Вар САТніч відповідно) і ДАТ (Вар ДАТден і Вар ДАТніч відповідно) в мм рт. ст. Аналіз характеру добового профілю САТ і ДАТ проводили з застосуванням стандартних критеріїв за величиною ДІ для САТ і ДАТ окремо: dipper – ДІ від 10 до 20 %, non-dipper – ДІ від 0 до 10 %, night-peaker – ДІ < 0 % і over-dipper – ДІ > 20 %.

За даними ХМ ЕКГ оцінювали показники, які характеризували структуру добової частоти серцевих скорочень (ЧСС): середньо-добову, денну і нічну ЧСС (ЧССдоб, ЧССден і ЧССніч відповідно) і циркадний індекс (ЦІ), який розраховувався за формулою  $\text{ЦІ} = \text{ЧССден} / \text{ЧССніч}$  в умовних одиницях (ум. од.). Для оцінки характеру аритмій визначали: кількість СВЕ і ШЕ за 24 години моніторування ЕКГ; кількість СВЕ і ШЕ, зареєстрованих за 1 годину дослідження



(СВЕ<sub>1</sub> і ШЕ<sub>1</sub> відповідно); кількість хворих із парними та груповими ШЕ (ШЕпар) та їх кількість за 24 години [24, 27]. Крім того, нами проаналізована частота реєстрації і характер епізодів (тривалість аритмії до 30 с) суправентрикулярної тахікардії (СВТ) і фібриляції передсердь (ФП), які реєструвались протягом доби.

З метою визначення реакції аритмії на фізичне навантаження була проведена стандартизована проба з фізичним навантаженням, виконання якої передбачало ходьбу хворого на 10 поверхів у темпі 1 с = 1 сходинка. Контроль виконання проби здійснювався на тлі проведення ХМ ЕКГ. При цьому розглядали три варіанта реакції аритмії на фізичне навантаження: 1) повне зникнення чи суттєве зменшення (більше ніж на 50 % від вихідного рівня) загальної кількості екстрасистол; 2) зростання частоти реєстрації екстрасистолії і 3) відсутність реакції або не суттєве зменшення (менше ніж на 50 % від вихідного рівня) кількості екстрасистол.

**ЕхоКГ**-дослідження проводили у в одномірному та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією за допомогою ехокардіографа “My Lab 25” (Італія) згідно рекомендацій по ультразвуковому дослідженню серця [17]. Визначали наступні ЕхоКГ-показники: 1) діаметр аорти (dAo) в мм; 2) передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) в мм, об’єм лівого передсердя (ОЛП) в мл та індекс лівого передсердя (іЛП) в мм/м<sup>2</sup>; 3) кінцево-систоличний і діастолічний розмір лівого шлуночка (КСР і КДР) в мм; 4) кінцево-систоличний та діастолічний об’єм лівого шлуночка (КСО і КДО) в мл; 5) товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТМЗСд) в мм; 6) товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) в мм; 7) передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ) в мм; 8) відносну товщину міокарда лівого шлуночка (ВТС) за формулою  $VTC = (TMZCd + TMShPd) / KDR$ ; 9) масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) в г за формулою Pen Convention; 10) індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) в г/м<sup>2</sup> як  $iMMLSh = MMLSh / S$ , де S – площа тіла пацієнта, розрахована за номограмою Дюбуа; 11) фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка в %; 12) відношення швидкості раннього до швидкості пізнього

наповнення лівого шлуночка ( $V_e/V_a$ ) і 13) час ізоволюметричного розслаблення міокарда (IVRT) в мс.

Визначення типу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ проводили згідно принципу Ganaou. Виділяли чотири основні типи: нормальна геометрія –  $i\text{ММЛШ} \leq 115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків і  $\leq 95 \text{ г/м}^2$  у жінок і  $\text{ВТС} < 0,42$ ; концентричне ремоделювання –  $i\text{ММЛШ} < 115 \text{ г/м}^2$  ( $< 95 \text{ г/м}^2$ ) і  $\text{ВТС} \geq 0,42$ ; ексцентрична гіпертрофія –  $i\text{ММЛШ} > 115 \text{ г/м}^2$  ( $> 95 \text{ г/м}^2$ ) і  $\text{ВТС} < 0,42$  і концентрична гіпертрофія –  $i\text{ММЛШ} > 115 \text{ г/м}^2$  ( $> 95 \text{ г/м}^2$ ) і  $\text{ВТС} \geq 0,42$ .

Визначення **структурно-функціонального стану судин шії** проводили методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування току крові на апараті “Logiq” – 500 МО (GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5-13 МГц.

**Лабораторні методи обстеження:** 1) рівень глюкози крові в ммоль/л визначали глюкозооксидазним методом за допомогою наборів “Філісіт-Діагностика” (Україна); 2) визначення показників ліпідного спектру сироватки крові в ммоль/л: рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину в ліпопротеїнах високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) – спектрофотометричним методом за допомогою стандартних наборів реагентів “Холестерин-Ф”, “Тригліцериди-Ф”, “HDL-холестерин” виробництва “Філісіт-Діагностика” (Україна); рівень холестерину в ліпопротеїнах дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за формулою:  $\text{ТГ} \times 0,45$ ; рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Friedwald:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$ ; індекс атерогенності (ІА) в умовних одиницях визначали за формулою:  $(\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ ; 3) рівень сечової кислоти (СК) в мкмоль/л визначали за допомогою колориметричного ферментного методу на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія); 4) визначення апеліну-13 (AP13) в сироватці крові в пг/мл визначали імуноферментним методом за набором “Human AP13” (Elabscience, США, Lot: X61QWMWK35) відповідно до інструкції фірми-виробника.

**Оцінка функціонального стану нирок** здійснювалась за допомогою наступних аналізів: 1) наявність і рівень мікроальбумінурії (МАУ) в сечі у мг/л за допомогою смужкового тесту з використанням реактиву тест-полоски Micral-Test Roche Diagnostics (Швейцарія); 2) рівень електролітів крові (калію та натрію) в ммоль/л визначали іоноселективним методом за допомогою аналізатору електролітів Easystat (США); 3) рівень креатиніну крові в мкмоль/л за допомогою кінетичного модифікованого методу Яффе на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) (слід зазначити, що в дослідження включались лише ті пацієнти, рівень креатиніну яких не виходив за межі референтних значень – 62-115 мкмоль/л у чоловіків та 53-97 мкмоль/л у жінок); 4) рівень цистатину С (цисС) в сироватці крові в нг/мл визначали імуноферментним методом за набором “Human Cystatin C” (BioVendor, Чехія, Lot: E18-091P01) 5) швидкість клубочкової фільтрації в мл/хв/1,73м<sup>2</sup> розраховувалась за формулою СКД-ЕРІ за допомогою онлайн-калькуляторів: <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii> (для креатиніну) і [https://medlabdiag.ru/calculators/clearance\\_cys](https://medlabdiag.ru/calculators/clearance_cys) (для цистатину С).

*Статистичну обробку* результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft "Statistic" v. 12.0 згідно рекомендацій (О.Ю. Реброва, 2006) [30].

Ураховуючи, що переважна більшість показників у групах носила ненормальне розподілення нами були використані методи непараметричної статистики. Отримані результати були представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху з вказівкою 25 і 75 перцентилю та у вигляді відсотків (%), які відображали частоту ознаки у виборці. Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ , кількісних величин незалежних виборок – за критерієм Манна-Уїтні та Краскена-Уоліса. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний ранговий кореляційний аналіз Спірмена. Окрім того, для визначення незалежних предикторів рівня апеліну-13 та цистатину С сироватки нами була вибрана процедура не лінійного оцінювання даних (статистичний модуль “Nonlinear estimation”), а саме логістична регресія (logistic regression or logit model).

Матеріали розділу опубліковані в наступних працях автора:

[9] Іванкова АВ. Зміни метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. Харків, 2019; 84-85.

[89] Kuzminova NV, Ivankova AV, Lozinsky SE, Knyazkova II, Kulchytska OM, Gavriluk AO. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols. Світ медицини та біології. 2019; 3 (69): 83-89.

## РОЗДІЛ 3

### **ВАРІАНТИ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ**

#### **3.1. Варіанти порушень серцевого ритму в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і частою екстрасистолією за даними холтерівського моніторування**

У дослідження, як зазначалось раніше, були включені пацієнти з частою (> 30 епізодів екстрасистолії за 1 год ХМ ЕКГ) симптомною екстрасистолією, яка визначала два різні топічні варіанти за даними ЕКГ: 1-й – суправентрикулярна і 2-й – вентрикулярна (шлуночкова) екстрасистолія. Серед обстежених нами пацієнтів з ГХ і супутньою частою екстрасистолією в 74 (59,7 %) випадків реєстрували СВЕ і в 50 (40,3 %) – ШЕ ( $p < 0,05$ ).

Аналіз добового профілю ЧСС у пацієнтів основного клінічного масиву свідчив, що середня ЧСС за добу (ЧССдоб) у обстежених склала 72-74 удари за хв, тоді як середні показники ЧСС в денний та нічний час (ЧССден та ЧССніч) коливалися від 79 до 80 та від 66 до 68 ударів за хв, відповідно (табл.3.1.1). Середнє значення циркадного індексу (ЦІ) становило 1,18 ум. од. у пацієнтів з СВЕ та 1,21 ум. од. у хворих без аритмій та у пацієнтів з ШЕ, без достовірної різниці між собою ( $p > 0,05$ ), що є пограничним результатом, адже зниження ЦІ менше 1,2 ум.од., згідно даних літератури, може свідчити про вегетативну “денервацію” серця та пов’язане з поганим прогнозом і високим ризиком раптової смерті [24].

**Показники ХМ ЕКГ в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**

Показники ХМ ЕКГ	Пацієнти з ГХ без екстрасистолії	Пацієнти з ГХ і частою СВЕ	Пацієнти з ГХ і частою ШЕ	Р
	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=74)	Група 3 (n=50)	
ЧССдоб	74 (65; 80)	72 (66; 81)	73 (70; 80)	нд
ЧССден	80 (71; 89)	80 (70; 87)	79 (75; 87)	нд
ЧССніч	66 (58; 73)	67 (60; 76)	68 (61; 72)	нд
Ц, ум.од.	1,21 (1,11; 1,30)	1,18 (1,10; 1,25)	1,21 (1,10; 1,27)	нд

**Примітки:**

1. нд – не достовірно,  $p > 0,05$ ;
2. СВЕ – суправентрикулярна і ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
3. Міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test

Аналіз структури та частоти реєстрації різних варіантів екстрасистолії носив абсолютно прогнозований характер і проводився нами лише в клінічних групах (в групу порівняння були включені пацієнти без будь-яких порушень серцевого ритму). Слід сказати, що ми допускали в групу порівняння пацієнтів із певною кількістю різних екстрасистол (за виключенням парних), кількість яких не перевищувала 10 епізодів за добу та цілком відповідала сучасним фізіологічним нормативам навіть для здорових людей [24].

Отримані результати свідчили, що в пацієнтів із СВЕ, на відміну від хворих із ШЕ, реєстрували закономірну вищу кількість СВЕ, як за добу (СВЕ<sub>доб</sub>,  $p < 0,0001$ ), так і за 1 год дослідження (СВЕ<sub>1</sub>,  $p < 0,0001$ ) (табл. 3.1.2).

У свою чергу, в пацієнтів з частою ШЕ реєстрували закономірно вищу частоту ШЕ, як за добу (ШЕ<sub>доб</sub>,  $p < 0,0001$ ), так і за одну годину дослідження (ШЕ<sub>1</sub>,  $p < 0,0001$ ). Кількість цих екстрасистол у групі з частою СВЕ за добу не перевищила 50, а за 1 год дослідження – 2.

**Показники порушень серцевого ритму в пацієнтів основної групи  
залежно від варіанту екстрасистолії**

<b>Показники ХМ ЕКГ</b>	<b>СВЕ (n=74)</b>	<b>ШЕ (n=50)</b>	<b>P</b>
СВЕ, к-ть за добу	<b>n=74</b> [458-11287] 764 (547; 933)	<b>n=37</b> [1-58] 4 (4; 17)	<b>&lt;0,0001</b>
СВЕ1, к-ть за 1 год дослідження	[19-470] 32 (23; 39)	[0-2] 0 (0; 2)	<b>&lt;0,0001</b>
Наявність хоча б 1 епізоду СВТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	11 (14,9 %)	-	-
Епізоди СВТ, к-ть за добу	[1-5] 2 (1; 4)	-	-
Тривалість епізодів СВТ, с	[4-27] 20 (12; 24)	-	-
Наявність хоча б 1 епізоду ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	19 (25,7 %)	-	-
Епізоди ФП, к-ть за добу	[1-5] 1 (1; 2)	-	-
Тривалість епізодів ФП, с	[4-140] 18 (14; 20)	-	-
ШЕ, к-ть за добу	<b>n=63</b> [4-118] 24 (12; 48)	<b>n=50</b> [564-4271] 1278 (854; 1682)	<b>&lt;0,0001</b>
ШЕ1, к-ть за 1 год	[0-5] 1 (0; 2)	[24-178] 53 (36; 70)	<b>&lt;0,0001</b>
Наявність парних ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	-	42 (56,8 %)	-
Парні ШЕ, к-ть за добу	-	[2-32] 8 (4; 12)	-
Наявність політопної ШЕ, к-ть пацієнтів (%)	-	21 (28,4 %)	-

**Примітки:**

1. n – абсолютна кількість пацієнтів, у яких реєструвались зазначені порушення серцевого ритму;

2. У квадратних дужках наведені мінімальна і максимальна величина показника;
3. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U Test.

В групі із ШЕ парні та політопні ШЕ реєструвались в 56,8 % та 28,4 % хворих, відповідно, тоді як в групі пацієнтів з СВЕ не були зареєстровані нами в жодному випадку. Отже, результати аналізу частоти реєстрації та характеру різних екстрасистол демонстрував очікуваний характер їх розподілення в різних клінічних групах.

Крім різних варіантів екстрасистоїї нами проаналізована частота реєстрації і характер епізодів (тривалість аритмії до 30 с) СВТ і ФП, які реєструвались протягом доби. Слід зауважити, що хворі з стійкими нападами СВТ і ФП (> 30 с) у дослідження не включались. У цей аналіз не включені хворі контрольної групи і пацієнти з частою ШЕ на підставі повної відсутності в них цих порушень серцевого ритму. Нами проаналізована кількість пацієнтів (у %), у яких реєструвався хоча б один епізод СВТ (більше трьох комплексів QRS < 0,12 с з однаковою відстанню між комплексами і ЧСС > 140 за 1 хв) або ФП (більше трьох комплексів QRS з наявністю альтернації і різною відстанню між комплексами) за 24 години моніторингу ЕКГ, та добова кількість і максимальна тривалість (у с) цих епізодів. Верифікацію варіанту суправентрикулярних аритмій проводили згідно існуючих рекомендацій з інтерпретації результатів ХМ ЕКГ [24, 27].

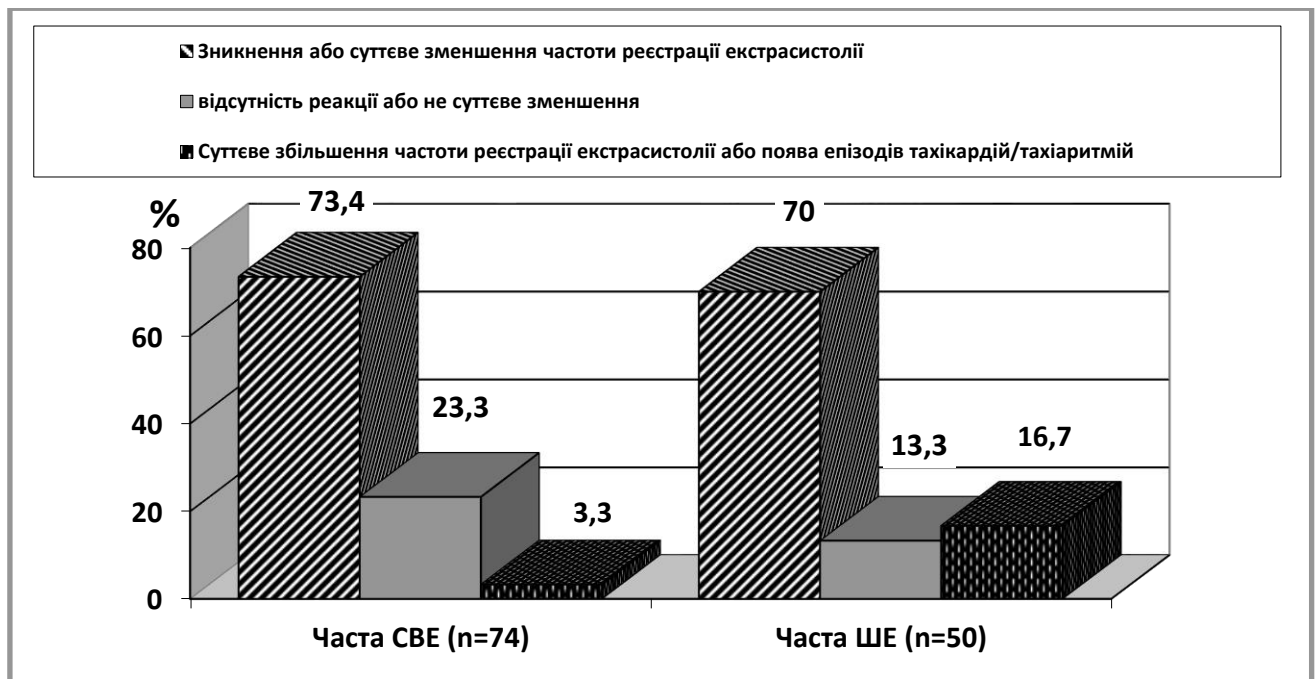
Встановлено, що епізоди СВТ реєстрували у 14,9 % пацієнтів (спостерігалось від 1 до 4 епізодів, що тривали не більше ніж 24 с) (табл. 3.1). Епізоди ФП були зареєстровані у 27,5 % хворих (від 1 до 2 епізодів, що тривали до 20 с). Зафіксовані епізоди СВТ та ФП були асимптомними, не призводили до змін сегменту ST і відповідно не мали гемодинамічного значення. Отже, отримані дані підтвердили відому думку про те, що часта СВЕ є електрофізіологічним маркером можливого розвитку СВТ і ФП. Слід сказати, що серед обстежених пацієнтів нами в жодному випадку не зареєстровані епізоди шлуночкової тахікардії, що збігається з результатами інших дослідників, які в переважній більшості випадків спостерігали, що морфологічним субстратом епізодів шлуночкової тахікардії є тяжкі структурні



ураження міокарда: виразна гіпертрофія, перенесений інфаркт міокарда, тяжка серцева декомпенсація [70]. Натомість обстежених нами клінічний масив хворих відрізнявся від зазначеної категорії.

Певний практичний і академічний інтерес представляють дані, які характеризують реакцію аритмії на різні види діяльності пацієнтів і, перш за все, фізичне навантаження. З цього приводу нами проведена стандартизована проба з фізичним навантаженням, яка включала ходьбу на 10 поверхів у середньому темпі (1 с = 1 сходинка). Контроль проби проводили за допомогою ХМ ЕКГ. При цьому реакція аритмії на фізичне навантаження носила трьохзначний характер: 1) повне зникнення або суттєве зменшення (не менше ніж на 50% від вихідного рівня); 2) відсутність реакції або не суттєве зменшення (менш ніж на 50% від вихідного рівня) і 3) зростання частоти реєстрації екстрасистолії. Аналіз реакції екстрасистолії на фізичне навантаження відображено на рис. 3.1.1.

Спостерігалось, що в більшості обстежених (73,4 % і 70,0 % відповідно) на тлі фізичного навантаження реєстрували зникнення та суттєве зменшення частоти СВЕ і ШЕ. При цьому порогова ЧСС, на тлі якої фіксували ці зміни склала 114 (106; 132) за 1 хв. Менш ніж у третини хворих (23,3 % і 13,3 % відповідно) частота екстрасистолії не змінювалась і в 3,3 % і 16,7 % випадків відповідно визначали збільшення частоти реєстрації СВЕ і ШЕ відповідно під час фізичного навантаження (порогова ЧСС зростання частоти реєстрації екстрасистолії склала 98 (92; 116) за 1 хв. Зменшення або зникнення екстрасистол під час фізичного навантаження розглядається як ознака кращого функціонального стану серця і відсутності важкої органічної серцево-судинної патології у обстежених нами пацієнтів [18].



**Рис. 3.1.1. Варіанти екстрасистолічних порушень при фізичному навантаженні в пацієнтів різних клінічних груп**

**Резюме.** За результатами добового профілю ЧСС, пацієнти з екстрасистоліями мали межові значення ЦІ (1,18 при СВЕ та 1,21 ум.од. без аритмій та при ШЕ,  $p>0,05$ ).

Результати аналізу ХМ ЕКГ демонстрували, що в 56,8 % та 28,4 % пацієнтів на ГХ II стадії і часту ШЕ реєструються парні та політопні ШЕ, кількість яких знаходиться в межах 4-12 епізодів за добу. У жодному випадку не зареєстровані епізоди шлуночкової тахікардії.

При відсутності в анамнезі стійких нападів пароксизмальних тахікардій та тахіаритмій у 14,9 % пацієнтів із ГХ II стадії і частою СВЕ упродовж доби реєструються короткі епізоди СВТ середньої тривалості до 20 с і у 25,7 % хворих – епізоди ФП середньої тривалості до 18 с.

У 73,4 % і 70,0 % обстежених на тлі фізичного навантаження реєстрували зникнення та суттєве зменшення частоти СВЕ і ШЕ відповідно, у 23,3 % і 13,3 % хворих частота екстрасистолії не змінювалась і в 3,3 % і 16,7 % – визначали збільшення частоти реєстрації СВЕ і ШЕ відповідно під час фізичного навантаження.

### **3.2. Зміни показників добового моніторування АТ в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частою екстрасистолією**

Аналіз результатів добового моніторування АТ в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії (додаток А.3.2, табл.1) свідчив, що у пацієнтів з ГХ та частою ШЕ реєстрували достовірно вищі цифри середньоденного (САТден) та середньо-нічного систолічного АТ (САТніч), в порівнянні з пацієнтами без екстрасистол та пацієнтами з СВЕ (155 мм рт. ст. проти 147 мм рт. ст. та 148 мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,03$ ; 147 мм рт. ст. проти 140 мм рт. ст. та 136 мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,04$ ). Середнє значення добового індексу (ДІ) по САТ склало 7 % в групі хворих без аритмій та пацієнтів з СВЕ, що свідчить про недостатнє нічне зниження АТ у цих пацієнтів, в той час як в пацієнтів з ШЕ цей відсоток був достовірно вищим (10 %,  $p < 0,02$ ). Індекс часу, коли САТ перевищував допустиму норму (ІЧ САТ) був найвищим в групі пацієнтів з ШЕ, що виявило достовірні відмінності по відношенню до пацієнтів без екстрасистолії та пацієнтів з СВЕ (90 % проти 80 % та 79 % відповідно,  $p < 0,04$ ). Варіабельність систолічного АТ в нічний час (Вар САТніч) в групі хворих з СВЕ склала 15 мм рт. ст. і 16 мм рт. ст. в пацієнтів з ШЕ, що достовірно відрізнялося від пацієнтів без аритмій, де Вар САТніч була 11 мм рт. ст. ( $p < 0,04$ ). Така варіабельність по САТ у пацієнтів з екстрасистолією і ГХ є критичним значенням і може свідчити про ускладнений перебіг ГХ, а також про ураження органів-мішеней. Показники варіабельності діастолічного АТ в денний та нічний час (Вар ДАТден та Вар ДАТніч) були найвищими в пацієнтів з ШЕ, що достовірно відрізнялося від пацієнтів з СВЕ (14 мм рт. ст. проти 10 мм рт. ст.,  $p < 0,04$  та 12 мм рт. ст. проти 8 мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,03$ ). Такі показники варіабельності по ДАТ у пацієнтів з шлуночковим варіантом екстрасистолії та ГХ також є критичними.

Аналіз циркадного профілю САТ у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами частої екстрасистолії (додаток А.3.2, табл.2) показав, що приблизно половина обстежених з кожної групи (50,0 % хворих з ШЕ, 44,6 % пацієнтів з СВЕ та 46,9 % пацієнтів без аритмій) мала добовий профіль non-dipper,

тобто недостатнє зниження АТ в нічний час. В той же час, добовий профіль *over-dipper*, що вказує на надмірне зниження АТ вночі, був зафіксований в найменшій кількості хворих (у 4,0 % з ШЕ, 2,7 % з СВЕ та 3,1 % у пацієнтів без екстрасистолії). Достовірні відмінності в обстежених групах хворих були виявлені по добовому профілю *dipper* та *night-peaker*. Так, в групі хворих на ГХ і ШЕ реєстрували зростання частоти визначення патологічного профілю *night-peaker*, що мало достовірну різницю порівняно з пацієнтами з СВЕ (30,0 % проти 47,3 % та 16,0 % проти 5,4 % відповідно,  $p=0,05$ ) при найменшій кількості хворих з добовим профілем *dipper*.

Аналіз циркадної регуляції ДАТ у обстежених груп хворих (додаток А.3.2, табл. 2) показав найменшу кількість хворих з добовим профілем *dipper* та найбільшу з добовим профілем *non-dipper* у пацієнтів з ШЕ, що мало статистичну достовірність по відношенню до пацієнтів з СВЕ та групи порівняння (18,0 % проти 40,5 % та 43,8 %,  $p<0,01$ ; 76,0 % проти 43,2 % та 34,4 %,  $p<0,0003$ ). Лише трьох (9,4 %) пацієнтів з нічною гіпертензією (*night-peaker*) було виявлено в групі хворих без аритмій, що було достовірно більше ніж в групах з СВЕ і ШЕ, де такого добового профілю не було зафіксовано нами в жодному випадку ( $p<0,03$ ).

**Резюме.** У хворих із ГХ II стадії наявність частої ШЕ, на відміну від СВЕ та відсутністю екстрасистолії, асоціюється зі збільшенням рівня САТден, САТніч, ІЧ САТ, суттєвим зменшенням частоти реєстрації добового профілю *dipper*, визначеного за циркадним рівнем систолічного і діастолічного АТ, достовірним збільшенням добового профілю *non-dipper*, що було достовірно доведено по циркадному профілю ДАТ і *night-peaker* (в порівнянні з пацієнтами на СВЕ), що мало статистичну достовірність по циркадному профілю САТ. Показники варіабельності ДАТ в денний та нічний час в групі хворих з ШЕ були критичними і достовірно відрізнялись від пацієнтів з СВЕ. Тоді як, показники варіабельності САТ в нічний час показали найбільші значення в пацієнтів з частою екстрасистолією, не залежно від її топічного варіанту, що може свідчити про

ускладнений перебіг ГХ у даної категорії хворих і підвищує ризик ураження органів-мішеней.

### **3.3. Структурно-функціональні порушення серцево-судинної системи в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**

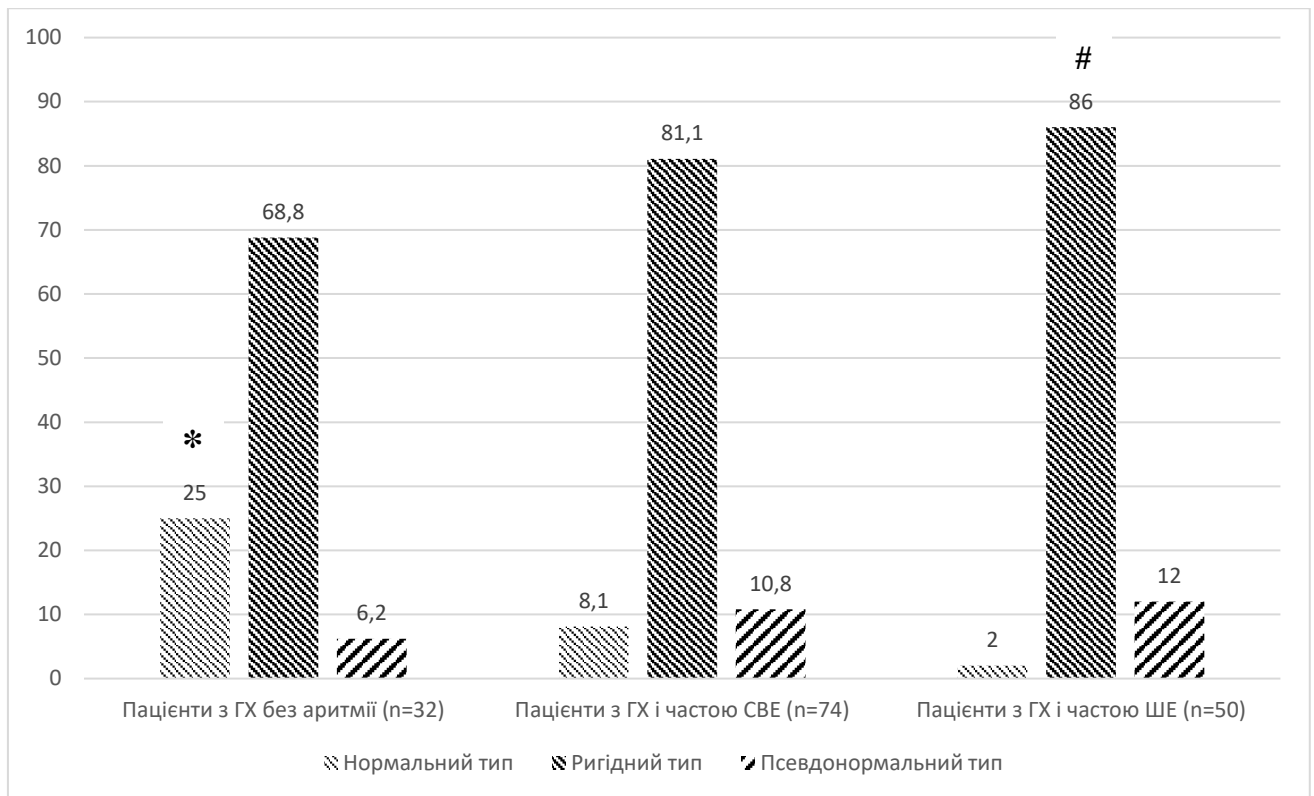
Результати оцінки структурно-функціонального стану серця за даними Ехо-КГ дослідження (додаток А.3.3 табл. 1) показали, що у пацієнтів із ГХ і частою екстрасистолією (не залежно від її топічного варіанту), в порівнянні з пацієнтами без порушень серцевого ритму (група порівняння) спостерігали достовірне збільшення розміру правого шлуночка (показник ПШ,  $p < 0,03$ ), співвідношення правого шлуночка до кінцево-діастолічного розміру (показник ПШ/КДР,  $p < 0,01$ ). При цьому, тенденція до збільшення передньо-заднього розміру ПШ була виявлена в пацієнтів з СВЕ по відношенню до ШЕ ( $p = 0,07$ ). В той самий час, співвідношення кінцево-діастолічного об'єму до маси міокарда лівого шлуночка (КДО/ММЛШ) було достовірно вищим ( $p = 0,04$ ) в групі хворих з ШЕ, порівняно з пацієнтами з СВЕ.

Окрім того, ми оцінювали структурно-функціональний стан клапанів серця (додаток А.3.3, табл.1), хоча в проведене нами дослідження допускались лише пацієнти з легким ступенем регургітації та/або фіброзу/кальцинозу клапана. Частота реєстрації фіброзу/кальцинозу аортального клапана (АК) була найвищою у пацієнтів без екстрасистол, що достовірно відрізнялося від пацієнтів з СВЕ (25 % проти 6,8 %,  $p = 0,009$ ). Частота реєстрації фіброзу/кальцинозу мітрального клапана (МК), навпаки, була вищою в пацієнтів з частою екстрасистолією (44,6 % у пацієнтів з СВЕ та 44,0 % у хворих з ШЕ), що достовірно ( $p < 0,0009$ ) відрізнялось від групи порівняння, де таких пацієнтів було лише 9,4 %. В той же час, частота реєстрації трикуспідальної регургітації була найвищою в пацієнтів з ШЕ, що мало достовірні розбіжності від пацієнтів з СВЕ та хворими групи порівняння (66,0 % проти 45,9 % та 40,6 %,  $p < 0,03$ ). Тенденція до збільшення частоти реєстрації

аортальної регургітації була виявлена у пацієнтів з суправентрикулярним варіантом екстрасистолії.

Ураховуючи, що в проведене дослідження були включені лише пацієнти з ХСН І стадії та І-ІІ ФК за NYHA та відсутністю ЕхоКГ-ознак систолічної дисфункції міокарда ЛШ (ФВ > 40 %), серед обстежених нами хворих був зареєстрований лише діастолічний варіант міокардіальної дисфункції ЛШ. При цьому, як свідчать дані таблиці 1 (додаток А.3.3), середня величина фракції викиду (ФВ) в обстежених групах хворих була меншою у пацієнтів з частою екстрасистолією (54,3 % у пацієнтів з ШЕ та 57,0 % у пацієнтів з СВЕ), що достовірно ( $p < 0,04$ ) відрізнялося від пацієнтів без аритмій, у яких ФВ була 60,3 %. Найменша ФВ спостерігалась у пацієнтів з ШЕ, що статистично ( $p = 0,02$ ) відрізнялось не лише від групи порівняння (пацієнтів без аритмій), а й від пацієнтів з СВЕ.

Ознаки діастолічної дисфункції визначали згідно сучасних рекомендацій з поправкою на вік пацієнтів [17]. При цьому, ЕхоКГ-ознаки діастолічної дисфункції міокарда були зареєстровані нами в 75,0 % хворих на ГХ ІІ стадії без аритмій, в 91,9 % хворих на часту СВЕ та у 98 % пацієнтів з ШЕ, тобто лише у 2 % хворих з ШЕ і у 8,1 % хворих з СВЕ реєстрували нормальний тип діастолічного трансмітрального кровотоку, що достовірно відрізнялося від пацієнтів без аритмій, в якій таких хворих було 25 % ( $p < 0,02$ ). Переважна більшість пацієнтів усіх груп мали ригідний тип діастолічного трансмітрального кровотоку, при чому найбільший відсоток був зафіксований в групі хворих з частою ШЕ і мав тенденцію до достовірності в порівнянні з пацієнтами без екстрасистолії (86 % проти 68,8 %,  $p = 0,06$ ). В свою чергу, псевдонормальний тип кровотоку реєстрували у 6,2 % хворих з гіпертонічною хворобою без порушень серцевого ритму, у 10,8 % пацієнтів з СВЕ та у 12,0 % хворих з ШЕ (рис. 3.3.1).



**Рис. 3.3.1. Види діастолічного трансмітрального кровотоку (розподіл у %) в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**

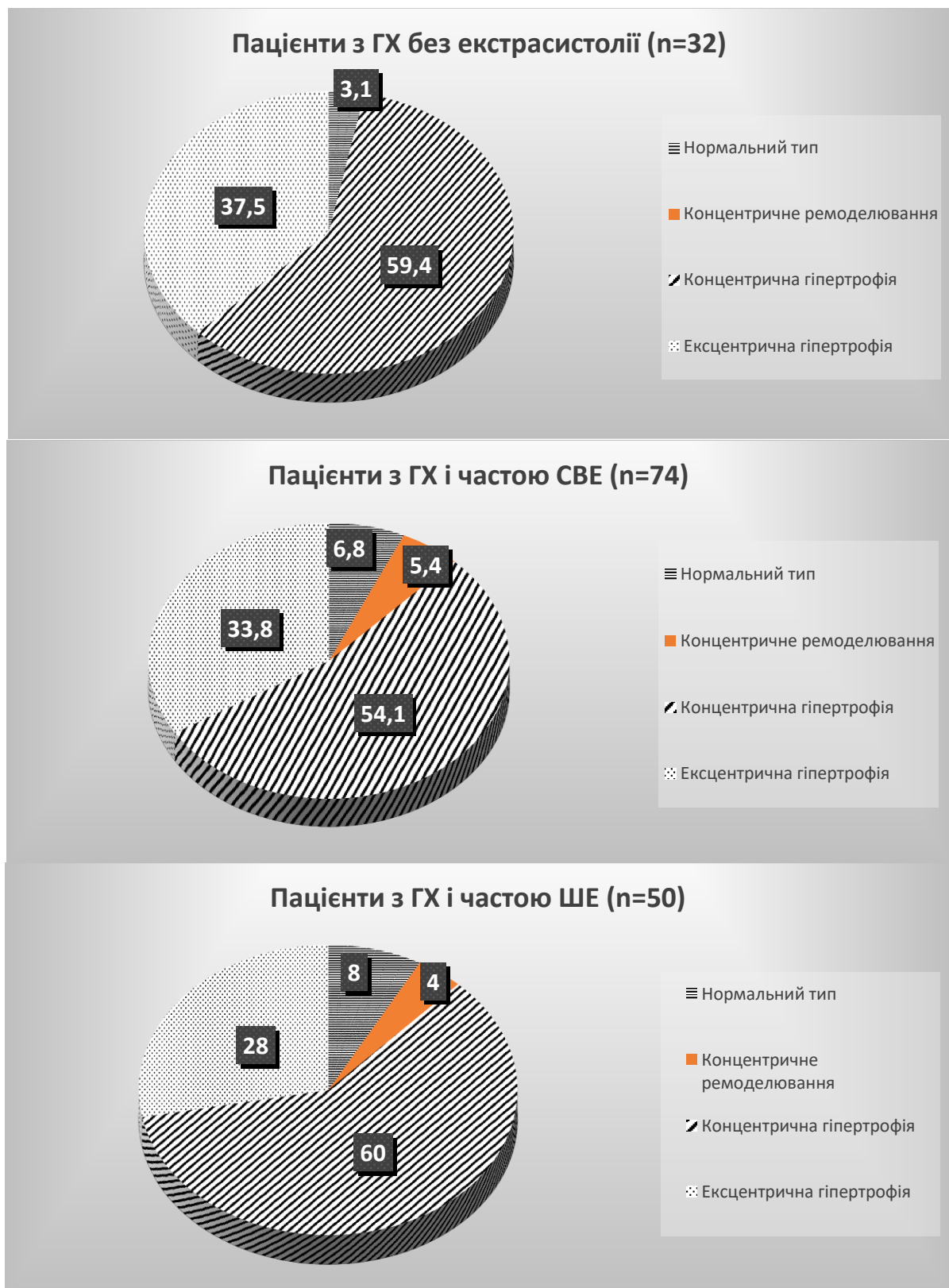
**Примітка.** \* – достовірна різниця відсотків в порівнянні з пацієнтами з ГХ і СВЕ і пацієнтами з ГХ і ШЕ ( $p=0,02$  і  $0,001$  відповідно) і # – тенденція до достовірності з пацієнтами без аритмії ( $p=0,06$ ) розраховані за критерієм  $\chi^2$

В пацієнтів з частою екстрасистолією, в порівнянні з хворими без аритмій, спостерігали суттєве зменшення величини співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення (показник  $V_e/V_a$ ,  $p<0,03$ ), в той же час, найменші значення показника були зафіксовані у пацієнтів з шлуночковим варіантом екстрасистолії, що достовірно відрізнялося не лише від пацієнтів без аритмій, а й від хворих з суправентрикулярним варіантом аритмії ( $p=0,03$ ) (додаток А.3.3, табл.1). Такі дані свідчать про наявність більш тяжких порушень релаксації міокарда лівого шлуночка в пацієнтів із ГХ II стадії та частою екстрасистолією (особливо шлуночковим варіантом).

Результати аналізу характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau (рис. 3.3.2) в різних клінічних групах свідчили, що у всіх обстежених групах хворих переважала концентрична гіпертрофія ЛШ (59,4 % у пацієнтів з ГХ без екстрасистолії, 54,1 % у пацієнтів з

ГХ і СВЕ та 60,0 % у пацієнтів з ГХ та частою ШЕ. В той же час, ексцентрична гіпертрофія ЛШ реєструвалась у 37,5 % хворих без аритмій, у 33,8 % пацієнтів з СВЕ та у 28 % пацієнтів з ШЕ. Концентричне ремоделювання ЛШ було виявлене у 5,4 % хворих з суправентрикулярним варіантом і у 4 % хворих з шлуночковим варіантом екстрасистолії і не було зафіксоване нами в жодному випадку у пацієнтів без аритмій. Нормальний тип геометрії ЛШ був зафіксований в 3,1 % пацієнтів з ГХ без екстрасистолії, у 6,8 % пацієнтів з ГХ та СВЕ та у 8,0 % пацієнтів з ГХ та частою ШЕ. Отримані дані не мали статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ) між різними групами обстежених.





**Рис. 3.3.2. Варіанти структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гауан (розподіл у %) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**

**Примітка.** Міжгрупова різниця відсотків не мала статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ) за критерієм  $\chi^2$

**Резюме.** Наявність частоті екстрасистолії (не залежно від її топічного варіанту) у хворих на ГХ II стадії асоціюється з перевантаженням правого шлуночка, зі збільшенням частоти реєстрації фіброзу/кальцинозу мітрального клапана, зменшенням фракції викиду та кількості пацієнтів, що мали нормальний тип трансмітрального кровотоку, а також з погіршенням релаксаційних можливостей міокарда.

Наявність частоті СВЕ у хворих на ГХ II стадії асоційована з тенденцією до перевантаження правого шлуночка, зменшенням частоти випадків фіброзу/кальцинозу АК та тенденцією до збільшення випадків аортальної регургітації.

Наявність частоті ШЕ у хворих на ГХ II стадії була асоційована зі збільшенням співвідношення КДО/ММЛШ, що може свідчити про декомпенсацію гіпертрофії ЛШ у даної категорії хворих. Окрім того, наявність частоті ШЕ була асоційована зі збільшенням частоти реєстрації фіброзу/кальцинозу МК та трикуспідальної регургітації, зменшенням фракції викиду та частоти реєстрації нормального типу трансмітрального кровотоку і погіршенням релаксаційних можливостей міокарда.

Матеріали розділу представлені в наступних статтях автора:

[76] Ivankova AV, Kuzminova NV, Lozinsky SE, Havryliuk AO, Knyazkova II, Ivanova EI. Peculiarities of daily ECG changes in patients with essential hypertension of the second stage. *Світ медицини та біології*. 2021; 1 (75): 59-63.

[87] Kuzminova NV, Ivankova AV, Ivanov VP, Lozinsky SE, Knyazkova II, Gavriluk AO. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats. *Світ медицини та біології*. 2020; 1 (71): 72-78.

[88] Kuzminova NV, Ivankova AV, Ivanov VP, Lozinsky SE, Knyazkova II, Gavriluk AO. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles. *Світ медицини та біології*. 2020; 2 (72): 79-85.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНІВ АПЕЛІНУ-13 ТА КАРДІО-МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇЇ ТОПІЧНОГО ВАРІАНТУ

#### 4.1. Рівні метаболічних факторів серцево-судинного ризику у хворих на ГХ II стадії і часту екстрасистолю

В розділі 2 (табл. 2.1.1) був наведений аналіз загальновідомих чинників ризику серцево-судинних ускладнень за рекомендаціями ESC (2013, 2018) між пацієнтами основного клінічного масиву та групи порівняння. Враховуючи наявність дисліпідемії в переважній більшості обстежених (у 84,4 % пацієнтів з ГХ без екстрасистолії та у 88,7 % хворих на ГХ і часту екстрасистолю) ми вирішили більш детально оцінити показники ліпідного спектру крові, рівень сечової кислоти (СК) та наявність гіперурикемії у обстежених пацієнтів (додаток А.4.1 табл.1).

Результати аналізу свідчили (додаток А.4.1 табл.1), що середній рівень загального холестерину (ЗХС) перевищував 5 ммоль/л в усіх обстежених групах хворих з АГ, без достовірної різниці між ними і відрізнявся лише від контрольної групи (5,60 ммоль/л у пацієнтів без аритмій, 5,91 ммоль/л у пацієнтів з СВЕ та 5,45 ммоль/л у пацієнтів з ШЕ проти 4,60 ммоль/л,  $p < 0,01$ ). При цьому кількість пацієнтів з ЗХС  $> 5$  ммоль/л була найвищою в пацієнтів з частою СВЕ, що показало достовірну різницю по відношенню до пацієнтів без аритмій (85,1 % проти 65,6 %,  $p = 0,02$ ). У пацієнтів з ШЕ цей відсоток також був вищим ніж у пацієнтів групи порівняння, що мало тенденцію до достовірності (84,1 % проти 65,6 %,  $p = 0,05$ ). В 44,6 % пацієнтів з СВЕ був зафіксований рівень ЗХС  $> 6$  ммоль/л, що мало тенденцію до достовірності порівняно з пацієнтами без екстрасистол, де таких пацієнтів було менше (25,0 %,  $p = 0,05$ ).

Середній рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) перевищував 3 ммоль/л в усіх обстежених групах хворих з ГХ, а найбільші його значення були зафіксовані у пацієнтів з частою екстрасистолією (4,04 ммоль/л у пацієнтів з ШЕ та 3,88 ммоль/л у пацієнтів з СВЕ), що статистично відрізнялось від пацієнтів без аритмій (3,2 ммоль/л,  $p < 0,008$ ) та осіб без СС та ниркової патології (2,8 ммоль/л,  $p < 0,001$ ). 94,0 % пацієнтів з ШЕ і 91,9 % хворих з СВЕ мали рівень ХС ЛПНЩ більше 3 ммоль/л, що достовірно відрізнялось від пацієнтів без аритмій, де таких хворих було 59,4 % ( $p < 0,0001$ ). Окрім того, в 52,0 % пацієнтів з шлуночковою екстрасистолією і у 37,8 % хворих з суправентрикулярною екстрасистолією був зафіксований рівень ХС ЛПНЩ більше 4 ммоль/л, що мало достовірну різницю по відношенню до пацієнтів без аритмій, де таких пацієнтів було лише 18,8 % ( $p < 0,05$ ). Рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) також був вищим у пацієнтів з екстрасистоліями, в порівнянні з гіпертоніками, що не мали порушень серцевого ритму ( $p < 0,01$ ) та здоровими особами ( $p < 0,001$ ).

Холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) нижче 1,2 ммоль/л у чоловіків та нижче 1,1 ммоль/л у жінок був зафіксований у 40,6 % пацієнтів з ГХ без екстрасистолії, у 47,3 % пацієнтів з ГХ і СВЕ та у 40,0 % пацієнтів з ГХ та ШЕ.

Середній рівень тригліцеридів (ТГ) перевищував 1,7 ммоль/л лише у пацієнтів з частою ШЕ, що достовірно відрізнялося від пацієнтів з СВЕ, пацієнтів без частої екстрасистолії ( $p < 0,01$ ) та контрольної групи ( $p = 0,03$ ), тому й найбільша кількість пацієнтів з рівнем ТГ  $> 1,7$  ммоль/л була зафіксована у пацієнтів з частою ШЕ (54,0 % проти 28,1 % у пацієнтів без аритмій,  $p = 0,02$  та проти 8,1 % у пацієнтів з СВЕ,  $p < 0,0001$ ).

Більше половини обстежених з ШЕ (52,0 %) мали ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л в поєднанні з гіпертригліцеридемією (ТГ  $> 1,7$  ммоль/л), що відрізнялось від пацієнтів з СВЕ та пацієнтів без аритмій, яких було значно менше (5,4 % та 15,6 % відповідно,  $p < 0,0009$ ). Окрім цього, 18,0 % пацієнтів з ГХ і ШЕ мали дисліпідемію у вигляді поєднання ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л зі зменшенням рівня ХС ЛПВЩ  $< 1,2$  ммоль/л у чоловіків та  $< 1,1$  ммоль/л у жінок та збільшенням рівня ТГ  $> 1,7$

ммоль/л, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з ГХ та СВЕ, де таких пацієнтів було менше (6,3 %,  $p=0,001$ ). Співвідношення ХС ЛПВЩ до ХС ЛПНЩ знову-таки було найменшим у пацієнтів з частою екстрасистолією, що достовірно відрізнялося від пацієнтів без аритмії ( $p<0,02$ ) та відносно здорових осіб ( $p<0,05$ ).

Окрім визначення ЗХС, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ, ми розраховали індекс атерогенності (ІА) за формулою:  $(ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ . Звертало увагу, що в усіх обстежених групах пацієнтів з АГ середнє значення ІА перевищувало 3 од., що достовірно відрізнялося від контрольної групи (2,97 од.,  $p<0,05$ ). Найбільша кількість пацієнтів з  $ІА > 3$  була зафіксована саме у хворих з частою екстрасистолією (88,0 % пацієнтів з ШЕ та 83,8 % пацієнтів з СВЕ), що мало статистичну достовірність по відношенню до пацієнтів без екстрасистолії, де пацієнтів з  $ІА > 3$  од. було 59,4 % ( $p<0,007$ ). Окрім того, нами була виявлена певна кількість пацієнтів, у яких ІА перевищував 4 і навіть 5 ум. од., проте статистичний аналіз між клінічними групами і групою порівняння не показав достовірних розбіжностей за цими показниками (додаток А.4.1 табл.1).

Рівні СК у пацієнтів з частою екстрасистолією були достовірно вищі (381 мкмоль/л у пацієнтів з ШЕ та 376 мкмоль/л у пацієнтів з СВЕ), ніж у хворих без екстрасистолії (318 мкмоль/л,  $p<0,004$ ) та осіб без СС та ниркової патології (303 мкмоль/л,  $p<0,001$ ). В свою чергу, кількість пацієнтів у яких була виявлена гіперурикемія (ГУ), при умові, що СК  $> 420$  мкмоль/л у чоловіків та  $> 360$  мкмоль/л у жінок, також була найбільшою у пацієнтів з екстрасистолічною аритмією (48,0 % пацієнтів з шлуночковим варіантом та 45,9 % хворих з суправентрикулярним варіантом аритмії), що мало достовірну відмінність в порівнянні з пацієнтами без аритмій, де пацієнтів з ГУ було лише 9,4 % ( $p<0,0003$ ). У 44,0 % хворих на ГХ і ШЕ та у 39,2 % пацієнтів з ГХ і СВЕ реєструвалось поєднання гіперурикемії та підвищеного рівня ХС ЛПНЩ ( $> 3$  ммоль/л), тоді як у пацієнтів групи порівняння відсоток таких хворих був достовірно меншим (6,3 %,  $p<0,001$ ). 22,0 % хворих з ШЕ мали поєднання гіперурикемії та гіпертригліцеридемії, що статистично відрізнялось від пацієнтів з СВЕ, де таких хворих було 5,4 % ( $p=0,005$ ) та від пацієнтів без аритмії, де хворих з поєднанням

гіперурикемії та гіпертригліцеридемії не було нами виявлено в жодному випадку ( $p=0,004$ ).

**Резюме.** У хворих на гіпертонічну хворобу, наявність частоті екстрасистолії, не залежно від її топічного варіанту, асоціюється з проатерогенними зсувами в сироватці крові, а саме зі збільшенням рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та кількості пацієнтів, що мають ЗХС  $> 5$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л та  $> 4$  ммоль/л, ІА  $> 3$  од., гіперурикемію та поєднання гіперурикемії та ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л, а також зі зменшенням співвідношення ХС ЛПВЩ до ХС ЛПНЩ.

Наявність частоті шлуночкової екстрасистолії у пацієнтів на гіпертонічну хворобу асоційована зі збільшенням рівня ТГ та кількості пацієнтів, що мають ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, поєднанням ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л та гіпертригліцеридемії, поєднанням ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л, ХС ЛПВЩ  $< 1,2/1,1$  ммоль/л та ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, а також з поєднанням гіпертригліцеридемії та гіперурикемії.

Отримані дані дозволяють припустити, що можливим предиктором розвитку аритмій у пацієнтів на ГХ слід розглядати зростання рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та сечової кислоти.

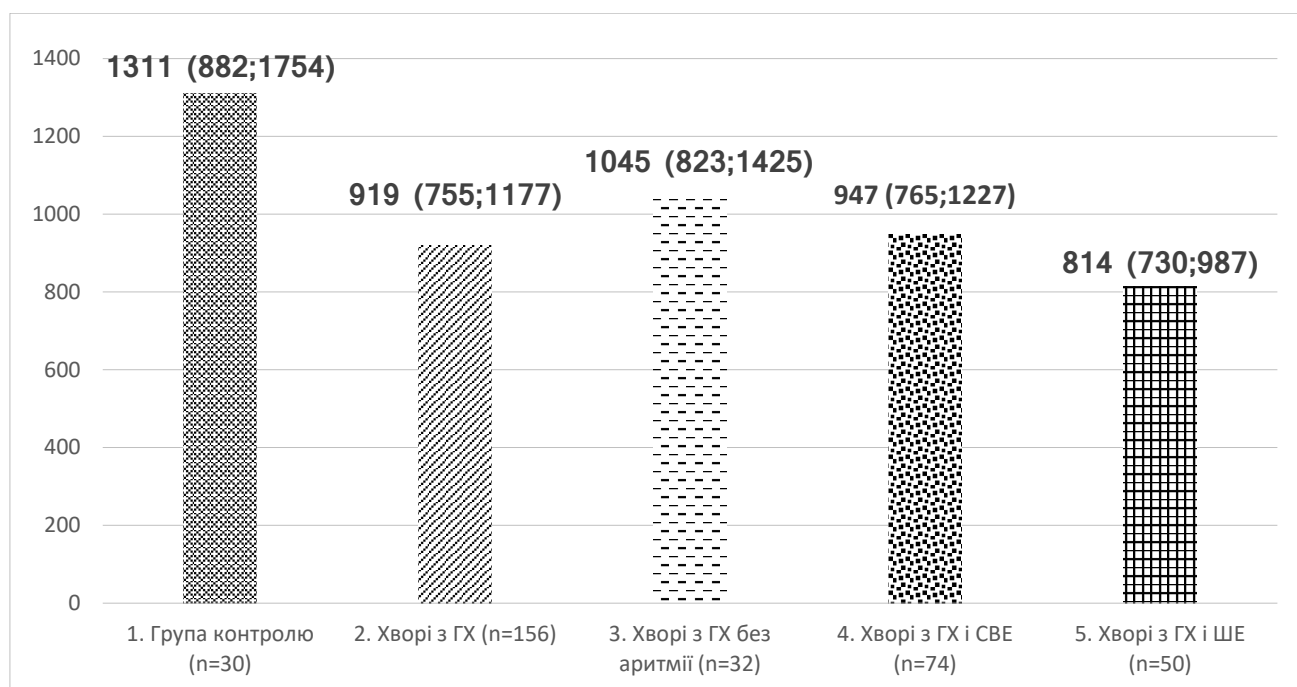
#### **4.2. Зміни рівня апеліну-13 у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію**

Окрім загальновідомих метаболічних чинників ризику серцево-судинних ускладнень (вік, стать, ПАТ  $> 60$  мм. рт. ст., паління, дисліпідемія, підвищений рівень глюкози, обтяжена серцево-судинна спадковість, надмірна маса тіла та ожиріння, наявність атеросклеротичної бляшки в басейні сонної артерії та ТІМ  $> 0,9$  мм, гіперурикемія) ми вивчали один з нещодавно відкритих метаболічних маркерів – адипокін апелін-13 (AP13).

Методом варіаційної статистики була встановлена варіація рівня AP13 в пацієнтів різних клінічних груп (рис. 4.2.1). У хворих на ГХ рівень AP13 був достовірно нижчий ( $p < 0,0001$ ) порівняно з контрольною групою, при чому як у

пацієнтів з ГХ та аритміями, так і без порушень серцевого ритму. Середнє значення AP13 в усіх пацієнтів з АГ склало 919 (755; 1177) пг/мл, що було на 29,9 % ( $p < 0,0001$ ) нижче від відповідного рівня у відносно здорових осіб та на 12,1 % ( $p = 0,002$ ) менше від рівня AP13 у хворих на ГХ без аритмій. При проведенні більш детального аналізу встановлено, що середні рівні AP13 у пацієнтів з АГ без аритмій були значно вищі, ніж у хворих з АГ і екстрасистолією. Серед хворих з аритміями найнижчий рівень AP13 був зафіксований у пацієнтів з ШЕ, що достовірно відрізнявся від рівня у пацієнтів з СВЕ (814 (730; 1227) пг/мл проти 947 (765; 1227) пг/мл відповідно,  $p = 0,0006$ ), пацієнтів з ГХ без аритмій (814 (730; 987) проти 1045 (823; 1425) пг/мл,  $p < 0,0001$ ) та пацієнтів контрольної групи (814 (730; 987) пг/мл проти 1311 (882; 1754) пг/мл,  $p < 0,0001$ ).

Для формування груп аналізу по рівню апеліну всіх хворих з АГ умовно було розподілено на 3 категорії: 1-а – з відносно низьким (ВН) рівнем (значення показника в загальній виборці  $\leq 25$  квартилю), 2-а – з проміжним рівнем і 3-я – відносно високим (ВВ) рівнем (значення показника в загальній виборці  $\geq 75$  квартилю) пептиду в обстеженій виборці пацієнтів з АГ ( $n = 156$ ). Так, згідно отриманих даних, для групи з відносно низьким рівнем значення апеліну склало  $\leq 755$  пг/мл, групи з відносно високим –  $\geq 1177$  пг/мл, відповідно для групи з проміжним значенням межі показника знаходились у діапазоні – 755-1177 пг/мл. При цьому в групу з ВН рівнем увійшло 38, проміжним – 79 і ВВ – 39 пацієнтів.



**Рис. 4.2.1. Рівні апеліну-13 сироватки крові (в пг/мл) у різних клінічних групах пацієнтів**

**Примітка:** достовірність міжгрупових відмінностей рівня апеліну сироватки розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test (наведена в таблиці)

Групи	1	2	3	4	5
1		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
2	<0,0001		0,002	нд	нд
3	<0,0001	0,002		0,04	<0,0001
4	<0,0001	нд	0,04		0,0006
5	<0,0001	нд	<0,0001	0,0006	

Проведений аналіз змін рівня AP13 у обстежених хворих з відомими факторами ССР та наявністю екстрасистолій. Встановлено, що серед усіх чоловіків (n=65), що були включені в наше дослідження, ВН рівень AP13 був зафіксований нами у 32,3 %, проміжний – у 47,7 %, ВВ – у 20,0 % (додаток А.4.2 табл. 1). Серед пацієнтів-курців (n=58), ВН рівень AP13 реєструвався у 34,5 % пацієнтів, проміжний – у 43,1 %, ВВ – у 22,4 %. Серед усіх обстежених пацієнтів основного клінічного масиву і групи порівняння (n=156) у 87 (55,8 %) встановлено ожиріння різних стадій. Переважна більшість осіб з ожирінням (52 (59,8 %)) мали проміжний рівень AP13, в той час як ВН рівень AP13 був зафіксований в 18,4 %, ВВ – у 21,8 %. Серед усіх пацієнтів з частою екстрасистолією (n=124), не залежно від її



топічного варіанту, половина хворих (63 (50,8 %)) мали проміжний рівень АР13, 21 % обстежених мали ВН рівень АР13 і 28,2 % – ВВ. Тільки 17,6 % пацієнтів з СВЕ мали ВН рівень АР13, приблизно однакова кількість хворих цієї групи мали проміжний і ВВ (40,5 % і 41,9 % відповідно) рівні АР13. У той же час, тільки 8 % пацієнтів з ШЕ мали ВВ рівень АР13, 26,0 % обстежених з ШЕ мали ВН рівень АР13 і 66,0 % - проміжний рівень АР13 (додаток А.4.2 табл. 1).

Проаналізувавши різні клінічні дані залежно від рівня АР13 сироватки можна сказати, що серед усіх обстежених з ВН рівнем АР13 55,3 % були чоловічої статі, що відрізнялось від пацієнтів з ВВ рівнем, де чоловіків було значно менше (33,3 %,  $p=0,05$ ) (додаток А.4.2 табл. 1). У пацієнтів з ВН рівнем АР13 52,6 % палили, що мало достовірну різницю з пацієнтами у яких був встановлений проміжний рівень АР13 (31,6 %,  $p=0,03$ ). Більша кількість пацієнтів з проміжним рівнем АР13 мали ожиріння, що було достовірно більше по відношенню до пацієнтів з ВН рівнем (65,8 % проти 42,1 %,  $p=0,02$ ), в групі хворих з ВВ рівнем АР13 ожиріння встановлено у 48,7 %. Серед пацієнтів з ВВ рівнем АР13 89,7 % мали часту екстрасистолією, серед пацієнтів з ВН рівнем вона була зафіксована у 68,7 % хворих ( $p=0,02$ ). У пацієнтів з ВВ рівнем АР13 в 79,5 % реєструвалась СВЕ, що достовірно відрізнялось, як від групи хворих з ВН рівнем, так і від хворих з проміжним рівнем АР13 (34,2 % та 38,0 % відповідно,  $p<0,0001$ ). В той же час, при ШЕ спостерігалась інша картина. У хворих з ВВ рівнем АР13 тільки у 10,3 % реєструвалась ШЕ, в той час як в групі з проміжним рівнем АР13 ШЕ зафіксовані у 41,8 %, а в групі з ВН рівнем – у 34,2 % пацієнтів ( $p<0,05$  між всіма групами).

Оцінивши показники добового моніторування АТ в залежності від рівня АР13 можна сказати, що середні значення діастолічного АТ в денний час (ДАТден) та систолічного АТ в нічний час (САТніч) були достовірно вищими у пацієнтів з ВН рівнем АР13, порівняно з пацієнтами з ВВ значенням (92 (81;98) проти 84 (78;90) мм рт. ст.,  $p=0,03$  та 143 (136; 160) проти 138 (121; 150) мм рт. ст. відповідно,  $p=0,04$ ) (табл. 4.2.1). Показник індексу часу систолічного АТ (ІЧ САТ) був найвищим в групі хворих з рівнем АР13  $\leq 755$  пг/мл, в порівнянні з відповідним показником у пацієнтів з проміжним рівнем АР13 (91 % проти 89 %,  $p=0,05$ ).

$p=0,02$ ), тоді як в групі хворих з рівнем  $AP13 \geq 1177$  пг/мл показник ІЧ САТ був найменшим та достовірно нижчим по відношенню до рівня ІЧ САТ у пацієнтів з проміжним рівнем  $AP13$  (80 % проти 89 %,  $p=0,04$ ) (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

**Показники добового моніторування АТ в залежності від рівня  $AP13$  в пацієнтів з АГ**

Показники ДМ АТ	Рівні $AP13$ сироватки в пг/мл			P
	1.ВН (n=38)	2.Проміжний (n=79)	3.ВВ (n=39)	
САТдоб, мм рт. ст.	152 (139; 168)	150 (140; 160)	148 (136; 160)	НД
ДАТдоб, мм рт. ст.	88 (80; 96)	88 (77; 95)	84 (78; 96)	НД
САТден, мм рт. ст.	153 (141; 173)	150 (142; 163)	151 (141; 165)	НД
ДАТден, мм рт. ст.	92 (81; 98)	91 (79; 98)	84 (78; 90)	<b>P1-3=0,03</b>
САТніч, мм рт. ст.	143 (136; 160)	142 (127; 158)	138 (121; 150)	<b>P1-3=0,04</b>
ДАТніч, мм рт. ст.	77 (71; 87)	80 (72; 90)	78 (72; 86)	НД
ДІ САТ, %	9 (6; 11)	9 (5; 12)	9 (4; 12)	НД
ДІ ДАТ, %	11 (8; 13)	11 (3; 15)	11 (3; 16)	НД
ІЧ САТ, %	91 (63; 122)	89 (61; 100)	80 (50; 95)	<b>P1-2=0,02</b> <b>P2-3=0,04</b>
ІЧ ДАТ, %	85 (66; 96)	83 (68; 96)	86 (54; 100)	НД

**Примітки:**

1. САТдоб, САТден і САТніч – добовий, денний і нічний систолічний артеріальний тиск відповідно; ДАТдоб, ДАТден і ДАТніч – добовий, денний і нічний діастолічний артеріальний тиск відповідно; ІЧ – індекс часу, ДІ – добовий індекс;
2. Тут і далі міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test, відносних (%) – за критерієм  $\chi^2$

Аналіз наявності залежності ЕхоКГ-показників з рівнем  $AP13$  у пацієнтів на ГХ показав, що показники передньо-заднього розміру лівого передсердя (ЛП), індексу лівого передсердя (іЛП), а також співвідношення лівого передсердя до кінцево-діастолічного розміру (ЛП/КДР) були достовірно вищими в групі хворих з ВН та проміжним значенням  $AP13$  по відношенню до пацієнтів з ВВ рівнем  $AP13$  (табл. 4.2.2).

## ЕхоКГ-показники в залежності від рівня АР13 сироватки в пацієнтів з ГХ

ЕхоКГ-показники	Рівні АР13 сироватки в пг/мл			Р
	1.ВН (n=38)	2.Проміжний (n=79)	3.ВВ (n=39)	
КСР, мм	35 (32; 38)	34 (31; 36)	34 (31; 37)	НД
КДР, мм	51 (48; 54)	51 (47; 54)	50 (47; 53)	НД
ЛП, мм	41 (38; 44)	41 (38; 44)	38 (35; 42)	<b>P1-3=0,04</b> <b>P2-3=0,03</b>
іЛП, мм/м <sup>2</sup>	21,4 (19,4; 23,1)	21,2 (19,4; 22,9)	20,0 (17,8; 21,6)	<b>P1-3=0,04</b> <b>P2-3=0,03</b>
ЛП/КДР	0,80 (0,75; 0,82)	0,80 (0,73; 0,86)	0,75 (0,68; 0,80)	<b>P1-3=0,05</b> <b>P2-3=0,04</b>
ПШ, мм	27 (24; 29)	28 (25; 31)	28 (24; 33)	НД
dAo, мм	32 (30; 35)	32 (30; 34)	33 (31; 35)	НД
ТЗСЛШд, мм	11,9 (11,3; 12,6)	12,0 (11,1; 13,0)	11,7 (11,0; 12,9)	НД
ТМШПд, мм	11,6 (10,3; 12,2)	11,7 (11,0; 12,6)	11,6 (10,0; 13,0)	НД
ВТС, од.	0,46 (0,42; 0,50)	0,47 (0,42; 0,51)	0,46 (0,42; 0,50)	НД
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	154 (133; 170)	155 (132; 173)	154 (125; 175)	НД
КДО/ММЛШ, мл/г	0,59 (0,53; 0,68)	0,55 (0,48; 0,61)	0,57 (0,49; 0,62)	<b>P1-2=0,04</b>
ФВ, %	57 (53; 61)	59 (55; 64)	58 (55; 64)	НД
<b>Структурно-геометричне ремоделювання за Ganaei</b>				
Нормальний тип	3 (7,9 %)	2 (2,5 %)	5 (12,8 %)	<b>P2-3=0,03</b>
Концентричне ремоделювання	1 (2,6 %)	4 (5,1 %)	1 (2,6 %)	НД
Концентрична гіпертрофія	20 (52,6 %)	45 (57,0 %)	24 (61,5 %)	НД
Ексцентрична гіпертрофія	14 (36,8 %)	28 (35,4 %)	9 (23,1 %)	НД

**Примітки:** КСР і КДР – кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний розміри; КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; іЛП – індекс лівого передсердя, ПШ – передньо-задній розмір правого шлуночка; dAo – діаметр аорти; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ВТС – відносна товщина стінки; іММЛШ – індекс маси міокарда; ФВ – фракція викиду.

Співвідношення кінцево-діастолічного об'єму до маси міокарда лівого шлуночка (КДО/ММЛШ) також було вищим у пацієнтів з ВН рівнем АР13, по відношенню до пацієнтів з проміжним рівнем. Результати аналізу характеру

структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) за Ganau показали достовірні відмінності лише по відношенню до нормальної геометрії ЛШ. Так, 12,8 % хворих з ВВ рівнем AP13 мали нормальну геометрію ЛШ в порівнянні з пацієнтами з проміжним рівнем AP13 (2,5 %,  $p=0,03$ ) (табл. 4.2.2).

Проаналізувавши структуру порушень серцевого ритму (за даними ХМ ЕКГ) залежно від рівня AP13 сироватки, ми встановили, що найбільша кількість хворих з суправентрикулярною та шлуночковою екстрасистолією була виявлена в пацієнтів з проміжним рівнем AP13 ( $n=53$  та  $n=61$ ), що очевидно пов'язане з найбільшою кількістю хворих, що мали проміжний рівень AP13 (додаток А.4.2 табл. 2). В той же час, найбільша кількість СВЕ за добу та за 1 год дослідження була зафіксована у пацієнтів з ВВ рівнем AP13, що мало достовірну різницю по відношенню до пацієнтів з ВН та проміжними рівнями AP13 (795 проти 413 та 485 відповідно,  $p<0,0004$ ; 36 проти 12 та 15 відповідно,  $p<0,0004$ ). Окрім того, тенденція до збільшення відсотку пацієнтів, що мали хоча б один епізод СВТ за добу, також була зафіксована у пацієнтів з ВВ рівнем AP13. Слід зауважити, що хворі з стійкими нападами СВТ і ФП ( $> 30$  с) у дослідження не включались (розд. 3.1.), проте найбільша тривалість епізодів СВТ також була зафіксована в пацієнтів з ВВ рівнем AP13, що достовірно відрізнялося від пацієнтів з ВН рівнем AP13 (20 с проти 14 с,  $p=0,04$ ).

Пацієнти з ШЕ показали абсолютно протилежні дані, адже кількість ШЕ за добу і за 1 год дослідження була достовірно вищою у пацієнтів з ВН і проміжними рівнями AP13, на відміну від пацієнтів з ВВ рівнем AP13 (864 та 647 проти 32,  $p<0,003$ ; 36 та 27 проти 1,  $p<0,003$ ). Відсоток пацієнтів з парними ШЕ та кількість парних ШЕ за добу також були достовірно вищими у пацієнтів з ВН та проміжними рівнями AP13, в порівнянні з пацієнтами з ВВ рівнем AP13 (26,3 % та 36,7 % проти 7,7 %,  $p<0,03$ ; 18 та 14 проти 7,  $p<0,03$ ). 16 пацієнтів з проміжним рівнем AP13 мали політопну ШЕ, що достовірно відрізнялося від пацієнтів з ВВ рівнем AP13, де такий пацієнт був лише один ( $p=0,01$ ) (додаток А.4.2 табл. 2).

Оцінка залежності показників ліпідного спектру крові та рівня сечової кислоти від рівня AP13 виявила, що середнє значення ЗХС було достовірно вищим

у пацієнтів з ВВ рівнем АР13, як по відношенню до пацієнтів з ВН, так і з проміжним рівнями (6,02 ммоль/л проти 5,55 ммоль/л,  $p=0,04$  та проти 5,48 ммоль/л відповідно,  $p=0,02$ ) (табл. 4.2.3). В той же час, середнє значення ТГ було найвищим у пацієнтів з проміжним рівнем АР13, що також виявило достовірну різницю, як по відношенню до пацієнтів з ВН, так і до пацієнтів з ВВ рівнями АР13 (1,56 ммоль/л проти 1,40 ммоль/л,  $p=0,02$  та проти 1,31 ммоль/л відповідно,  $p=0,005$ ). 92,3 % хворих з ВВ рівнем АР13 мали ХС ЛПНЩ більше ніж 3,0 ммоль/л, тоді як кількість хворих з ВН рівнем АР13 була меншою (76,3 %,  $p=0,05$ ). Середні значення ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності також були найвищі у пацієнтів з ВВ рівнем АР13, що виявило достовірні відмінності в порівнянні з пацієнтами з ВН рівнем (0,90 ммоль/л проти 0,80 ммоль/л,  $p=0,04$  та 4,32 проти 3,60,  $p=0,03$ ). Найбільша кількість хворих з ХС ЛПНЩ більше 3 ммоль/л та ТГ більше 1,7 ммоль/л була зафіксована в групі пацієнтів з проміжним рівнем АР13, що мало достовірну відмінність по відношенню до групи з ВВ рівнем АР13 (31,6 % проти 10,3 %,  $p=0,01$ ). Середній рівень сечової кислоти та кількість випадків гіперурикемії не виявили достовірних відмінностей серед обстежених груп хворих (табл. 4.2.3).

**Метаболічні чинники ризику залежно від рівня АР13 сироватки в пацієнтів з АГ**

Метаболічні чинники ризику	Рівні АР13 сироватки в пг/мл			P
	1.ВН (n=38)	2.Проміжний (n=79)	3.ВВ (n=39)	
ЗХС, ммоль/л	5,55 (4,80; 6,09)	5,48 (5,13; 6,23)	6,02 (5,44; 6,53)	<b>P1-3=0,04</b> <b>P2-3=0,02</b>
ТГ, ммоль/л	1,40 (1,17; 1,70)	1,56 (1,30; 1,90)	1,31 (1,15; 1,55)	<b>P1-2=0,02</b> <b>P2-3=0,005</b>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,17 (1,04; 1,30)	1,16 (1,06; 1,28)	1,17 (1,07; 1,29)	НД
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,65 (3,10; 4,11)	3,89 (3,25; 4,33)	3,86 (3,43; 4,36)	НД
ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л абс. к-ть (%)	29 (76,3 %)	69 (87,3 %)	36 (92,3 %)	<b>P1-3=0,05</b>
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,80 (0,73; 0,92)	0,84 (0,73; 1,00)	0,90 (0,79; 0,99)	<b>P1-3=0,04</b>
ХС ЛПНЩ > 3 + ТГ > 1,7 абс. к-ть (%)	6 (15,8 %)	25 (31,6 %)	4 (10,3 %)	<b>P2-3=0,01</b>
ІА	3,60 (3,00; 4,33)	3,82 (3,17; 4,61)	4,32 (3,45; 4,67)	<b>P1-3=0,03</b>
СК, мкмоль/л	382 (339; 410)	365 (328; 405)	353 (323; 423)	НД
ГУ, абс. к-ть (%)	14 (36,8 %)	31 (39,2 %)	16 (41,0 %)	НД

**Примітки:** СК – сечова кислота; ГУ – гіперурікемія (СК > 420 у чоловіків і > 360 мкмоль/л для жінок); ІА – індекс атерогенності.

Окрім того, ми оцінили залежність показників функціонального стану нирок (рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), мікроальбумінурії, цистатину С, а також розраховали ШКФ за рівнем креатиніну і цистатину С) від рівня АР13 в пацієнтів на ГХ, проте жодних достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 4.2.4).

**Показники функціонального стану нирок в залежності від рівня апеліну-13 сироватки в пацієнтів з ГХ**

Показники функціонального стану нирок	Рівні апеліну-13 сироватки в пг/мл			P
	1.ВН (n=38)	2.Проміжний (n=79)	3.ВВ (n=39)	
Креатинін, мкмоль/л	88,1 (76,0; 96,0)	85,0 (77,0; 94,0)	85,0 (77,0; 93,0)	НД
Калій, ммоль/л	4,30 (4,10; 4,38)	4,15 (4,02; 4,31)	4,21 (3,97; 4,32)	НД
Натрій, ммоль/л	140,0 (138,0; 142,0)	141,0 (138,0; 145,0)	141,0 (138,0; 144,0)	НД
(Калій/Натрій)*100	0,03 (0,02; 0,03)	0,02 (0,02; 0,03)	0,02 (0,02; 0,03)	НД
Наявність МАУ, абс. к-ть (%)	14 (36,8 %)	31 (39,2 %)	13 (33,3 %)	НД
МАУ в мг/мл	150 (90; 220)	150 (100; 240)	170 (140; 260)	НД
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	59,1 (46,4; 65,6)	51,4 (44,0; 67,5)	54,0 (45,8; 70,6)	НД
ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	37 (97,4 %)	73 (92,4%)	37 (94,9 %)	НД
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	19 (50,0 %)	51 (64,6%)	27 (69,2 %)	НД
ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	7 (18,4 %)	23 (29,1%)	9 (23,1 %)	НД
Цистатин С, мг/л	1,16 (0,97; 1,36)	1,16 (0,99; 1,36)	1,14 (1,00; 1,39)	НД
ШКФ за цистатином С, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	64,7 (49,7; 79,0)	61,5 (50,2; 76,9)	59,9 (47,4; 72,3)	НД
ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	35 (92,1 %)	68 (86,1 %)	36 (92,3 %)	НД
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	15 (39,5 %)	38 (48,1 %)	20 (51,3 %)	НД
ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	7 (18,4 %)	7 (8,9 %)	7 (17,9 %)	НД

**Примітки:** МАУ – мікроальбумінурія; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

**Резюме.** У хворих на есенціальну АГ рівень апеліну-13 був значно нижчий порівняно з контролем ( $p < 0,0001$ ), при чому при наявності екстрасистолії середній

вміст AP13 був суттєво менший, ніж у пацієнтів на ГХ без аритмії ( $p=0,02$ ). Найнижчий рівень апеліну-13 був зафіксований у пацієнтів на ГХ і ШЕ, що достовірно відрізнялося від відповідного рівня AP13 у пацієнтів на ГХ СВЕ ( $p=0,0006$ ), що підтверджує думку вчених про те, що порушення продукції апеліну веде до розвитку життєво небезпечних аритмій та дозволяє розглядати шлуночковий варіант екстрасистолії як більш гемодинамічно і прогностично несприятливий, ніж надшлуночковий.

Відносно низький рівень апеліну-13 ( $\leq 755$  пг/мл) був зареєстрований у 38 обстежених хворих з ГХ та асоціювався з чоловічою статтю, курінням, вищими величинами САТніч, ДАТден та ІЧ САТ, перевантаженням лівого передсердя та найбільшою кількістю реєстрації ШЕ (в тому числі парних ШЕ), як за добу, так і за 1 год дослідження.

Проміжний рівень апеліну-13 (755-1177 пг/мл) був зафіксований у 79 обстежених хворих та асоціювався з ожирінням, збільшенням частоти реєстрації частоті ШЕ (в тому числі політопних ШЕ), збільшенням ЛП, іЛП, ЛП/КДР, підвищенням рівня ТГ та кількості хворих, що мали ХС ЛПНЩ більше 3 ммоль/л та ТГ більше 1,7 ммоль/л.

39 обстежених пацієнтів мали відносно високий рівень апеліну-13 ( $\geq 1177$  пг/мл), що асоціювалось зі збільшенням кількості випадків реєстрації частоті екстрасистолії (зокрема суправентрикулярного варіанту), тривалості епізодів СВТ, збільшенням реєстрації нормального типу ремоделювання ЛШ, а також зі збільшенням таких показників ліпідного спектру крові, як ЗХС та ХС ЛПДНЩ, а також з найвищим показником ІА (4,32 од.) та кількістю хворих, що мали ХС ЛПНЩ більше 3 ммоль/л. В той же час, шлуночковий варіант екстрасистолії був зафіксований у найменшій кількості хворих з відносно високим рівнем апеліну-13.



### **4.3. Асоціативні зв'язки між змінами сироваткового рівня апеліну-13 та різними клініко-інструментальними і лабораторними параметрами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними видами екстрасистолій (Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена)**

Враховуючи наш інтерес до проблеми асоціативного зв'язку апеліну-13 з порушеннями серцевого ритму в пацієнтів із неускладненою ГХ нами проведений ранговий кореляційний аналіз Спірмена (Spearman Rank Order Correlations) між AP13 і іншими клініко-інструментальними та лабораторними параметрами. В таблиці 4.3.1 представлені лише ті клінічні, інструментальні та лабораторні показники, які мали достовірний зв'язок. Результати рангового кореляційного аналізу свідчили, що сироватковий рівень апеліну-13 виявив достовірні зворотні кореляційні зв'язки з наявністю частої ШЕ ( $r=-0,347$ ;  $p<0,0001$ ), загальною кількістю ШЕ за 1 год дослідження ( $r=-0,514$ ;  $p<0,0001$ ), наявністю парних ШЕ ( $r=-0,384$ ;  $p<0,0001$ ) та наявністю частою екстрасистолії не залежно від її топічного варіанту ( $r=-0,298$ ;  $p=0,009$ ) (табл. 4.3.1). Також достовірні зворотні кореляційні зв'язки були виявлені між AP13 і чоловічою статтю ( $r=-0,193$ ;  $p=0,02$ ), курінням ( $r=-0,224$ ;  $p=0,01$ ), обтяженою спадковістю щодо серцево-судинної патології ( $r=-0,169$ ;  $p=0,04$ ), середньо-нічним САТ ( $r=-0,224$ ;  $p=0,009$ ), індексом часу САТ ( $r=-0,287$ ;  $p=0,008$ ), індексом ЛП ( $r=-0,254$ ;  $p=0,009$ ), співвідношенням ЛП до КДР ( $r=-0,213$ ;  $p=0,02$ ), нормальним типом структурно-геометричного ремоделювання за Ganau ( $r=-0,324$ ,  $p=0,0004$ ) та тригліцеридами ( $r=-0,321$ ,  $p<0,0001$ ). В той же час, прямі кореляційні зв'язки були виявлені між рівнем AP13 та наявністю частої СВЕ ( $r=0,276$ ;  $p=0,01$ ), загальною кількістю СВЕ за 1 год ( $r=0,417$ ;  $p<0,0001$ ), загальним холестерином ( $r=0,287$ ;  $p=0,008$ ) та індексом атерогенності ( $r=0,198$ ;  $p=0,02$ ).

**Асоціативні зв'язки рівня апеліну-13 з різними клініко-інструментальними показниками (рангова кореляція Спірмена)**

<b>Клініко-інструментальні показники</b>	<b>Spearman R</b>	<b>p-value</b>
Наявність частої екстрасистоїї, бали (1 – так, 0 – ні)	-0,298	0,009
Наявність частої ШЕ, бали (1 – так, 0 – ні)	-0,347	<0,0001
Наявність частої СВЕ, бали (1 – так, 0 – ні)	0,276	0,01
Чоловіча стать, бали (1 – так, 0 – ні)	-0,193	0,02
Куріння, бали (1 – так, 0 – ні)	-0,224	0,01
Обтяжена спадковість по ГХ, бали (1 – так, 0 – ні)	-0,169	0,04
САТніч, мм рт. ст. (за даними ДМ АТ)	-0,224	0,02
ІЧ САТ, % (за даними ДМ АТ)	-0,287	0,008
іЛП мм/м <sup>2</sup> (за даними ЕхоКГ)	-0,254	0,009
ЛП/КДР (за даними ЕхоКГ)	-0,213	0,02
Нормальний тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау, бали (1 – так, 0 – ні) (за даними ЕхоКГ)	-0,324	0,0004
Загальна кількість СВЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	0,417	<0,0001
Загальна к-ть ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	-0,514	<0,0001
Наявність парних ШЕ, бали (1 – так, 0 – ні) (за даними ХМ ЕКГ)	-0,384	<0,0001
ЗХС, ммоль/л	0,287	0,008
Тригліцериди, ммоль/л	-0,321	<0,0001
ІА, ум.од.	0,198	0,02

**Примітка.** ШЕ – шлуночкова екстрасистоля, СВЕ – суправентрикулярна екстрасистоля, ГХ – гіпертонічна хвороба, САТніч – середньо-нічний систолічний артеріальний тиск, ІЧ САТ – індекс часу систолічного артеріального тиску, ДМ АТ – добове моніторування артеріального тиску, іЛП – індекс лівого передсердя, КДР – кінцево-дастолічний розмір лівого шлуночка, ЛШ – лівий шлуночок, ЕхоКГ – ехокардіографія, ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування

**Резюме.** Отримані дані демонстрували зворотній зв'язок апеліну-13 з характером шлуночкового аритмогенезу (наявність ШЕ, загальна кількість ШЕ за 1

год та наявність парних ШЕ), деякими факторами ризику серцево-судинних ускладнень (чоловіча стать, куріння та обтяжена спадковість), з середньо-нічним САТ та індексом часу САТ, порушеннями гемодинаміки (іЛП, ЛП/КДР) та рівнем тригліцеридів. З іншого боку звертав увагу факт наявності прямих зв'язків рівня апеліну-13 з наявністю частої СВЕ та загальною кількістю СВЕ за 1 год дослідження, а також з рівнем загального холестерину.

Матеріали розділу представлені в наступних працях автора:

[8] Іванкова АВ. Залежність клінічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолю. Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2021”. Вінниця, 2021; 520.

[13] Іванкова АВ, Кузьміна НВ. Зв'язок наявності порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу з рівнем сечової кислоти. Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. Вінниця, 2019; 20-2.

[14] Іванкова АВ, Кузьміна НВ. Залежність ехокардіографічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я України”. Харків, 2021; 55.

[89] Kuzminova NV, Ivankova AV, Lozinsky SE, Knyazkova II, Kulchytska OM, Gavriluk AO. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols. Світ медицини та біології. 2019; 3 (69): 83-89.

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНІВ ЦИСТАТИНУ С ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І ЧАСТУ ЕКСТРАСИСТОЛІЮ

#### 5.1. Зміни рівня цистатину С у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією і супутньою екстрасистолією

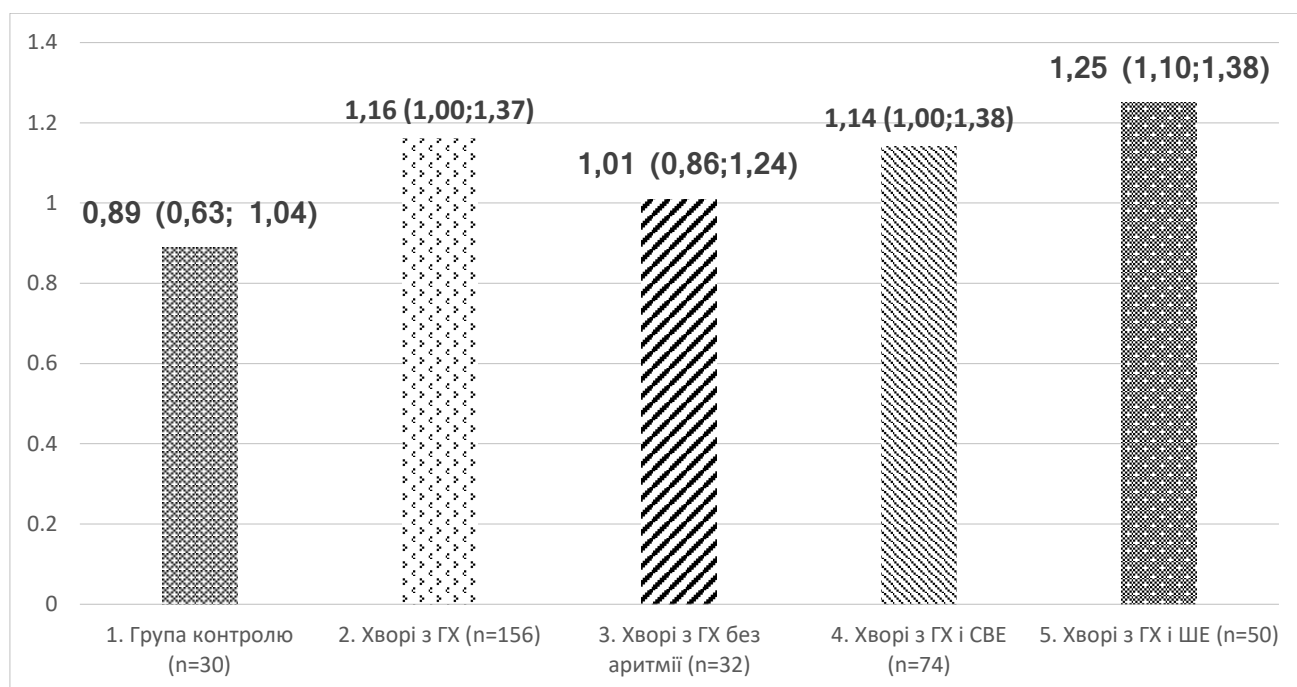
На сьогодні достеменно невідомо як впливають різні форми порушень серцевого ритму, в тому числі екстрасистолії, на стан функції нирок у пацієнтів з ГХ. Проте існують відомості, що такі фактори ризику, як ожиріння, метаболічний синдром, АГ, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу, а також механізми (запалення, окислювальний стрес, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) розвитку фібриляції передсердь і дисфункції нирок співпадають [155]. Велика кількість досліджень спрямована на вивчення взаємозв'язку між фібриляцією передсердь і нирковою дисфункцією, доведено, що не тільки ниркова дисфункція є предиктором виникнення аритмій, а й наявність аритмії асоціюється зі збільшенням вірогідності подальшого зниження ШКФ та наростання альбумінурії за рахунок погіршення системної і внутрішньониркової гемодинаміки, проте ранні маркери порушення функції нирок у хворих на ГХ і супутню екстрасистолію продовжують вивчатись та потребують уточнення.

Для оцінки функціонального стану нирок у клінічній практиці використовується визначення ШКФ за креатиніном, однак її зниження відбувається тільки при зменшенні кількості нефронів, що функціонують, що стало передумовою до пошуку більш ранніх та чутливих методів діагностики [97].

Доведено, що ранньою ознакою ураження клубочкового апарату нирок є мікроальбумінурія (МАУ), яка свідчить про порушення мембран клубочків, є відображенням запальної ендотеліальної дисфункції і являється предиктором кардіоваскулярних катастроф у хворих з серцево-судинною патологією [22, 40, 97].

Окрім того, у якості раннього і найбільш інформативного маркеру ниркової дисфункції згідно настанов KDIGO 2012 і 2020 виступає цистатин С (ЦисС). ЦисС вільно фільтрується через клубочкову мембрану, в зв'язку з низькою молекулярною масою. Через це рівень ЦисС відносно стабільний в системній циркуляції. Доведено, що показник є більш чутливим маркером зниження ШКФ ніж креатинін, тому що на нього не впливають такі фактори, як вік, стать, м'язова маса, особливості харчування, фізична активність та раса. При цьому він слугує ефективним маркером для раннього виявлення ниркової недостатності навіть при нормальному рівні креатиніну [2, 127, 128].

По аналогії до розділу 4, де ми оцінювали зміни рівня апеліну-13, ми детально проаналізували залежності рівня цистатину С сироватки з різними клініко-інструментальними та лабораторними параметрами. Методом варіаційної статистики був встановлений середні рівні ЦисС сироватки в загальній виборці, в пацієнтів різних клінічних груп та у відносно здорових нормотензивних осіб (рис. 5.1.1). У хворих на ГХ середній рівень ЦисС склав 1,16 (1,00; 1,37) мг/л, що було на 23,3 % ( $p < 0,0001$ ) вище від відповідного рівня у пацієнтів групи контролю. При проведенні більш детального аналізу встановлено, що середні рівні ЦисС у пацієнтів з ГХ без аритмій були нижчі, ніж у хворих на ГХ та екстрасистолю. Серед хворих з аритміями найвищий рівень ЦисС був зафіксований у пацієнтів з частою ШЕ, що достовірно відрізнявся від відповідного рівня ЦисС у пацієнтів з СВЕ (1,25 (1,10; 1,38) мг/л проти 1,14 (1,00; 1,38) мг/л,  $p = 0,04$ ), пацієнтів без аритмій (1,25 (1,10; 1,38) мг/л проти 1,01 (0,86; 1,24) мг/мл,  $p = 0,001$ ) та контрольної групи (1,25 (1,10; 1,38) мг/л проти 0,89 (0,63; 1,04) мг/л відповідно,  $p < 0,0001$ ).



**Рис 5.1.1. Рівні цистатину С сироватки крові (в мг/л) у різних клінічних групах пацієнтів**

**Примітка:** достовірність міжгрупових відмінностей рівня цистатину С сироватки розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test (наведена в таблиці)

Групи	1	2	3	4	5
1		<0,0001	0,04	0,0005	<0,0001
2	<0,0001		0,01	нд	нд
3	0,04	0,01		0,02	0,001
4	0,0005	нд	0,02		0,04
5	<0,0001	нд	0,001	0,04	

Для формування груп аналізу по рівню цистатину С, умовно було виділено 3 категорії хворих: 1-а - з умовно низьким (ВН) рівнем (значення показника в загальній виборці  $\leq 25$  квантилю), 2-а – з проміжним рівнем і 3-я - умовно високим (ВВ) рівнем (значення показника в загальній виборці  $\geq 75$  квантилю) ЦисС в обстеженій виборці пацієнтів з ГХ (n=156). Так, згідно даних таблиці 1 (додаток А.5.1), для групи з відносно низьким рівнем значення ЦисС склало  $\leq 1,00$  і групи з відносно високим –  $\geq 1,37$  мг/л, відповідно для групи з проміжним значенням межі показника знаходились у діапазоні – 1,00-1,37 мг/л. При цьому в групу з ВН рівнем увійшло 40, проміжним – 76 і ВВ – 40 пацієнтів відповідно.

Аналіз різних клінічних даних (факторів ССР, тривалість та наявність частої екстрасистолії) залежно від рівня ЦисС сироватки наведений в додатку А.5.1 (табл. 1). Встановлено, що серед усіх чоловіків (n=65), що були включені у наше дослідження, ВВ рівень ЦисС був зафіксований нами у 15,4 %, проміжний – у 49,2 %, ВН – у 35,4 %. Серед пацієнтів, що палили (n=58) ВВ рівень ЦисС був зафіксований в 19,0 % пацієнтів, проміжний – у 50,0 %, ВН – у 31,0 %. Як і у випадку з АР13, переважна більшість осіб з ожирінням (44 (50,6 %)) мали проміжний рівень ЦисС, тоді як ВВ рівень ЦисС був зафіксований у 27,6 %, ВН – у 21,8 %. Серед усіх обстежених пацієнтів основного клінічного масиву і групи порівняння, важкий (III) ступінь гіпертензії мали 49 осіб, більшість з них (26 (53,1 %)) мали проміжний рівень ЦисС, в той час як ВВ рівень був зафіксований у 32,6 %, а ВН – у 14,3 %. Серед усіх пацієнтів з частою екстрасистолією (n=124), не залежно від її топічного варіанту, половина хворих (65 (52,4 %)) мала проміжний рівень ЦисС, 28,2 % обстежених мали ВВ рівень ЦисС, а 19,4 % – ВН показника. 47,3 % пацієнтів з СВЕ мали проміжний рівень ЦисС, приблизно однакова кількість хворих цієї групи мали ВВ і ВН (27,0 % і 25,7 % відповідно) рівні ЦисС. Лише 10 % пацієнтів з ШЕ мали ВН рівень ЦисС, 30,0 % обстежених з ШЕ мали ВВ рівень і 60,0 % – проміжний рівень ЦисС (додаток А.5.1, табл. 1).

Проаналізувавши вищевказані клінічні дані залежно від рівня ЦисС сироватки можна сказати, що серед усіх обстежених з ВВ рівнем ЦисС 25,0 % були чоловічої статі, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним і ВН рівнями, де чоловіків було більше (42,1 % та 57,5 % відповідно,  $p < 0,06$ ) (додаток А.5.1, табл. 1). 40,0 % пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС і 34,2 % пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС мали важкий (III) ступінь гіпертензії, що було достовірно більше по відношенню до пацієнтів з ВН рівнем (17,5 %,  $p < 0,04$ ). Найдовша тривалість екстрасистолії була зареєстрована в пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС, в порівнянні з пацієнтами, що мали ВН рівень показника (7 (3;12) проти 3 (0;8) років,  $p = 0,02$ ). 87,5 % пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС і 85,5 % пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС мали часту екстрасистолію, що достовірно відрізнялось від групи з ВН рівнем, де хворих з екстрасистоліями було менше (60,0 %,  $p < 0,005$ ). 37,5 %

пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС і 39,5 % хворих з проміжним рівнем ЦисС мали шлуночковий варіант екстрасистолії, що статистично відрізнялось від пацієнтів з ВН рівнем, де хворих з ШЕ було лише 12,5 % ( $p < 0,02$ ).

Оцінивши показники ДМ АТ в залежності від рівня ЦисС можна стверджувати, що середні значення систолічного та пульсового АТ в нічний час (САТніч та ПАТніч) були достовірно вищі у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялося від відповідних значень САТніч і ПАТніч у пацієнтів з проміжним та ВН рівнями ЦисС (148 (136; 159) проти 140 (127; 152) та проти 139 (129; 150) мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,03$ ; 70 (59; 76) проти 60 (54; 72) та проти 59 (50; 62) мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,02$ ) (табл. 5.1.1). Швидкість раннього підйому систолічного та діастолічного АТ (ШРП САТ та ШРП ДАТ) також була найвищою у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялося як від пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС, так і від пацієнтів з ВН значенням показника (94 (58; 130) проти 82 (44; 108) та проти 81 (41; 99) мм рт. ст./год відповідно,  $p < 0,04$ ; 66 (51; 90) проти 51 (41; 79) та проти 48 (31; 79) мм рт. ст./год відповідно,  $p < 0,04$ ). Середнє значення добового індексу по діастолічному АТ (ДІ ДАТ) в пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС склало 14 %, що було достовірно вище, ніж у пацієнтів з ВН рівнем цього протеїну (9 %,  $p = 0,04$ ). Показник варіабельності систолічного та діастолічного АТ в нічний час (Вар САТніч та Вар ДАТніч) у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС досягнув критичних значень в 17 та 14 мм рт. ст., що було достовірно вище, ніж у пацієнтів з ВН рівнем ЦисС (17 (10; 20) проти 11 (8; 15) мм рт. ст.,  $p = 0,03$  та 14 (9; 17) проти 9 (7; 12) мм рт. ст. відповідно,  $p = 0,02$ ) (табл. 5.1.1).



**Показники добового моніторингування АТ залежно  
від рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ**

Показники ДМ АТ	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
САТдоб, мм рт. ст.	149 (139; 166)	148 (140; 160)	150 (139; 165)	НД
ДАТдоб, мм рт. ст.	86 (78; 95)	86 (79; 95)	89 (78; 95)	НД
САТден, мм рт. ст.	149 (140; 171)	150 (141; 164)	152 (142; 169)	НД
ДАТден, мм рт. ст.	89 (77; 98)	91 (80; 98)	91 (79; 100)	НД
САТніч, мм рт. ст.	139 (129; 150)	140 (127; 152)	148 (136; 159)	<b>P1-3=0,03</b> <b>P2-3=0,02</b>
ДАТніч, мм рт. ст.	80 (71; 85)	80 (72; 89)	78 (73; 86)	НД
ПАТден, мм рт. ст.	59 (56; 73)	60 (54; 74)	60 (53; 69)	НД
ПАТніч, мм рт. ст.	59 (50; 62)	60 (54; 72)	70 (59; 76)	<b>P1-3=0,02</b> <b>P2-3=0,009</b>
ШРП САТ, мм рт. ст./год	81 (41; 99)	82 (44; 108)	94 (58; 130)	<b>P1-3=0,04</b> <b>P2-3=0,01</b>
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	48 (31; 79)	51 (41; 79)	66 (51; 90)	<b>P1-3=0,04</b> <b>P2-3=0,03</b>
Ді САТ, %	9 (4; 11)	9 (6; 12)	9 (2; 11)	НД
Ді ДАТ, %	9 (4; 13)	11 (6; 14)	14 (7; 16)	<b>P1-3=0,04</b>
Вар САТден, мм рт. ст.	20 (15; 22)	18 (14; 21)	18 (16; 25)	НД
Вар ДАТден, мм рт. ст.	15 (11; 20)	15 (11; 19)	15 (12; 19)	НД
Вар САТніч, мм рт. ст.	11 (8; 15)	14 (9; 17)	17 (10; 20)	<b>P1-3=0,03</b> <i>P2-3=0,06</i>
Вар ДАТніч, мм рт. ст.	9 (7; 12)	11 (7; 16)	14 (9; 17)	<b>P1-3=0,02</b>

**Примітка.** Тут і далі міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test

Аналіз циркадної регуляції САТ в залежності від величини добового індексу показав принципові відмінності лише по добовому профілю night-peaker (табл. 5.1.2). 22,5 % пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС мали нічну гіпертензію, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним рівнем показника, яких було 7,9 % (p=0,03). Аналіз циркадної регуляції ДАТ показав принципові відмінності по добовому

профілю dipper, non-dipper та night-peaker. В групі пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС спостерігалась знижена кількість пацієнтів з нормальним зниженням ДАТ в нічний час (dipper), що достовірно відрізнялося від пацієнтів з проміжним і ВН рівнями ЦисС (30,0 % проти 38,2 % та проти 57,5 % відповідно,  $p < 0,04$ ). 44,7 % пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС мали недостатнє нічне зниження ДАТ (non-dipper), що статистично відрізнялось від пацієнтів з ВН рівнем ЦисС (25,0 %,  $p = 0,04$ ). Найбільша кількість пацієнтів з нічною гіпертензією (night-peaker) була зафіксована в пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним рівнем протеїну (12,5 % проти 2,6 %,  $p = 0,03$ ).

Таблиця 5.1.2

**Показники добового моніторингування АТ в залежності від рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ**

Циркадний профіль АТ	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
<i>Характер циркадної регуляції систолічного АТ</i>				
Dipper, абс. к-ть (%)	15 (37,5 %)	29 (38,2 %)	14 (35,0 %)	НД
Non-dipper, абс. к-ть (%)	18 (45,0 %)	39 (51,3 %)	15 (37,5 %)	НД
Night-peaker, абс. к-ть (%)	5 (12,5 %)	6 (7,9 %)	9 (22,5 %)	<b>P2-3=0,03</b>
Over-dipper, абс. к-ть (%)	2 (5,0 %)	2 (2,6 %)	2 (5,0 %)	НД
<i>Характер циркадної регуляції діастолічного АТ</i>				
Dipper, абс. к-ть (%)	23 (57,5 %)	29 (38,2 %)	12 (30,0 %)	<b>P1-2=0,04</b> <b>P1-3=0,01</b>
Non-dipper, абс. к-ть (%)	10 (25,0 %)	34 (44,7 %)	17 (42,5 %)	<b>P1-2=0,04</b>
Night-peaker, абс. к-ть (%)	3 (7,5 %)	2 (2,6 %)	5 (12,5 %)	<b>P2-3=0,03</b>
Over-dipper, абс. к-ть (%)	4 (10,0 %)	11 (14,5 %)	6 (15,0 %)	НД

**Примітка:** Тут і далі міжгрупова достовірність різниці % розрахована за критерієм  $\chi^2$

Проаналізувавши залежність ЕхоКГ-показників від рівня ЦисС сироватки у пацієнтів з ГХ можна стверджувати, що показники, які відповідають за

перевантаження лівого передсердя (передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), об'єм ЛП (ОЛП), індекс ЛП (іЛП), об'єм індексу ЛП (іОЛП), співвідношення ЛП до кінцево-діастолічного розміру (ЛП/КДР)) були достовірно вищими у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС ( $p < 0,02$ ), в порівнянні з пацієнтами з ВН рівнем ЦисС (табл. 5.1.3). Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд) та товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) перевищували допустиму норму в 11 мм в усіх групах хворих, проте найвищі значення були зафіксовані у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, в порівнянні з відповідними значеннями у пацієнтів з ВН рівнем ЦисС ( $p < 0,04$ ). Відносна товщина стінки ЛШ (ВТС) та індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ) також перевищували допустиму норму до 0,42 од. та до  $115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків і до  $95 \text{ г/м}^2$  у жінок в усіх групах хворих, а найвищі значення були зафіксовані у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від значень ВТС та іММЛШ у пацієнтів з проміжним і ВН значеннями ЦисС (0,50 проти 0,45 та проти 0,46 од.,  $p < 0,04$ ; 156 проти 147 та проти  $141 \text{ г/м}^2$  відповідно,  $p < 0,04$ ). Показник співвідношення кінцево-діастолічного об'єму до маси міокарда ЛШ (КДО/ММЛШ) був найбільшим у пацієнтів з ВН рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від відповідного показника у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС (0,58 проти 0,53 мг/г,  $p = 0,04$ ). Найменше значення співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ( $V_e/V_a$ ) було зафіксоване у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від відповідних значень у пацієнтів з проміжним та ВН рівнями ЦисС (1,17 проти 1,41 та проти 1,28,  $p < 0,03$ ).

Результати аналізу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau показали, що більша кількість обстежених мали концентричну гіпертрофію ЛШ, при чому найбільший відсоток хворих з концентричною ГЛШ був зареєстрований в пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС (77,5 %), що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним і ВН значенням показника, де пацієнтів з концентричною ГЛШ було по 50,0 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 5.1.3). 10,0 % обстежених з ВН рівнем ЦисС мали концентричне ремоделювання ЛШ, що мало статистичну достовірність по відношенню до пацієнтів з ВВ значенням ЦисС, у яких концентричне ремоделювання не було зафіксоване в жодному випадку ( $p = 0,04$ ). 10,5 % пацієнтів

з проміжним значенням ЦисС мали нормальну геометрію ЛШ, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, у яких в жодному випадку не був зафіксований нормальний тип геометрії ЛШ ( $p=0,03$ ).

Оцінивши варіант діастолічного трансмітрального кровотоку, статистичні відмінності були зафіксовані лише в пацієнтів з ригідним варіантом кровотоку (табл. 5.1.3). Так, найбільша кількість пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС (67,5 %) мала ригідний варіант діастолічного трансмітрального кровотоку, що достовірно відрізнялось, як від пацієнтів з проміжним значенням ЦисС, так і від пацієнтів ВН значенням показника (39,5 % та 45,0 %,  $p<0,04$ ). В той же час, нормальний варіант трансмітрального кровотоку у пацієнтів з ВВ значенням ЦисС був зафіксований лише в 27,5 % випадків, що мало тенденцію до достовірності по відношенню до пацієнтів з проміжним значенням ЦисС, у яких нормальний варіант діастолічного трансмітрального кровотоку був зафіксований в 46,1 % пацієнтів ( $p=0,05$ ).

За даними ЕхоКГ дослідження ми також оцінювали структурно-функціональний стан клапанного апарату серця (табл. 5.1.3). Достовірні відмінності були зафіксовані лише по відношенню до наявності фіброзу/кальцинозу аортального клапана. 47,4 % пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС та 45,0 % пацієнтів з ВВ значенням ЦисС мали фіброз/кальциноз АК, що відрізнялося від пацієнтів з ВН значенням показника, де пацієнтів з фіброзом/кальцинозом АК було менше (22,5 %,  $p<0,03$ ).

**ЕхоКГ-показники при різних рівнях ЦисС сироватки крові  
в пацієнтів з ГХ**

ЕхоКГ-показники	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
КСР, мм	33 (31; 35)	34 (31; 37)	33 (31; 36)	НД
КДР, мм	49 (46; 52)	50 (48; 54)	48 (44; 51)	НД
ЛП, мм	38 (37; 41)	40 (36; 42)	43 (39; 45)	<b>P1-3=0,02</b>
ОЛП, мл	64 (61; 70)	67 (64; 74)	71 (65; 78)	<b>P1-3=0,01</b>
іЛП, мм/м <sup>2</sup>	19,0 (18,2; 22,1)	20,7 (19,3; 22,7)	22,5 (20,9; 24,1)	<b>P1-3=0,008</b> <i>P2-3=0,05</i>
іОЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,2 (31,4; 39,4)	36,3 (33,4; 38,5)	38,4 (35,1; 40,6)	<b>P1-3=0,01</b>
ЛП/КДР	0,79 (0,72; 0,85)	0,77 (0,73; 0,83)	0,79 (0,76; 0,82)	<b>P1-3=0,01</b>
ПШ, мм	27 (24; 30)	28 (24; 32)	28 (25; 31)	НД
ПШ/КДР	0,52 (0,46; 0,62)	0,54 (0,48; 0,62)	0,53 (0,49; 0,61)	НД
dAo, мм	32 (29; 33)	33 (31; 35)	33 (31; 35)	НД
ТЗСЛШД, мм	11,8 (11,0; 12,7)	12,0 (11,0; 12,6)	12,5 (12,0; 13,2)	<b>P1-3=0,04</b>
ТМШПД, мм	11,4 (10,0; 12,3)	12,0 (10,2; 12,6)	12,4 (11,6; 13,0)	<b>P1-3=0,03</b>
ВТС, од.	0,46 (0,42; 0,50)	0,45 (0,42; 0,49)	0,50 (0,45; 0,52)	<b>P1-3=0,04</b> <b>P2-3=0,03</b>
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	141 (127; 167)	147 (130; 171)	156 (144; 183)	<b>P1-3=0,008</b> <b>P2-3=0,04</b>
КДО/ММЛШ, мл/г	0,58 (0,53; 0,65)	0,56 (0,50; 0,62)	0,53 (0,48; 0,57)	<b>P1-3=0,04</b>
ФВ, %	58 (54; 63)	57 (54; 64)	54 (49; 61)	НД
Ve/Va	1,28 (0,92; 1,55)	1,41 (0,93; 1,56)	1,17 (0,88; 1,39)	<b>P1-3=0,03</b> <b>P2-3=0,007</b>
<b>Структурно-геометричне ремоделювання за Гапау</b>				
Нормальний тип	2 (5,0 %)	8 (10,5 %)	0 (0)	<b>P2-3=0,03</b>
Концентричне ремоделювання	4 (10,0 %)	2 (2,6 %)	0 (0)	<b>P1-3=0,04</b>
Концентрична гіпертрофія	20 (50,0 %)	38 (50,0 %)	31 (77,5 %)	<b>P1-3=0,01</b> <b>P2-3=0,004</b>
Ексцентрична гіпертрофія	14 (35,0 %)	28 (36,8 %)	9 (22,5 %)	НД
<b>Варіант діастолічного трансмітрального кровотоку</b>				
Нормальний	17 (42,5 %)	35 (46,1 %)	11 (27,5 %)	<i>P2-3=0,05</i>

**ЕхoКГ-показники при різних рівнях ЦисС сироватки крові  
в пацієнтів з ГХ (продовження таблиці 5.1.3)**

Ригідний	18 (45,0 %)	30 (39,5 %)	27 (67,5 %)	<b>P1-3=0,04 P2-3=0,004</b>
Псевдонормальний	5 (12,5 %)	9 (11,8 %)	2 (5,0 %)	НД
<b>Структурно-функціональний стан клапанів</b>				
Фіброз/кальциноз АК	9 (22,5 %)	36 (47,4 %)	18 (45,0 %)	<b>P1-2=0,009 P1-3=0,03</b>
Фіброз/кальциноз МК	6 (15,0 %)	8 (10,5 %)	2 (5,0 %)	НД
Мітральна регургітація	34 (85,0 %)	57 (75,0 %)	32 (80,0 %)	НД
Аортальна регургітація	6 (15,0 %)	10 (13,2 %)	5 (12,5 %)	НД
Трикуспідальна регургітація	22 (55,0 %)	37 (48,7 %)	21 (52,5 %)	НД

Результати аналізу залежності добового профілю ЧСС (за даними ХМ ЕКГ) від рівня ЦисС сироватки показали статистичні відмінності лише по циркадному індексу (ЦІ). Так, найнижче значення ЦІ було зафіксоване у пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від значення ЦІ у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС (1,17 проти 1,23 од.,  $p=0,04$ ) (табл. 5.1.4).

*Таблиця 5.1.4*

**Показники добового профілю ЧСС в залежності від рівня ЦисС сироватки  
в пацієнтів з ГХ**

Показники ХМ ЕКГ	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
ЧССдоб	74 (66; 79)	73 (68; 80)	72 (66; 81)	НД
ЧССден	80 (70; 86)	78 (73; 87)	80 (75; 89)	НД
ЧССніч	67 (62; 72)	67 (60; 76)	65 (60; 72)	НД
ЦІ, ум. од.	1,20 (1,12; 1,27)	1,17 (1,08; 1,23)	1,23 (1,10; 1,33)	<b>P2-3=0,04</b>

Аналіз структури порушень серцевого ритму (за даними ХМ ЕКГ) залежно від рівня ЦисС сироватки показав, що найбільша кількість хворих з

суправентрикулярною та шлуночковою екстрасистолією була виявлена у пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС (n=56 та n=58) (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

**Показники ХМ ЕКГ залежно від рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ**

Показники ХМ ЕКГ	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
СВЕ, к-ть за добу	n=24 [2-1274] 630 (46; 916)	n=56 [1-1287] 500 (11; 825)	n=31 [1-2109] 547 (120; 869)	НД
СВЕ1, к-ть за 1 год дослідження	[1-53] 26 (19; 38)	[1-54] 20 (1; 34)	[1-88] 22 (1; 36)	НД
Наявність хоча б 1 епізоду СВТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	3 (7,5 %)	2 (2,6 %)	6 (15,0 %)	<b>P2-3=0,01</b>
Епізоди СВТ, к-ть за добу	[1-4] 2 (1; 4)	[1-2] 1 (1; 2)	[1-5] 2 (2; 4)	НД
Тривалість епізодів СВТ, с	[10-24] 17 (10; 24)	[20-27] 22 (20; 27)	[4-24] 14 (12; 20)	НД
Наявність хоча б 1 епізоду ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	3 (7,5 %)	8 (10,5 %)	8 (20,0 %)	НД
Епізоди ФП, к-ть за добу	[1-2] 2 (1; 2)	[1-5] 1 (1; 2)	[1-2] 2 (1; 2)	НД
Тривалість епізодів ФП, с	[4-24] 16 (4; 24)	[10-140] 18 (14; 24)	[14-18] 18 (14; 20)	НД
ШЕ, к-ть за добу	n=23 [6-2124] 32 (12; 1027)	n=58 [4-2487] 96 (22; 1363)	n=32 [4-4271] 371 (24; 2278)	<b>P1-3=0,01</b> <b>P2-3=0,03</b>
ШЕ1, к-ть за 1 год	[1-88] 1 (1; 29)	[1-103] 4 (1; 42)	[1-178] 15 (2; 63)	<b>P1-3=0,01</b> <b>P2-3=0,03</b>
Наявність парних ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	3 (7,5 %)	25 (32,9 %)	14 (35,0 %)	<b>P1-2=0,002</b> <b>P1-3=0,003</b>
Парні ШЕ, к-ть за добу	[2-24] 4 (2; 24)	[3-28] 8 (5; 12)	[8-32] 22 (12; 28)	<b>P1-3=0,009</b> <b>P2-3=0,02</b>
Наявність політопної ШЕ, к-ть пацієнтів (%)	2 (5,0 %)	11 (14,5 %)	8 (20,0 %)	<b>P1-3=0,04</b>

**Примітка:** n – показує абсолютну кількість пацієнтів, у яких реєструвались зазначені порушення серцевого ритму; у квадратних дужках наведені мінімальна і максимальна величина показника

У 15,0 % пацієнтів з ВВ значенням ЦисС фіксувались короткі епізоди (до 30 с) суправентрикулярної тахікардії, що статистично відрізнялось від пацієнтів з проміжним значенням ЦисС, яких було менше (2,6 %,  $p=0,01$ ). Найбільша кількість шлуночкових екстрасистол, як за добу, так і за 1 год дослідження була зареєстрована у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що статистично відрізнялось від пацієнтів з проміжним та ВН значеннями показника (371 проти 96 та проти 32,  $p<0,03$ ; 15 проти 4 та проти 1,  $p<0,03$ ). 35,0 % пацієнтів з ВВ значенням ЦисС та 32,9 % пацієнтів з проміжним значенням ЦисС мали парні ШЕ, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з ВН значенням ЦисС, яких було менше (7,5 %,  $p<0,003$ ). Найбільша кількість парних ШЕ була зафіксована у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним та ВН значеннями ЦисС (22 проти 8 та проти 4,  $p<0,02$ ). Окрім того, 20 % пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС мали політопну ШЕ, що мало статистичну достовірність по відношенню до пацієнтів з ВН значенням ЦисС (5,0 %,  $p=0,04$ ) (табл. 5.1.5).

Оцінивши залежність метаболічних чинників ризику (показників ліпідного спектру крові, сечової кислоти та апеліну-13) від рівня ЦисС було встановлено, що середнє значення ЗХС було достовірно вищим у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС по відношенню до пацієнтів з ВН значенням показника (5,75 ммоль/л проти 5,60 ммоль/л,  $p=0,04$ ) (табл. 5.1.6). Середнє значення ХС ЛПВЩ та співвідношення ХС ЛПВЩ до ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС було достовірно нижчим ніж у пацієнтів з ВН значенням показника (1,11 проти 1,21 ммоль/л,  $p=0,03$  та 0,29 проти 0,34 відповідно,  $p=0,04$ ). Середнє значення ХС ЛПНЩ у пацієнтів з проміжним і ВВ значенням ЦисС було статистично вищим, порівняно з пацієнтами з ВН значенням ЦисС (3,80 та 3,92 проти 3,58 ммоль/л відповідно,  $p<0,04$ ). У 47,5 % пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС ХС ЛПНЩ перевищував 4 ммоль/л, що було достовірно більше по відношенню до пацієнтів з ВН значенням ЦисС, яких було 25,0 % ( $p=0,04$ ). Середнє значення ХС ЛПДНЩ та ІА також було достовірно



вищим у пацієнтів з ВВ значенням ЦисС в порівнянні з пацієнтами з ВН значенням білка (0,89 проти 0,77 ммоль/л,  $p=0,03$  та 4,00 проти 3,70 од.,  $p=0,02$ ). 87,5 % пацієнтів з ВВ значенням ЦисС та 82,9 % пацієнтів з проміжним значенням ЦисС мали ІА більше 3 од., що відрізнялося від пацієнтів з ВН рівнем ЦисС, яких було менше (67,5 %,  $p<0,06$ ).

Таблиця 5.1.6

**Метаболічні чинники ризику при різних рівнях ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ**

Метаболічні чинники ризику	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
ЗХС, ммоль/л	5,60 (5,01; 6,29)	5,66 (5,24; 6,35)	5,75 (5,23; 6,72)	<b>P1-3=0,04</b>
ТГ, ммоль/л	1,42 (1,21; 1,72)	1,47 (1,21; 1,76)	1,45 (1,20; 1,80)	НД
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 (1,10; 1,50)	1,15 (1,07; 1,27)	1,11 (0,99; 1,23)	<b>P1-3=0,03</b>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,58 (3,14; 4,16)	3,80 (3,25; 4,26)	3,92 (3,46; 4,36)	<b>P1-2=0,04</b> <b>P1-3=0,01</b>
ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л абс. к-ть (%)	34 (85,0 %)	65 (85,5 %)	35 (87,5 %)	НД
ХС ЛПНЩ > 4 ммоль/л абс. к-ть (%)	10 (25,0 %)	30 (39,5 %)	19 (47,5 %)	<b>P1-3=0,04</b>
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77 (0,70; 0,95)	0,84 (0,75; 0,96)	0,89 (0,78; 0,99)	<b>P1-3=0,03</b>
ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ	0,34 (0,27; 0,45)	0,30 (0,27; 0,37)	0,29 (0,26; 0,33)	<b>P1-3=0,04</b>
ІА	3,70 (2,72; 4,53)	3,84 (3,18; 4,60)	4,00 (3,30; 4,67)	<b>P1-3=0,02</b>
ІА > 3	27 (67,5 %)	64 (82,9 %)	34 (87,5 %)	<i>P1-2=0,06</i> <b>P1-3=0,03</b>
СК, мкмоль/л	341 (307; 385)	383 (341; 422)	359 (332; 401)	<b>P1-2=0,01</b>
ГУ, абс. к-ть (%)	12 (30,0 %)	34 (44,7 %)	15 (37,5 %)	НД
Апелін-13, пг/мл	897 (769; 1140)	892 (752; 1112)	959 (792; 1196)	<b>P1-3=0,04</b>

**Примітка:** СК – сечова кислота; ГУ – гіперурікемія (СК > 420 у чоловіків і > 360 мкмоль/л для жінок); ІА – індекс атерогенності

Середній рівень сечової кислоти був вищим у пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС по відношенню до пацієнтів з ВН рівнем ЦисС (383 проти 341 мкмоль/л,  $p=0,01$ ). В той же час, середній рівень апеліну-13 був найвищим у пацієнтів з ВВ значенням ЦисС, що мало статистичну різницю по відношенню до пацієнтів з ВН значенням показника (959 проти 897 пг/мл,  $p=0,04$ ) (табл. 5.1.6).

Оцінка залежності показників функціонального стану нирок від рівня ЦисС сироватки показала найбільші розбіжності по величині креатиніну та ШКФ, розрахованої за креатиніном (табл. 5.1.7). Так, найвищі значення креатиніну були зафіксовані у пацієнтів з ВВ значенням ЦисС, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним та ВН рівнем ЦисС (91 проти 86 та проти 73 мкмоль/л,  $p<0,02$ ). У пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС рівень креатиніну також був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ВН значенням показника (86 проти 73 мкмоль/л,  $p<0,0001$ ). Відповідно найнижчий показник ШКФ був зафіксований у пацієнтів з ВВ рівнем ЦисС, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з проміжним та ВН рівнями ЦисС (45 проти 53 та проти 75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,02$ ). В той же час, у пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС рівень ШКФ був статистично нижчим, ніж у пацієнтів з ВН рівнем цистатину (53 проти 75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,0001$ ). У 100 % пацієнтів з ВВ та у 100 % пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС ШКФ була нижчою за 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з ВН рівнем ЦисС, де таких пацієнтів було менше (77,5 %,  $p<0,001$ ). 85,0 % пацієнтів з ВВ та 69,7 % пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС мали ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що мало статистичну відмінність від пацієнтів з ВН рівнем ЦисС (25,0 %,  $p<0,0001$ ). Окрім цього, нами були зареєстровані пацієнти, у яких ШКФ була нижчою за 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, найвищий відсоток таких пацієнтів був зафіксований в групі з ВВ рівнем ЦисС, що мало достовірну відмінність в порівнянні з пацієнтами з проміжним і ВН значенням ЦисС (45,0 % проти 23,7 % та проти 7,5 %,  $p<0,02$ ). Пацієнтів з проміжним рівнем ЦисС також було достовірно більше, ніж пацієнтів з ВН значенням ЦисС (23,7 % проти 7,5 %,  $p=0,03$ ).

**Показники функціонального стану нирок в залежності від рівня ЦисС сироватки у хворих на ГХ**

Показники функціонального стану нирок	Рівні ЦисС сироватки в мг/л			P
	1.ВН (n=40)	2.Проміжний (n=76)	3.ВВ (n=40)	
Креатинін, мкмоль/л	73 (57; 83)	86 (79; 94)	91 (86; 99)	<b>P1-2&lt;0,0001</b> <b>P1-3&lt;0,0001</b> <b>P2-3=0,02</b>
Калій, ммоль/л	4,17 (4,07; 4,30)	4,20 (4,02; 4,35)	4,22 (4,00; 4,34)	НД
Натрій, ммоль/л	141 (138; 144)	140 (138; 144)	140 (138; 144)	НД
(Калій/Натрій)* 100	2,92 (2,83; 3,05)	2,97 (2,79; 3,11)	2,97 (2,83; 3,09)	НД
Наявність МАУ, абс. к-ть (%)	12 (30,0 %)	28 (36,8 %)	18 (45,0 %)	НД
МАУ в мг/мл	120 (80; 255)	180 (130; 255)	140 (80; 230)	НД
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	75 (58; 88)	53 (45; 62)	45 (41; 51)	<b>P1-2&lt;0,0001</b> <b>P1-3&lt;0,0001</b> <b>P2-3=0,02</b>
ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	31 (77,5 %)	76 (100 %)	40 (100 %)	<b>P1-2&lt;0,0001</b> <b>P1-3=0,001</b>
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	10 (25,0 %)	53 (69,7 %)	34 (85,0 %)	<b>P1-2&lt;0,0001</b> <b>P1-3&lt;0,0001</b> <i>P2-3=0,07</i>
ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	3 (7,5 %)	18 (23,7 %)	18 (45,0 %)	<b>P1-2=0,03</b> <b>P1-3&lt;0,0001</b> <b>P2-3=0,02</b>

**Примітка:** МАУ - мікроальбумінурія; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

**Резюме.** У хворих на гіпертонічну хворобу середній рівень цистатину С був суттєво вищий, в порівнянні з контролем ( $p<0,0001$ ), при цьому при наявності екстрасистолії середній вміст ЦисС був значно вищий, ніж у пацієнтів без порушень ритму серця ( $p<0,02$ ). Найвищий рівень ЦисС був зафіксований у пацієнтів з ГХ і ШЕ, що достовірно відрізнялося від відповідного рівня ЦисС у пацієнтів з СВЕ ( $p=0,04$ ), пацієнтів без аритмій ( $p=0,001$ ) та практично здорових осіб ( $p<0,0001$ ).

Відносно високий рівень цистатину С ( $\geq 1,37$  мг/л) був визначений у 40 хворих з ГХ та асоціювався з частою екстрасистолією, високим ступенем АГ, вищими величинами САТніч, ПАТніч, ШРП САТ і ДАТ, ДІ ДАТ, Вар САТніч, Вар ДАТніч, більшою частотою реєстрації добового профілю night-peaker по САТ і ДАТ, перевантаженням ЛП, концентричною гіпертрофією ЛШ, погіршенням релаксаційних можливостей міокарда, вищою величиною ЦЦ, збільшенням кількості ШЕ за добу (в тому числі парних), збільшенням кількості пацієнтів, що мали хоча б один епізод СВТ та парні/політопні ШЕ за добу, дисліпідемією, підвищенням рівня апеліну-13 та креатиніну, зниженням ШКФ та збільшенням частоти реєстрації ШКФ  $< 90$ , 60 та 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Проміжний рівень цистатину С (1,00-1,37 мг/л) був зафіксований у 76 пацієнтів та асоціювався з шлуночковою екстрасистолією, тривалішим аритмічним анамнезом, більшою частотою реєстрації добового профілю non-dipper по ДАТ та нормальної геометрії ЛШ, більшою частотою реєстрації випадків фіброзу/кальцинозу АК та підвищенням рівня сечової кислоти.

Відносно низький рівень цистатину С ( $\leq 1,00$  мг/мл) мали 40 обстежених хворих на ГХ, він асоціювався з чоловічою статтю, більшою частотою реєстрації добового профілю dipper по ДАТ та концентричного ремоделювання ЛШ.

## **5.2. Зв'язок сироваткового рівня цистатину С з клініко-інструментальними та лабораторними параметрами у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та екстрасистолію (результати рангового кореляційного аналізу Спірмена)**

Нами проведений ранговий кореляційний аналіз Спірмена (Spearman Rank Order Correlations) між рівнем ЦисС і різними клінічними, інструментальними та лабораторними параметрами (табл. 5.2.1).

**Асоціативні зв'язки рівня цистатину С з різними клініко-інструментальними та лабораторними показниками (рангова кореляція Спірмена)**

<b>Клініко-інструментальні та лабораторні показники</b>	<b>Spearman R</b>	<b>p-value</b>
Наявність частої екстрасистоїї, бали (1 – так, 0 – ні)	0,288	0,0003
Наявність частої ШЕ, бали (1 – так, 0 – ні)	0,381	<0,0001
Чоловіча стать, бали (1 – так, 0 – ні)	-0,229	0,004
Високий (III) ступінь АГ, бали (1 – так, 0 – ні)	0,312	0,0001
Куріння, бали (1 – так, 0 – ні)	0,264	0,0009
САТніч, мм рт. ст. (за даними ДМ АТ)	0,242	0,02
ПАТніч, мм рт. ст. (за даними ДМ АТ)	0,344	<0,0001
ШРП САТ, мм рт. ст./год (за даними ДМ АТ)	0,266	0,01
iММЛШ, г/м <sup>2</sup> (за даними ЕхоКГ)	0,307	0,0007
ВТС (за даними ЕхоКГ)	0,284	0,001
Концентрична гіпертрофія ЛШ за Ganau, бали (1 – так, 0 – ні) (за даними ЕхоКГ)	0,299	0,001
Загальна к-ть ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	0,425	<0,0001
Наявність парних ШЕ, бали (1 – так, 0 – ні) (за даними ХМ ЕКГ)	0,511	<0,0001
Загальна кількість парних ШЕ за добу (за даними ХМ ЕКГ)	0,402	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,271	0,0003
ІА, ум.од.	0,174	0,02
Креатинін, мкмоль/л	0,627	<0,0001
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	-0,632	<0,0001

**Примітка.** ШЕ – шлуночкова екстрасистоія, ГХ – гіпертонічна хвороба, САТніч - середньо-нічний систолічний артеріальний тиск, ПАТніч – середньо-нічний пульсовий артеріальний тиск, ШРП САТ – швидкість ранкового приросту систолічного артеріального тиску, iММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ВТС – відносна товщина міокарда, ЕхоКГ – ехокардіографія, ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування електрокардіограми, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ІА – індекс атерогенності, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена свідчили, що сироватковий рівень ЦисС виявив достовірні прямі кореляційні зв'язки з наявністю частої екстрасистолії, не залежно від її топічного варіанту ( $r=0,288$ ;  $p=0,0003$ ), з наявністю шлуночкового варіанту екстрасистолії ( $r=0,381$ ;  $p<0,0001$ ), високим (III) ступенем АГ ( $r=0,312$ ;  $p=0,0001$ ), курінням ( $r=0,264$ ;  $p=0,0009$ ), середньо-нічним САТ та ПАТ ( $r=0,242$ ;  $p=0,02$  та  $r=0,344$ ;  $p<0,0001$ ), швидкістю раннього підйому САТ ( $r=0,266$ ;  $p=0,01$ ), індексом маси міокарда ЛШ ( $r=0,307$ ;  $p=0,0007$ ), відносною товщиною стінки міокарда ( $r=0,284$ ;  $p=0,001$ ), концентричною гіпертрофією ЛШ ( $r=0,299$ ;  $p=0,001$ ), загальною кількістю ШЕ за 1 год ( $r=0,425$ ;  $p<0,0001$ ), наявністю парних ШЕ ( $r=0,511$ ;  $p<0,0001$ ), загальною кількістю парних ШЕ за добу ( $r=0,402$ ;  $p<0,0001$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,271$ ;  $p=0,0003$ ), індексом атерогенності ( $r=0,174$ ;  $p=0,02$ ) та креатиніном ( $r=0,627$ ;  $p<0,0001$ ). В той же час, достовірний зворотній кореляційний зв'язок був виявлений між ЦисС і чоловічою статтю ( $r=-0,229$ ;  $p=0,004$ ) та швидкістю клубочкової фільтрації, розрахованої за креатиніном ( $r=-0,632$ ;  $p<0,0001$ ).

**Резюме.** Результати аналізу демонстрували прямий зв'язок цистатину С з частою екстрасистолією та шлуночковим аритмогенезом (наявність частої ШЕ, загальна кількість ШЕ за 1 год, наявність парних ШЕ та загальна кількість парних ШЕ за добу), факторами серцево-судинного ризику, такими як куріння і високий ступінь АГ, деякими показниками ДМ АТ (САТніч, ПАТніч, ШРП САТ), концентричною гіпертрофією ЛШ, іММЛШ та ВТС, метаболічними чинниками ризику (ХС ЛПНЩ, ІА) та креатиніном. Окрім того, між сироватковим рівнем цистатину С і чоловічою статтю та ШКФ (розрахованої за креатиніном) був виявлений зворотній кореляційний зв'язок.

### 5.3. Характер функціональних порушень нирок у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію

Для оцінки функціонального стану нирок, окрім рутинного визначення електролітів, креатиніну та розрахунку ШКФ за формулою СКД-EPI (онлайн-калькулятор <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii>), ми визначали наявність та кількість мікроальбумінурії, рівень цистатину С та розраховували ШКФ за цистатином С (адаптована формула СКД-EPI [https://medlabdiag.ru/calculators/clearance\\_cys](https://medlabdiag.ru/calculators/clearance_cys)) [74, 93] (додаток А.5.3, табл. 1). Аналіз отриманих даних показав, що середній рівень креатиніну у пацієнтів з екстрасистолією не виходив за межі референтних значень і достовірно відрізнявся лише від контрольної групи (85 мкмоль/л у пацієнтів з СВЕ та 89 мкмоль/л у пацієнтів з ШЕ проти 70 мкмоль/л,  $p < 0,04$ ). У пацієнтів з екстрасистолією реєструються вищі рівні натрію, ніж у пацієнтів без екстрасистолії (142 ммоль/л у пацієнтів з СВЕ та 141 ммоль/л у пацієнтів з ШЕ проти 139 ммоль/л,  $p < 0,04$ ). Рівень натрію у пацієнтів групи контролю становив 140 ммоль/л, що не мало достовірної різниці між хворими клінічного масиву і групи порівняння. Показник (калій/натрій)\*100 у пацієнтів з екстрасистолією був достовірно меншим, ніж у пацієнтів без аритмії (2,92 проти 3,09,  $p < 0,04$ ) та осіб без СС та ниркової патології (2,92 проти 3,08,  $p = 0,04$ ). Найбільша кількість пацієнтів з мікроальбумінурією була зафіксована в групі хворих з ГХ і ШЕ, що мало достовірні статистичні відмінності по відношенню до пацієнтів з ГХ і СВЕ (52,0 % проти 32,4 %,  $p = 0,03$ ), пацієнтів з ГХ без аритмій (52,0 % проти 25,0 %,  $p = 0,02$ ) та контрольної групи (52,0 % проти 20 %,  $p < 0,01$ ). Середній рівень мікроальбумінурії в пацієнтів з ГХ без екстрасистолії був достовірно вищий рівня МАУ у пацієнтів контрольної групи (280 мг/мл проти 120 мг/мл,  $p < 0,05$ ). ШКФ (розрахована за креатиніном) в усіх 3-х групах пацієнтів з ГХ була достовірно нижчою, порівняно з відносно здоровими особами (64 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів без екстрасистолії, 53 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів з СВЕ та 50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів з ШЕ проти 91 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,001$ ). Найнижчий показник ШКФ був зафіксований у пацієнтів з

ШЕ, що достовірно відрізнялось від пацієнтів без екстрасистол (50 проти 64 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, p=0,04). Розподіл пацієнтів по величині ШКФ показав, що 98,0 % пацієнтів з ШЕ та 97,3 % пацієнтів з СВЕ мали ШКФ менше 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що достовірно відрізнялось від пацієнтів без аритмій, яких було 81,3 % (p<0,008). Ще 74,0 % пацієнтів з ШЕ та 63,5 % хворих з СВЕ мали ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що статистично відрізнялось від пацієнтів без екстрасистолії (40,6 %, p<0,03). 28,1 % пацієнтів групи порівняння, 20,3 % пацієнтів з ГХ та СВЕ і 30,0 % пацієнтів з ГХ і ШЕ мали ШКФ менше 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, без достовірної різниці між собою.

Середній рівень ЦисС у пацієнтів з частою екстрасистолією був достовірно вищим в порівнянні з пацієнтами без аритмій (p<0,02) та відносно здоровими особами (p<0,01) (дані вже були представлені у розділі 5.1). В той же час, найвищий рівень ЦисС був зафіксований у пацієнтів з шлуночковим варіантом екстрасистолії, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з суправентрикулярним варіантом (1,25 проти 1,14 мг/л, p=0,04) та пацієнтів без екстрасистол (1,25 проти 1,01 мг/л, p=0,001). Звертало увагу, що середні значення ШКФ, розрахованої за ЦисС, були вищими відповідних значень ШКФ, розрахованої за креатиніном, але без достовірних відмінностей між собою. ШКФ за ЦисС в усіх пацієнтів з ГХ була достовірно нижчою, ніж в групі контролю (відносно здорові особи) (74 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів без екстрасистолії, 63 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів з СВЕ та 54 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів з ШЕ проти 94 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно, p<0,001). Середні значення ШКФ за ЦисС в пацієнтів з екстрасистолією була достовірно нижчою, ніж у пацієнтів без екстрасистолії (54 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів з ШЕ та 63 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів з СВЕ проти 74 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, p<0,03). Аналіз рівня ШКФ в залежності від топічного варіанту екстрасистолії виявив, що найнижчий рівень ШКФ був зафіксований у пацієнтів з ШЕ, що достовірно відрізнялось від пацієнтів з СВЕ (54 проти 63 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, p=0,02). Розподіл пацієнтів в залежності від рівня ШКФ показав, що 96,0 % пацієнтів з ШЕ та 91,9 % пацієнтів з СВЕ мали ШКФ менше 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, в той час як пацієнтів групи порівняння в даній категорії було достовірно менше (71,9 %, p<0,007). Найбільший відсоток хворих, що мали ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> був зафіксований в групі пацієнтів з частою ШЕ, що



достовірно відрізнялось від пацієнтів з СВЕ та пацієнтів без аритмій (64,0 % проти 41,9 % та проти 31,3 %,  $p < 0,02$ ). Ще 6,3 % пацієнтів групи порівняння, 14,9 % пацієнтів з СВЕ та 16,0 % пацієнтів з ШЕ мали ШКФ менше 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, без достовірних розбіжностей між собою (додаток А.5.3 табл. 1).

**Резюме.** У хворих з ГХ II стадії наявність частої екстрасистолії асоційована зі збільшенням рівня цистатину С, натрію, зменшенням співвідношення калію до натрію, зменшенням фільтраційної функції нирок, що визначається за величиною ШКФ (за ЦисС) та збільшенням кількості пацієнтів, що мають ШКФ менше 90 (за креатиніном і ЦисС) та менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (за креатиніном).

У хворих з ГХ II стадії наявність шлуночкового варіанту екстрасистолії асоціюється зі збільшенням частоти реєстрації МАУ, найвищим рівнем цистатину С, зменшенням ШКФ (як за креатиніном, так і за цистатином) та збільшенням кількості пацієнтів, що мають ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (за ЦисС).

Середні значення ШКФ, розрахованої за ЦисС, були вищими відповідних значень ШКФ, розрахованої за креатиніном. Відомо, що цистатин С на сьогоднішній день використовується в якості більш точного і більш чутливого маркеру ниркової дисфункції, ніж креатинін.

Матеріали розділу представлені в наступних публікаціях автора:

[10] Іванкова АВ. Оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Суми, 2017; 233-34.

[11] Іванкова АВ. Особливості кардіоренального синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність”. Харків, 2017; 58.

[12] Іванкова АВ, Іванова ЄІ. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017; 4 (6): 64-67.

[77] Ivankova AV, Kuzminova NV, Lozinsky SE, Ivanov VP. Comparative assessment of renal function by cystatin C level in patients with hypertension and extrasystole. Biomedical and biosocial anthropology. 2020; 41: 11-17.

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ І РІЗНИМ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИМ ФОНОМ

Слід зауважити, що цей розділ дисертації був ключовим моментом проведеного нами дослідження та ставив за мету визначення інформативних *незалежних предикторів* прогнозування нейрогуморальних варіантів АГ, а саме варіантів АГ з високим або низьким рівнем апеліну-13 (AP13) та цистатину С (ЦисС) сироватки. Априорно результати аналізу відкривали перспективу для прогнозування особливостей перебігу АГ у пацієнтів з різним нейрогуморальним фоном.

Для визначення незалежних предикторів рівня AP13 та ЦисС 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 в випадку, коли залежна змінна є бінарною і може набувати тільки два значення (1 або 2) [30]. 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 вихідного параметру аналізу) виступили *дві бінарні змінні* – рівень AP13 і ЦисС сироватки, які набували 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 для AP13 виступила величина 920 пг/мл, а ЦисС – 1,16 мг/л відповідно. Тому для AP13 значення бінарної змінної розцінено як 1 у разі рівня чинника < 920 і 2 –  $\geq$  920 пг/мл відповідно, в той час як для ЦисС – як 1 у разі рівня чинника < 1,16 і 2 –

$\geq 1,16$  мг/л 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 АР13 і ЦисС сироватки і виявили значущий кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ). Результати цього аналізу відображені в розділах 4.3 (табл. 4.3.1) та 5.2 (табл. 5.2.1).

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 АР13 або ЦисС.

### **6.1. Незалежні предиктори прогнозування змін нейрогуморального профілю (сироваткового рівня апеліну-13) у хворих на ГХ II стадії отримані при логіт-регресійному аналізі**

На рис. 6.1.1 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 АР13 сироватки. Слід зауважити, що саме наведені чинники і були включені в подальший множинний логістичний регресійний аналіз (табл. 6.1.1).

Таким чином, як свідчать дані табл. 6.1.1, для подальшого логіт-регресійного аналізу рівня АР13 були задіяні наступні незалежні чинники: індекс часу САТ у % (визначений за даними ДМ АТ), індекс передньо-заднього розміру ЛП в мм/м<sup>2</sup> (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).

	Spearman Rank Order Correlations (Ivankova_кореляція) 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	-0,100383	0,061092
N	-0,028774	-0,117397	1,000000	0,021662	-0,135347	-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	-0,183623	-0,053933	1,000000

**Рис. 6.1.1** Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена між вибраними для логіт-регресії параметрами прогнозування рівня апеліну-13 (копійовано з результатів програмного аналізу Statistica v. 12.0)

**Примітка.** Тут і далі: 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/м<sup>2</sup>, ЗХС – загальний холестерин в ммоль/л.

Таблиця 6.1.1

**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 <sup>2</sup> (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
Середня кількість 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

У ході проведеного логістичного регресійного аналізу було отримано (рис. 6.1.2), що в остаточну модель, яка дозволяла прогнозувати “апеліновий фон” у пацієнтів з ГХ II стадії увійшли **4 незалежні чинники**, які виявили статистично значущі ( $p < 0,05$ ) зв'язки з вихідним параметром: величина ІЧ САТ у % (ВШ=1,74,  $p=0,02$ ), іЛП в мм/м<sup>2</sup> (ВШ=2,64,  $p=0,0002$ ), середня кількість ШЕ за 1 год (ВШ=2,82,  $p < 0,0001$ ) і рівень ЗХС в плазмі в ммоль/л (ВШ=1,52,  $p=0,04$ ). Останній показник показав найменшу інформативність (найменша величина ВШ) в прогнозуванні рівня апеліну сироватки крові.

	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 61 1's: 53 (Ivankova_1)				
	Dep. var: групи_апелін_МЕДІАНА Loss: Max likelihood				
	Final loss: 69,981082423 Chi <sup>2</sup> (4)=19,514 p=,000154				
N=156	Const.В0	ІЧ САТден	іЛП	ШЕ1	ЗХС
Estimate (LK)	-0,87450	-0,55385	-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

**Рис 6.1.2. Незалежні предиктори рівня апеліну-13 сироватки крові за даними логіт-регресійного аналізу (перенесено з результатів програмного аналізу Statistica v. 12.0)**

**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.

Слід зауважити, що в якості остаточної моделі була взята та, яка мала найвищий оціночний критерій  $\chi^2$  (на рис. 2  $\chi^2$  - Chi = 19,514 і  $p=0,000154$ ) 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 АР13 сироватки і навпаки – збільшення рівня гормону в сироватці крові буде призводити до зменшення величин цих чинників. Натомість позитивний LK з рівнем ЗХС свідчить про прямий зв'язок рівня холестерину з рівнем АР13 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 ( $\geq 920$  пг/мл) рівня апеліну сироватки. Виходячи з цього, є підстави думати, що високий “апеліновий фон” при АГ 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.). Звертав 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 АР13 сироватки у пацієнтів з ГХ може розглядатись як позитивні нейрогуморальні зміни, які сприяють кардіопротекції.

З іншого боку, відносно високий “апеліновий фон” у пацієнтів з ГХ II стадії супроводжувався зростанням рівня такого метаболічного чинника ризику як ЗХС. На нашу думку, не слід критично підходити до змін останнього чинника, оскільки він виявив найменші ВШ ( $p=0,04$ ) до прогнозування рівня апеліну з одного боку, а з іншого – можливо демонстрував не лінійний зв'язок з вихідним параметром (при позитивному LK = 0,419 для ЗХС мала місце негативна Cons. VO = -0,875 моделі).

Для того що б більш коректно маніпулювати незалежними чинниками нами були виділені їх критичні величини за медіанним принципом (як це здійснено для

вихідного параметру) та розрахована інформативність (%) прогнозування різного рівня АР13 за їх значеннями (табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

**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 <b>62,8 %</b>
іЛП мм/м <sup>2</sup> (за даними ЕхоКГ)	21,0	N=110 <b>70,5 %</b>
Середня кількість ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	2,0	N=118 <b>75,6 %</b>
ЗХС, ммоль/л	5,6	N=79 <b>50,6 %</b>

Інформативність (у %) визначали як відношення позитивних до всіх проаналізованих випадків (n=156) помноженої на 100. Випадок розцінювався як позитивний, якщо рівень АР13 склав < 920 пг/мл для ІЧ САТ  $\geq$  86 %, іЛП  $\geq$  21,0 мм/м<sup>2</sup>, середньої кількості ШЕ за 1 год  $\geq$  2,0 і ЗХС < 5,6 ммоль/л та  $\geq$  920 пг/мл – для ІЧ САТ < 86 %, іЛП < 21,0 мм/м<sup>2</sup>, середньої кількості ШЕ за 1 год < 2,0 і ЗХС  $\geq$  5,6 ммоль/л відповідно.

Отже, наведені дані свідчать, що найвищу інформативність у прогнозуванні рівня АР13 у пацієнтів з ГХ мала середня кількість ШЕ за 1 год. При цьому реєстрація ШЕ з частотою > 2 епізодів за 1 год при проведенні ХМ ЕКГ передбачало умовно низький, в 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, в той час як зменшення  $\leq$  5,6 ммоль/л – умовно низький рівень АР13 сироватки. Інформативність прогнозування рівня АР13 за допомогою критичної величини ЗХС була найнижчою серед всіх



предикторів і склала 50,6 %. Тобто використовуючи рівень ЗХС 5,6 ммоль/л позитивний прогноз рівня апеліну слід було очікувати приблизно у половини пацієнтів.

У табл. 6.1.3 наведений аналіз інформативності прогнозування рівня АР13 в пацієнтів з ГХ за різними комбінаціями незалежних предикторів. Спостерігалось, що для комбінацій з 2-ох незалежних предикторів максимальну інформативність (90,4 %) у прогнозуванні рівня АР13 виявила середня кількість ШЕ за 1 год ( $< 2 / \geq 2$ ) + іЛП ( $< 21,0 / \geq 21,0$  мм/м<sup>2</sup>), в той час як 3-ох (95,5 %) – середня кількість ШЕ за 1 год ( $< 2 / \geq 2$ ) + ІЧ САТ ( $< 86 / \geq 86$  %) + іЛП ( $< 21,0 / \geq 21,0$  мм/м<sup>2</sup>). Звертає увагу, що використання всіх чотирьох незалежних предикторів для прогнозування рівня АР13, порівняно з трьома вище наведеними, не підвищило інформативність прогнозування, яке лишилось на рівні 95,5 %.

**Інформативність комбінацій незалежних предикторів у прогнозуванні  
рівня апеліну-13 сироватки у хворих  
на гіпертонічну хворобу II стадії**

Комбінації незалежних предикторів	К-ть позитивних випадків (n) та інформативність прогнозування
ГЧ САТ (< 86 / ≥ 86 %) + іЛП (< 21,0 / ≥ 21,0 мм/м <sup>2</sup> )	N=128 <b>82,1 %</b>
Середня к-ть ШЕ за 1 год (< 2 / ≥ 2) + ГЧ САТ (< 86 / ≥ 86 %)	N=137 <b>87,8 %</b>
Середня к-ть ШЕ за 1 год (< 2 / ≥ 2) + іЛП (< 21,0 / ≥ 21,0 мм/м <sup>2</sup> )	N=141 <b>90,4 %</b>
Середня к-ть ШЕ за 1 год (< 2 / ≥ 2) + ЗХС (≥ 5,6/< 5,6 ммоль/л)	N=129 <b>82,7 %</b>
Середня к-ть ШЕ за 1 год (< 2 / ≥ 2) + ГЧ САТ (< 86 / ≥ 86 %) + іЛП (< 21,0 / ≥ 21,0 мм/м <sup>2</sup> )	N=149 <b>95,5 %</b>
Середня к-ть ШЕ за 1 год (< 2 / ≥ 2) + ГЧ САТ (< 86 / ≥ 86 %) + іЛП (< 21,0 / ≥ 21,0 мм/м <sup>2</sup> ) + ЗХС (≥ 5,6/< 5,6 ммоль/л)	N=149 <b>95,5 %</b>

**Примітка.** В таблиці наведені лише ті комбінації, які виявили інформативність прогнозування > 80 %

**Резюме.** Результати проведеного логіт-регресійного аналізу показали, що в якості незалежних предикторів прогнозування рівня апеліну-13 у пацієнтів з ГХ II стадії слід було розглядати: величину ГЧ САТ у % (ВШ=1,74, p=0,02), іЛП в мм/м<sup>2</sup> (ВШ=2,64, p=0,0002), середню кількість ШЕ за 1 год (ВШ=2,82, p<0,0001) і рівень ЗХС в плазмі в ммоль/л (ВШ=1,52, p=0,04). Останній предиктор виявив зворотній зв'язок з рівнем апеліну. Ефективність логіт-регресійної моделі за  $\chi^2$  склала 19,5 при p=0,0002.

Продемонстровано, що відносно низький рівень апеліну-13 (< 920 пг/мл) слід передбачати у разі ГЧ САТ ≥ 86 %, іЛП ≥ 21,0 мм/м<sup>2</sup>, середньої кількості ШЕ за 1 год ≥ 2,0 і ЗХС < 5,6 ммоль/л та відносно високий (≥ 920 пг/мл) – у разі ГЧ САТ < 86 %, іЛП < 21,0 мм/м<sup>2</sup>, загальної кількості ШЕ за 1 год < 2,0 і ЗХС ≥ 5,6 ммоль/л

відповідно. Рівень інформативності при урахуванні комбінації таких чинників як середня кількість ШЕ за 1 год + іЛП склав 90,4 %, в той час як середня кількість ШЕ за 1 год + ІЧ САТ + іЛП – 95,5 %.

Отримані дані надають підстави думати, що відносно високий “апеліновий фон” при АГ буде супроводжуватись, насамперед, відносно не високими цифрами САТ упродовж доби, відсутністю ознак гемодинамічного перевантаження ЛП, відсутністю або не високою кількістю шлуночкових екстрасистол. Доведено, що відносно низький “апеліновий фон” асоційований з розвитком електричної нестабільності міокарда шлуночків і виникненням шлуночкової екстрасистолії, а також з більш суттєвим підвищенням рівня САТ і перевантаженням ЛП.

## **6.2. Незалежні предиктори прогнозування змін нейрогуморального фону (рівня цистатину С сироватки) у хворих на ГХ II стадії отримані при логіт-регресійному аналізі**

За методикою наведеною вище, було проведено визначення незалежних предикторів рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ II стадії. Як вказувалось раніше, для попереднього аналізу були використані клініко-інструментальні показники, які показали статистично значущі ( $p < 0,05$ ) кореляційні зв'язки з рівнем ЦисС сироватки (табл. 5.2.1).

Крім того, нами була перевірена гіпотеза незалежності змінних (незалежних чинників) один від одного, як основної умови проведення логіт-регресійного аналізу, за допомогою методу рангової кореляції Спірмена. Як і при попередньому аналізі, з тих змінних, які виявили асоціативні зв'язки між собою для подальшого аналізу були залишені ті, які мали більше значення коефіцієнту кореляції з рівнем ЦисС. Результати аналізу наведені на рис. 6.2.1.

Spearman Rank Order Correlations (Іванкова_статистика.sta)							
MD pairwise deleted							
Marked correlations are significant at $p < .05000$							
Variable	Ступінь АГ	Паління	ДАТніч	іММЛШ	ШЕ1	ШЕпар	ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73м <sup>2</sup>
Ступінь АГ	1,000000	0,110480	-0,026478	0,120161	-0,056685	0,023023	-0,037756
Паління	0,110480	1,000000	-0,141960	-0,118259	0,062515	-0,037422	0,102433
ДАТніч	-0,026478	-0,141960	1,000000	0,013875	-0,112548	-0,076575	-0,039012
іММЛШ	0,102579	-0,118259	0,037466	1,000000	0,037904	-0,066771	-0,071482
ШЕ1	-0,056685	0,062515	-0,014714	0,037904	1,000000	0,094120	-0,074589
ШЕпар	0,023023	-0,037422	-0,076575	-0,066771	0,070144	1,000000	-0,099875
ШКФ (СКД-ЕРІ)	-0,037756	0,078414	-0,039012	-0,178913	-0,137593	0,104279	1,000000

**Рис. 6.2.1. Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена між вибраними для логіт-регресії параметрами прогнозування рівня цистатину (взято з результатів програмного аналізу Statistica v. 12.0)**

**Примітка.** Ступінь АГ – ступінь артеріальної гіпертензії в балах (1 ступінь – 1 бал, 2 – 2 і 3 – 3 бали відповідно), паління (бінарна величина: 0 – не палить і 1 – палить), ДАТ ніч – середньо-нічний діастолічний артеріальний тиск в мм рт.ст., іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка в г/м<sup>2</sup>, ШЕ1 – середня кількість шлуночкових екстрасистол за 1 год дослідження, ШЕпар – парна шлуночкова екстрасистоля (бінарна величина: 0 – відсутня і 1 – має місце), ШКФ (СКД-ЕРІ) – швидкість клубочкової фільтрації, визначена за креатиніном в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>

У таблиці 6.2.1 наведені незалежні чинники, які взяті для подальшого логіт-регресійного аналізу рівня ЦисС, величина коефіцієнту рангової кореляції Спірмена з рівнем ЦисС та рівень достовірності (p). Згідно даних табл. 6.2.1 для подальшого логіт-регресійного аналізу були задіяні наступні незалежні чинники: ступінь АГ в балах (визначена за даними анамнезу), наявність/відсутність паління (визначена за даними анамнезу), середньо-нічний ПАТ в мм рт. ст. (визначений за даними ДМ АТ), іММЛШ в мм/м<sup>2</sup>, (визначений за даними ЕхоКГ і формулою Ren Convention відповідно до існуючих рекомендацій [17] ), середня кількість ШЕ за 1 год і наявність парних ШЕ за 24 години дослідження (визначені за даними ДМ ЕКГ) та ШКФ за креатиніном в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (визначеної за формулою СКД-ЕРІ за допомогою онлайн-калькулятора <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii>). Останній показник був єдиним чинником, який виявив зворотний кореляційний зв'язок з рівнем ЦисС сироватки.

**Клініко-інструментальні чинники, відібрані для логіт-регресійного аналізу з рівнем цистатину**

Клініко-інструментальні показники	Spearman R	p-value
Ступінь АГ, бали (1 ступінь – 1, 2 – 2 і 3 ступінь – 3 бали)	0,312	0,0001
Паління, номінальна величина (1 – так, 0 – ні)	0,264	0,0009
ПАТніч, мм рт. ст. (за даними ДМ АТ)	0,344	<0,0001
iММЛШ, г/м <sup>2</sup> (за даними ЕхоКГ)	0,307	0,0007
Середня кількість ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	0,425	<0,0001
Наявність парних ШЕ, бали (1 – так, 0 – ні) (за даними ХМ ЕКГ)	0,511	<0,0001
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	-0,632	<0,0001

Результати проведеного логістичного регресійного аналізу показали (рис. 6.2.2), що в остаточну модель прогнозування рівня цистатину сироватки в пацієнтів з ГХ II стадії увійшли **6 незалежних чинників**, які виявили статистично значущі ( $p < 0,05$ ) зв'язки з вихідним параметром: ступінь АГ в балах (ВШ=2,57,  $p=0,0003$ ), наявність/відсутність паління в анамнезі (ВШ=1,77,  $p=0,02$ ), iММЛШ в г/м<sup>2</sup> (ВШ=1,37,  $p=0,03$ ), середня кількість ШЕ за 1 год (ВШ=2,47,  $p=0,0004$ ), наявність парних ШЕ за 24-годинне моніторування ЕКГ (ВШ=3,22,  $p < 0,0001$ ) і ШКФ в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ВШ=5,32,  $p < 0,0001$ ). Звертає увагу, що найбільша інформативність в прогнозуванні рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ була притаманна величині ШКФ і наявності парних ШЕ (ВШ 5,32 і 3,22 відповідно,  $p < 0,0001$ ).

	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 68 1's: 86 (Іванкова_статистика)					
	Dep. var: Групи_цистатин_медіана Loss: Max likelihood (MS-err. Scaled to 1)					
	Final loss: 79,917326229 Chi <sup>2</sup> ( 7)=51,546 p=,00000					
N=156	Паління	Ступінь АГ	ШЕ1	ШЕпар	іММЛШ	ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73м <sup>2</sup>
Estimate (LK)	0,5793126	0,9442157	0,905714	0,841258	0,317122	-1,6706725
p-value	0,01885581	0,000292871	0,000422443	0,0000730726	0,03247	0,0000009
Odds ratio (unit ch)	1,76826705	2,570796	2,47369751	3,21928228	1,373002	5,31535605

**Рис 6.2.2. Результати логіт-регресійного аналізу незалежних предикторів рівня цистатину сироватки (перенесено з результатів програмного аналізу Statistica v. 12.0)**

**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 ЦисС –  $\leq 1,16$  і  $> 1,16$  мг/л відповідно). Нижче в таблиці проведені логіт-перетворення для кожного чинника, які розглядаються як ВШ (Odds ratio).

У якості остаточної моделі була взята та, яка мала найвищий оціночний критерій  $\chi^2$  (на рис. 4  $\chi^2$  - Chi = 51,546 і p=0,00000) із всіх моделей, отриманих у ході комбінування різних незалежних чинників. Спостерігалось, що практично всі визначені незалежні предиктори мали позитивні логіт-коефіцієнти (LK) з вихідним параметром. Виключення склала величина ШКФ, яка демонструвала негативний LK і мала зворотний зв'язок з вихідним параметром. Виходячи з цього слід було думати, що наявність в анамнезі такого чинника ризику як куріння в 1,77 рази, а реєстрація парних ШЕ упродовж 24-годинного моніторингу ЕКГ – в 3,22 рази збільшує ймовірність визначення відносно високого ( $\geq 1,16$  мг/л) і зменшує – відносно низького рівня ЦисС ( $< 1,16$  мг/л) сироватки відповідно. Крім того, в пацієнтів з ГХ II стадії зростання рівня АТ і ступеня АГ у 2,57 рази, збільшення частоти реєстрації середньої кількості ШЕ за 1 год за даними ХМ ЕКГ – у 2,47 рази, величини іММЛШ в мм/м<sup>2</sup> за даними ЕхоКГ – у 1,37 разів і зменшення величини ШКФ, розрахованої в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> за креатиніном – у 5,32 рази збільшує шанси відносно високого і зменшує – відносно низького рівня ЦисС відповідно.

Імплементуючи дані отриманої моделі на клінічний перебіг АГ слід думати, що відносно високий “цистатиновий фон” при АГ буде супроводжуватись більш високими цифрами АТ і більш злоякісним перебігом захворювання, що, за даними

отриманої моделі, характеризується наявністю такого чинника ризику як паління, зростанням тяжкості структурного ремоделювання ЛШ (збільшення величини іММЛШ), яке здійснюється, насамперед, за концентричним типом (отриманий кореляційний зв'язок рівня ЦисС з концентричною гіпертрофією ЛШ за Ganau ( $r=0,299$ ;  $p=0,001$ ) і ВТС ( $r=0,284$ ;  $p=0,001$ ), розд. 5.2, табл. 5.2.1), більш тяжким порушенням функціонального стану нирок (зменшення величини ШКФ в моделі і тісні прямі кореляційні зв'язки рівня ЦисС з рівнем креатиніну ( $r=0,627$ ;  $p<0,0001$ )), а також зростанням частоти реєстрації ШЕ і появою парної ШЕ. Останні є проявом електричної нестабільності міокарда ЛШ і порушень його фізіологічних властивостей.

Інтерес викликав факт зв'язку частоти реєстрації ШЕ і відсутність зв'язку з частотою суправентрикулярних аритмій при визначенні “апелінового” і “цистатинного” профілю пацієнтів з ГХ. Виходячи з цього факту можливо допустити, що розвиток суправентрикулярного аритмогенезу в пацієнтів з ГХ, в більшій мірі, залежить від тяжкості гемодинамічного перевантаження ЛП і, в меншій мірі, від змін нейрогуморального фону пацієнтів, а саме рівня цистатину і апеліну. З іншого боку розвиток ШЕ, який є безпосереднім проявом електричної нестабільності міокарда ЛШ і порушень його електрофізіологічного стану, при ГХ II стадії залежить, насамперед, від ряду нейрогуморальних чинників, в якості яких можуть виступати проаналізовані нами чинники – апелін-13 і цистатин С.

Як і у разі попереднього аналізу, нами були виділені критичні величини для всіх незалежних предикторів (за медіанним принципом) та розрахована інформативність (%) прогнозування рівня цистатину за їх значеннями (табл. 6.2.2).

**Критичні величини незалежних предикторів та їх інформативність у прогнозуванні рівня цистатину**

<b>Незалежні предиктори рівня цистатину</b>	<b>Критична величина</b>	<b>К-ть позитивних випадків (n) та інформативність прогнозування</b>
Ступінь ГХ, бали (1 ступінь – 1, 2 – 2 і 3 ступінь – 3 бали)	2	N=99 <b>62,7 %</b>
Паління, номінальна величина (1 – так, 0 – ні)	1	N=90 <b>57,0 %</b>
iММЛШ, г/м <sup>2</sup> (за даними ЕхоКГ)	154	N=86 <b>54,4 %</b>
Середня кількість ШЕ за 1 год (за даними ХМ ЕКГ)	4	N=103 <b>65,2 %</b>
Наявність парних ШЕ, бали (1 – так, 0 – ні) (за даними ХМ ЕКГ)	1	N=112 <b>70,9 %</b>
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	48	N=130 <b>82,3 %</b>

Наведені в табл. 6.2.2 дані свідчили, що найвищу інформативність (82,3 %) у прогнозуванні рівня цистатину в пацієнтів з ГХ мала величина ШКФ. При цьому розрахована за креатиніном величина ШКФ < 48 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> передбачала умовно високий ( $\geq 1,16$  мг/л), в той час як ШКФ  $\geq 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – умовно низький (< 1,16 мг/л) гормону в сироватці крові. У свою чергу 2-3 ступінь АГ (з інформативністю 62,7 %), паління в анамнезі (57,0 %), iММЛШ  $\geq 154$  г/м<sup>2</sup> (54,4 %), реєстрація  $\geq 4$  ШЕ за 1 год дослідження (65,2 %) і наявність парних ШЕ за 24-години моніторингу ЕКГ (70,9 %) передбачали відносно високий, тоді як 1 ступінь АГ, відсутність паління в анамнезі, iММЛШ < 154 г/м<sup>2</sup>, реєстрація < 4 ШЕ за 1 год дослідження і відсутність парних ШЕ за 24-години моніторингу ЕКГ – відносно низький рівень ЦисС сироватки.

Аналіз інформативності прогнозування рівня цистатину в пацієнтів з ГХ за різними комбінаціями незалежних предикторів (табл. 6.2.3) показав, що для комбінацій з 2-ох незалежних предикторів максимальну інформативність (93,0 %) у прогнозуванні рівня цистатину виявила ШКФ (< 48 /  $\geq 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) + парна ШЕ (1 / 0), в той час як з 3-ох (94,3 %) – ШКФ (< 48 /  $\geq 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) + парна



ШЕ (1 / 0) + середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ). При цьому додавання будь-якого незалежного предиктору до цієї комбінації не призводило до збільшення її інформативності.

Таблиця 6.2.3

**Інформативність комбінацій незалежних предикторів у прогнозуванні рівня цистатину С сироватки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії**

<b>Комбінації незалежних предикторів</b>	<b>К-ть позитивних випадків (n) та інформативність прогнозування</b>
ШКФ ( $< 48 / \geq 48$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) + середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ )	N=138 <b>87,3 %</b>
ШКФ ( $< 48 / \geq 48$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) +ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ )	N=141 <b>89,2 %</b>
ШКФ ( $< 48 / \geq 48$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) + середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ) + іММЛШ ( $\geq 154 / < 154$ г/ $\text{м}^2$ )	N=145 <b>91,8 %</b>
ШКФ ( $< 48 / \geq 48$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) + середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ) + ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ )	N=147 <b>93,0 %</b>
ШКФ ( $< 48 / \geq 48$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) + парна ШЕ (1 / 0)	N=147 <b>93,0 %</b>
ШКФ ( $< 48 / \geq 48$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) + парна ШЕ (1 / 0) + середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ )	N=149 <b>94,3 %</b>
Парна ШЕ (1 / 0) + ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ )	N=134 <b>84,8 %</b>
Парна ШЕ (1 / 0) + ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ ) + іММЛШ ( $\geq 154 / < 154$ г/ $\text{м}^2$ )	N=141 <b>89,2 %</b>
Середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ) + ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ ) + іММЛШ ( $\geq 154 / < 154$ г/ $\text{м}^2$ )	N=137 <b>86,7 %</b>
Середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ) + ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ ) + паління (1 / 0)	N=129 <b>81,6 %</b>
Середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ) + ступінь АГ ( $\geq 2 / < 2$ ) + іММЛШ ( $\geq 154 / < 154$ г/ $\text{м}^2$ ) + паління (1 / 0)	N=139 <b>88,0 %</b>

**Примітка.** В таблиці наведені лише ті комбінації, які виявили інформативність прогнозування  $> 80$  %

**Резюме.** Результати проведеного логіт-регресійного аналізу показали, що в якості незалежних предикторів прогнозування рівня цистатину С у пацієнтів з ГХ

II стадії слід було розглядати: ступінь АГ (ВШ=2,57,  $p=0,0003$ ), наявність/відсутність паління в анамнезі (ВШ=1,77,  $p=0,02$ ), величину іММЛШ в г/м<sup>2</sup> (ВШ=1,37,  $p=0,03$ ), середню кількість ШЕ за 1 год (ВШ=2,47,  $p=0,0004$ ), наявність парних ШЕ за 24-години моніторування ЕКГ (ВШ=3,22,  $p<0,0001$ ) і ШКФ в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, розраховану за формулою СКД-ЕРІ (ВШ=5,32,  $p<0,0001$ ). Останній чинник виявив зворотний зв'язок з рівнем цистатину С. Ефективність логіт-регресійної моделі за  $\chi^2$  склала 51,55 при  $p<0,0001$ .

Доведено, що відносно високий рівень цистатину С ( $\geq 1,16$  мг/л) слід передбачати у разі величини ШКФ  $< 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 2-3 ступеня АГ, паління в анамнезі, величини іММЛШ  $\geq 154$  г/м<sup>2</sup>, реєстрації  $\geq 4$  ШЕ за 1 год дослідження і наявності парних ШЕ за 24-години моніторування ЕКГ та відносно низький ( $< 1,16$  мг/л) – у разі величини ШКФ  $\geq 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 1-го ступеня АГ, відсутності паління в анамнезі, величини іММЛШ  $< 154$  г/м<sup>2</sup>, реєстрації  $< 4$  ШЕ за 1 год дослідження і відсутності парних ШЕ за 24-години моніторування ЕКГ.

Найвища інформативність прогнозування рівня цистатину С в пацієнтів з ГХ II стадії за комбінацією двох чинників (93,0 %) виявлена для ШКФ ( $< 48 / \geq 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) + парна ШЕ (1 / 0) і для 3-ох (94,3 %) – ШКФ ( $< 48 / \geq 48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) + парна ШЕ (1 / 0) + середня кількість ШЕ за 1 год ( $\geq 4 / < 4$ ).

Доведено, що відносно високий рівень цистатину С у пацієнтів з ГХ II стадії супроводжується розвитком електричної нестабільності міокарда ЛШ і може розглядатись у якості маркеру виникнення частої і парної ШЕ у цих пацієнтів. Крім того, для пацієнтів з ГХ і відносно високим рівнем цистатину С сироватки характерні більш високі цифри АТ, більш тяжке структурне ремоделювання ЛШ і порушення функціонального стану нирок.

### **6.3. Прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби за допомогою “апелінового індексу” та “цистатинового індексу”**

Окрім апелінового та цистатинового фонів, для більш точного прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби нами були розроблені апеліновий та

цистатиновий індекси. Для їх розрахунку ми скористалися середніми рівнями апеліну-13 і цистатину С у хворих на гіпертонічну хворобу і практично здорових осіб, які були отримані в нашому дослідженні (розділи 4.2 і 5.1). Так, середній рівень апеліну-13 у хворих на ГХ II стадії дорівнював 919 пг/мл, тоді як середній рівень апеліну-13 у пацієнтів без СС і ниркової патології склав 1311 пг/мл. При співвідношенні цих показників, ми отримали апеліновий індекс, який дорівнював 0,7 ум.од. В свою чергу, середній рівень цистатину С у хворих на ГХ II стадії становив 1,16 мг/л, а у здорових осіб – 0,89 мг/л. В результаті співвідношення цих показників ми отримали цистатиновий індекс, що дорівнював 1,3 ум.од.

**Резюме.** Таким чином, зниження апелінового індексу  $< 0,7$  ум.од. та/або цистатинового індексу  $> 1,3$  ум. од. у хворих на ГХ слід вважати маркером більш неблагоприємного прогнозу захворювання.

Матеріали розділу представлені у статті:

[15] Іванкова АВ, Кузьміна НВ, Іванов ВП. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021; 25 (1): 70-5.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проведенне нами дослідження було включено 124 хворих на ГХ II стадії та частою симптомною екстрасистолією віком від 27 до 75 років, які склали основний клінічний масив дослідження. Також нами обстежено 32 пацієнти із ГХ II стадії без будь-яких порушень серцевого ритму (виключались методом ХМ ЕКГ) віком від 32 до 72 років, які склали групу порівняння по відношенню до основного клінічного масиву. До групи контролю увійшло 30 нормотензивних осіб без СС та ниркової патології. Статистичний аналіз між основною групою, групою порівняння та групою контролю свідчив про відсутність достовірних розбіжностей ( $p > 0,05$ ) між величинами середнього віку пацієнтів і % чоловіків та жінок, що свідчило про вікову і статеву однорідність обстеженого контингенту пацієнтів (розділ 2.1). Слід зазначити, що основну масу обстежених склали пацієнти середнього і похилого віку, а гендерний аналіз показав, що жінки були достовірно старшими за чоловіків, що не суперечить відомим фактам про те, що вік (у чоловіків більше 55, а у жінок більше 65 років) і чоловіча стать є чинниками ризику ГХ та інших СС захворювань та ускладнень [1, 18, 33, 149].

Окрім віку та статі, певний практичний і академічний інтерес викликає вивчення й інших чинників ризику серцево-судинних ускладнень. З цього приводу нами проведений аналіз загальновідомих чинників ризику у пацієнтів основного клінічного масиву та групи порівняння. Проведений аналіз свідчив, що в пацієнтів з ГХ і супутньою частою екстрасистолією порівняно з хворими на ГХ без порушень серцевого ритму виявляється достовірно довший гіпертензивний анамнез, значно частіше реєструються випадки з обтяженою серцево-судинною спадковістю і порушеннями вуглеводного обміну в вигляді зниження толерантності до глюкози, а також зростання випадків абдомінального ожиріння. Не можна виключити того факту, що саме виявлені зміни можуть виступати в якості предикторів виникнення частої екстрасистолії в пацієнтів з ГХ, що знаходить підтвердження в літературі [43, 50, 80, 143]. Окрім того, в наше дослідження увійшла доволі проблемна категорія пацієнтів з ГХ, яка складає

найбільші труднощі для практичної охорони здоров'я, адже серед обстежених нами пацієнтів реєстрували лише високий та дуже високий ССР (10-річна вірогідність розвитку ССУ – 20-30 %).

Враховуючи досить високу частоту абдомінального ожиріння (визначеного за об'ємом талії) і збільшення величини ІМТ серед включених у дослідження пацієнтів, ми провели більш детальний аналіз маси тіла пацієнтів за величиною ІМТ та типом розподілу жирової тканини (розділ 2). Так, виявлено, що лише 10,3 % пацієнтів мали нормальну і 34,0 % – надлишкову вагу, в той час, як у 55,8 % хворих був встановлений абдомінальний тип ожиріння ( $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ). В групі хворих з частою екстрасистолією нормальна вага ( $ІМТ - 18,5-25 \text{ кг/м}^2$ ) зустрічалась значно рідше, ніж у групі без аритмій ( $p=0,002$ ). Крім того, в групі пацієнтів основного клінічного масиву спостерігалась достовірно вища частота реєстрації абдомінального ожиріння ( $p=0,02$ ), що може свідчити про певний зв'язок між наявністю метаболічних порушень та розвитком екстрасистолическої аритмії у хворих на гіпертонічну хворобу, хоча це припущення мало описане в літературі [41, 116] і потребує подальшого вивчення.

В наше дослідження не включались пацієнти з хронічною серцевою недостатністю III-IV ФК за NYHA та наявністю систолічної дисфункції ЛШ, проте у 80,8 % пацієнтів з ГХ II стадії реєстрували клінічні ознаки ХСН I-II ФК. При цьому, частота реєстрації клінічних ознак ХСН була достовірно вищою в пацієнтів з аритміями ( $p=0,01$ ). Кількість пацієнтів з II ФК ХСН була достовірно більшою в основному клінічному масиві ( $p=0,002$ ). Такі результати можуть свідчити про те, що у пацієнтів з ГХ і екстрасистолією частіше зустрічається ХСН II ФК, що безперечно збігається з даними інших вчених [19, 23, 34, 56, 63, 99].

У наше дослідження були включені пацієнти з частою ( $> 30$  епізодів екстрасистолії за 1 год ХМ ЕКГ) симптомною екстрасистолією, яка визначала два різні топічні варіанти за даними ЕКГ: 1-й – суправентрикулярна (надшлуночкова) і 2-й – вентрикулярна (шлуночкова) екстрасистолія. Серед обстежених нами пацієнтів з ГХ II стадії і супутньою частою екстрасистолією суправентрикулярний варіант екстрасистолії фіксувався частіше за шлуночковий ( $p<0,05$ ), що можна

пояснити відсутністю у обстеженого контингенту хворих важкої органічної серцевої патології та збігається з даними літератури про те, що в пацієнтів з ГХ і частою екстрасистолією суправентрикулярний варіант є більш частим варіантом екстрасистолії, ніж шлуночковий [60, 75, 99]. Окрім того, екстрасистолія у хворих на ГХ II стадії та СВЕ частіше носила постійний характер, ніж у пацієнтів з ШЕ ( $p < 0,001$ ). Тоді як у пацієнтів з ШЕ, порівняно з хворими на ГХ та СВЕ, аритмія достовірно частіше виникала епізодично в активний час доби ( $p < 0,03$ ). Отримані дані збігаються з даними літератури про чітку циркадну ритмічність виникнення тих чи інших порушень серцевого ритму [85, 120]. Розуміння функціонування хронобіологічних систем дозволяє спрогнозувати і попередити можливі небезпечні для життя СС події у пацієнтів з екстрасистолією.

За результатами дослідження, що були описані в розділі 3.1, аналіз добового профілю ЧСС у хворих на ГХ не виявив достовірних відмінностей між обстеженими групами пацієнтів, проте цікавим є те, що значення циркадного індексу (співвідношення ЧССден до ЧССніч), як в пацієнтів з екстрасистолією, так і в хворих без аритмій, сягнуло межових значень, що свідчить про вегетативні порушення та може бути пов'язаним з гіршим прогнозом та вищим ризиком раптової аритмічної смерті у таких пацієнтів [24, 27].

Аналіз структури та частоти реєстрації різних варіантів екстрасистолії проводився нами лише в клінічних групах, адже в групу порівняння були включені пацієнти без будь-яких порушень серцевого ритму. Результати аналізу частоти реєстрації та характеру різних екстрасистол демонстрував очікуваний характер їх розподілення в різних клінічних групах, так як у пацієнтів з СВЕ, на відміну від хворих з ШЕ, реєстрували закономірну вищу СВЕ, як за добу, так і за 1 год дослідження і навпаки, в пацієнтів з частою ШЕ реєстрували закономірно вищу частоту ШЕ, як за добу, так і за 1 год дослідження. Також, у пацієнтів з СВЕ (пацієнти групи порівняння та пацієнти з ШЕ в цей аналіз не включались) у 14,9 % спостерігалися короткі епізоди СВТ (до 24 с) та у 27,5 % випадків епізоди ФП (до 20 с). Зафіксовані епізоди СВТ і ФП були асимптомними, не призводили до змін сегменту ST і відповідно не впливали на гемодинаміку. Отримані дані підтвердили

відому думку про те, що часта СВЕ може слугувати електрофізіологічним маркером розвитку СВТ і ФП [18, 19, 26, 107, 111, 164]. Серед обстежених пацієнтів нами в жодному випадку не були зафіксовані епізоди шлуночкової тахікардії, що збігається з результатами інших дослідників, які вважають, що морфологічним субстратом виникнення шлуночкової тахікардії є тяжка органічна патологія міокарда [56, 70, 98, 125].

Певний інтерес представляють дані, які характеризують “реакцію аритмії” на фізичне навантаження. За результатами нашого аналізу спостерігалось, що у 73,4 % і 70,0 % обстежених на тлі фізичного навантаження (ходьба на 10 поверхів у середньому темпі) реєстрували зникнення та суттєве зменшення частоти СВЕ та ШЕ відповідно, що свідчить про кращий функціональний стан серця і відсутність важкої СС патології у обстежених нами пацієнтів [18, 54].

За результатами ДМ АТ (розділ 3.2) наявність частоті екстрасистолії (не залежно від її топічного варіанту) асоціюється з більшою варіабельністю САТ в нічний час, що може вказувати на можливість ускладненого перебігу ГХ та підвищений ризик ураження органів-мішеней у даної категорії хворих [27]. В свою чергу наявність частоті ШЕ у хворих із ГХ II стадії асоціювалась з більш несприятливим характером добового профілю АТ, а саме – збільшенням рівня САТден, САТніч, ІЧ САТ, суттєвим зменшенням частоти реєстрації добового профілю *dipper*, визначеного за циркадним рівнем систолічного і діастолічного АТ, достовірним збільшенням добового профілю *non-dipper*, що було достовірно доведено по циркадному профілю ДАТ і *night-peaker* (в порівнянні з пацієнтами на СВЕ), що мало статистичну достовірність ( $p < 0,0003$ ) по циркадному профілю САТ. Показники варіабельності ДАТ як в денний так і в нічний час в групі хворих з ШЕ були критичними і достовірно ( $p < 0,04$ ) відрізнялись від пацієнтів з СВЕ.

У літературі існують дані, які свідчать про більш високий рівень САТден і САТніч у хворих з аритміями серця. Purnan Y. та співав. [123] спостерігали епізоди СВЕ на тлі високого системного АТ незалежно від наявності гіпертрофії ЛШ, заперечуючи провідну роль структурної перебудови міокарда в розвитку екстрасистолії. У дослідженні ARIC (2002) часті або складні ШЕ були асоційовані з

підвищеним САТ, однак частота реєстрації та тяжкість ШЕ зростала зі збільшенням маси міокарда ЛШ [141]. На сьогоднішній день представлена роль циркадних змін АТ та профілю non-dipper на шлуночковий та передсердний аритмогенез [75, 152]. Доведено, що постійне тривале підвищення АТ вночі (non-dipper патерн) є незалежним предиктором частих та важких шлуночкових порушень ритму. Розвиток електричної нестабільності міокарда на тлі змін циркадного профілю АТ пояснюють безпосереднім зв'язком змін АТ з тривалістю інтервалу Q-T і величиною його дисперсії, а також з важкістю структурних змін передсердь і шлуночків, які впливають на розвиток електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків та сприяють розвитку СВЕ і ШЕ у цих пацієнтів [75, 107]. Можливо, саме з цим і пов'язана певна роль аритмій у розвитку ускладнень АГ.

Так, на сьогодні відома роль аритмії як предиктора розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. У поєднанні аритмії з високим рівнем АТ вірогідність інсульту різко зростає навіть без врахування інших несприятливих факторів [35, 80, 100].

За даними масштабних епідеміологічних досліджень, наявність ШЕ при АГ збільшує ризик серцевої смерті, навіть за відсутності супутньої ішемічної хвороби серця [92, 164]. Виходячи з наведених даних, не можна виключити, що патогенетичні механізми, які приймають участь в регуляції добового профілю АТ відповідають і за розвиток електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків у хворих на ГХ.

Оцінивши структурно-функціональний стан серця за даними ЕхоКГ дослідження (розділ 3.3) можна сказати, що наявність частоті екстрасистолії (не залежно від її топічного варіанту) у хворих на ГХ II стадії асоціюється з перевантаженням правого шлуночка, зі збільшенням частоти реєстрації фіброзу/кальцинозу мітрального клапана, зменшенням фракції викиду та кількості пацієнтів, які мали нормальний тип трансмітрального кровотоку, а також з погіршенням релаксаційних можливостей міокарда. Наявність частоті СВЕ у хворих на ГХ II стадії асоційована з тенденцією до перевантаження правого шлуночка,



зменшення частоти випадків фіброзу/кальцинозу АК та тенденцією до збільшення випадків аортальної регургітації. Наявність частої ШЕ у хворих на ГХ II стадії була асоційована зі збільшенням співвідношення КДО/ММЛШ, що може свідчити про важчий ступінь декомпенсації гіпертрофії ЛШ у даної категорії хворих. Окрім того, наявність частої ШЕ була асоційована зі збільшенням частоти реєстрації фіброзу/кальцинозу МК та трикуспідальної регургітації, зменшенням фракції викиду та частоти реєстрації нормального типу трансмітрального кровотоку і погіршенням релаксаційних можливостей міокарда.

Слід констатувати той факт, що перевантаження правих і лівих відділів серця у хворих із АГ є патоморфологічною основою для розвитку електричної нестабільності міокарда та аритмій серця. Посилення міокардіального стресу на тлі АГ поряд з надмірним постнавантаженням стимулюють гіпертрофію міокарда, його структурну перебудову з непропорційним збільшенням фіброзної тканини, редукцію коронарного кровотоку і розвиток міокардіальної діастолічної дисфункції [7, 112, 161]. Окрім підвищення АТ важливу роль в розвитку та прогресуванні гіпертрофії відіграють також інші чинники - вплив ангіотензину, демографічні детермінанти та генетичний поліморфізм, що підтверджується наявністю слабкої кореляції між рівнем АТ та масою міокарда ЛШ [114]. Гіпертрофія міокарда призводить до порушення міокардіальної кінетики іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , що сприяє подовженню тривалості потенціалу дії і є пусковою ланкою в механізмі re-entry, ранньої постдеполяризації та тригерної активності [101]. Поряд з гіпертрофією ЛШ, певну роль у виникненні аритмій відіграє ендотеліальна дисфункція судин [50, 143]. Наявність обох цих факторів суттєво підвищує ризик виникнення серцевих подій в майбутньому, в тому числі і аритмій.

Враховуючи наявність дисліпідемії у переважної більшості обстежених (у 84,4 % пацієнтів з ГХ без екстрасистолії та у 88,7 % хворих на ГХ і часту екстрасистолію) ми вирішили більш детально оцінити чинники кардіометаболічного ризику, а саме показники ліпідного спектру крові (розділ 4.1), рівень сечової кислоти і наявність гіперурикемії у обстежених пацієнтів.

Наявність частоті екстрасистолії, не залежно від її топічного варіанту, у пацієнтів на гіпертонічну хворобу асоціюється зі збільшенням рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, сечової кислоти та кількості пацієнтів, що мають  $ЗХС > 5$  ммоль/л,  $ХС ЛПНЩ > 3$  ммоль/л та  $> 4$  ммоль/л,  $ІА > 3$  од., гіперурикемію та поєднання гіперурикемії та  $ХС ЛПНЩ > 3$  ммоль/л, а також зі зменшенням співвідношення  $ХС ЛПВЩ$  до  $ХС ЛПНЩ$ . Наявність частоті шлуночкової екстрасистолії у пацієнтів на гіпертонічну хворобу асоційована зі збільшенням рівня ТГ та кількості пацієнтів, що мають  $ТГ > 1,7$  ммоль/л, поєднанням  $ХС ЛПНЩ > 3$  ммоль/л та гіпертригліцеридемії, поєднанням  $ХС ЛПНЩ > 3$  ммоль/л,  $ХС ЛПВЩ < 1,2/1,1$  ммоль/л та  $ТГ > 1,7$  ммоль/л, а також з поєднанням гіпертригліцеридемії та гіперурикемії. Отримані дані дозволяють припустити, що можливим предиктором розвитку аритмій у пацієнтів на ГХ слід розглядати зростання рівня  $ХС ЛПНЩ$ ,  $ХС ЛПДНЩ$ , ТГ та сечової кислоти. На сьогоднішній день, дисліпідемія як прояв метаболічного синдрому безсумнівно є одним з основних факторів ССР. Існують відомості, що надмірне накопичення  $ХС ЛПНЩ$  та  $ХС ЛПДНЩ$  має пряму цитотоксичну дію на ліве передсердя, порушує регуляцію кальцію та сповільнює швидкість проведення імпульсу. Електричне ремоделювання та структурні зміни серця в результаті призводять до підвищеного ризику виникнення екстрасистолії та ФП [25, 90, 119]. Окрім того, існують незаперечні дані про асоціацію підвищеного вмісту СК в сироватці крові (навіть до більш низьких рівнів, ніж ті, які зазвичай призводять до клінічних проявів подагри) та порушеннями функції ендотелію (пригніченням продукції оксиду азоту, проліферацією гладком'язових клітин судин та активацією запалення), а також активацією симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем, цукровим діабетом, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю, порушеннями ліпідного обміну, розвитком і прогресуванням АГ, ураженням органів-мішеней та погіршенням загального прогнозу для таких пацієнтів [4, 33, 46, 81, 84].

Ураховуючи великий науковий інтерес до різних метаболічних маркерів ризику серцево-судинних ускладнень, нами проведено визначення та порівняльний аналіз середнього рівня апеліну-13 у хворих на есенціальну АГ II стадії без

порушень серцевого ритму, у пацієнтів з АГ із частою екстрасистолією, в тому числі в залежності від її топічного варіанту (суправентрикулярною і шлуночковою). Виконаний детальний аналіз зв'язку рівня АР13 сироватки крові у даної когорти хворих з різними клініко-інструментальними параметрами (розділ 4.2 та 4.3).

Визначено, що у хворих на есенціальну АГ II стадії середній рівень АР13 був достовірно нижчий, порівняно із здоровими особами ( $p < 0,0001$ ). Також встановлено, що відносно низький рівень АР13 ( $\leq 755$  пг/мл) у обстежених хворих асоціювався з відомими факторами підвищеного серцево-судинного ризику, а саме з вищими величинами САТніч, ДАТден та ІЧ САТ, перевантаженням лівого передсердя та найбільшою кількістю реєстрації ШЕ (в тому числі парних), що також підтверджено достовірними зворотними кореляційними зв'язками ( $r = -0,224$ ,  $p = 0,02$  між САТніч,  $r = -0,287$ ,  $p = 0,008$  між ІЧ САТ,  $r = -0,254$ ,  $p = 0,009$  між ІЛП,  $r = -0,213$ ,  $p = 0,02$  між ЛП/КДР,  $r = -0,514$ ,  $p < 0,0001$  ШЕ за 1 год,  $r = -0,384$ ,  $p < 0,0001$  парними ШЕ та рівнем АР13, відповідно). Отримані нами дані певним чином збігаються з результатами інших дослідників про притаманні апеліну-13 антигіпертензивні та антиаритмічні властивості, які пов'язують з функціонуванням системи апелін-АР1-рецептор, що має ефекти, протилежні до ренін-ангіотензинової системи, а також з вазодилатаційною дією оксиду азоту, який є одним з основних медіаторів захисної дії апеліну-13 [19, 148, 154].

Нами встановлено, що у хворих на есенціальну АГ II стадії та екстрасистолію середній рівень АР13 був суттєво нижче не тільки порівняно з контролем, а і по відношенню до рівня АР13 у пацієнтів з АГ II стадії без порушень серцевого ритму. Найнижчий рівень АР13 серед всіх пацієнтів був зафіксований у хворих на АГ та ШЕ, до того ж він був на 14,0 % менший ( $p = 0,0006$ ) від величини АР13 у пацієнтів із СВЕ. Визначено, що у пацієнтів з СВЕ тільки 17,6 % осіб мали відносно низький рівень АР13 і приблизно однакова кількість хворих мали проміжний і відносно високий рівні АР13 (40,5 % та 41,9 %, відповідно). В групі хворих на АГ II стадії та ШЕ тільки 8,0 % осіб мали відносно високий рівень АР13, а більшість пацієнтів (66,0 %) мали помірний рівень АР13.

Слід зазначити, що серед всіх пацієнтів з відносно високим рівнем АР13 79,5 % мали СВЕ і тільки 10,3 % – ШЕ. Отримані дані свідчать, що більш низький рівень АР13 асоціюється з більш важкими порушеннями серцевого ритму (в нашому дослідженні з частою ШЕ) та певною мірою перекликаються з результатами окремих дослідників про властивості апеліну змінювати електрофізіологічні характеристики серцевого м'яза [19]. Окрім того, найнижчі показники АР13 в групі хворих з шлуночковим варіантом екстрасистолії підтверджує думку вчених про те, що порушення продукції апеліну веде до розвитку життєво небезпечних аритмій та погіршує прогноз захворювання [58, 70].

На сьогодні відомо, що у курців спостерігається зниження рівня АР13, що за думкою деяких авторів відбувається за рахунок наявної у них більш виразної ендотеліальної дисфункції [19, 147, 154]. Отримані нами дані збігаються з результатами інших дослідників. Так, переважна більшість хворих на АГ, які курили, мали суттєво знижений рівень АР13: відносно низький та помірний. Також встановлений прямий негативний кореляційний зв'язок між наявністю фактору ризику курінням та рівнем АР13 ( $-0,224$ ,  $r=0,01$ ).

За отриманими нами результатами, більшість хворих зі зниженим рівнем АР13 були чоловічої статі, що також підтверджено прямим негативним кореляційним зв'язком ( $r=-0,193$ ,  $p=0,02$ ). Враховуючи нечисельну вибірку хворих в нашому дослідженні, отримані відмінності потребують проведення подальших досліджень.

Відомо, що АР13 притаманні кардіопротекторні та антиоксидантні властивості, що сприяє зменшенню реперфузійного стресу міокарда, ймовірно за рахунок підсилення діяльності NO-синтази [19, 71, 83, 148]. Цікавим з нашої точки зору є встановлений негативний асоціативний зв'язок між рівнем АР13 та обтяженою спадковістю щодо розвитку серцево-судинних захворювань ( $r=-0,169$ ,  $p=0,04$ ), що певною мірою вказує на генетичну детермінованість зниження рівня апеліну, що в свою чергу може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань. Проте дане припущення також потребує проведення подальших досліджень.

Деякі вчені відносять апелін до сімейства адипокінів, тому вважається, що він може відігравати роль у розвитку захворювань, які пов'язані з ожирінням. Проте, дані літератури в цьому напрямку й досі залишаються суперечливими [57, 72, 160]. За нашими результатами, більшість хворих на АГ з ожирінням мали проміжний рівень АР13 (755-1177 пг/мл). До того ж, в групі з відносно помірним рівнем АР13 65,8 % осіб мали ожиріння, що суттєво відрізнялось від кількості хворих з ожирінням в групах з відносно низьким та відносно високим рівнями АР13. Отримані дані можна пояснити диференціальною експресією апеліну в тканинах, а також можливим виснаженням компенсаторної продукції апеліну у пацієнтів з ожирінням. Однак встановлення та чітке пояснення зв'язку між рівнем АР13 та розвитком ожиріння потребує проведення подальших досліджень.

Результати проведеного рангового кореляційного аналізу Спірмена демонстрували, що при збільшенні величини середньо-нічного САТ та індексу часу САТ, ЛП/КДР та іЛП, рівня ТГ, при наявності частоті екстрасистолії (зокрема шлуночкового варіанту), куріння, чоловічої статі та обтяженої спадковості щодо розвитку серцево-судинних захворювань зменшується рівень АР13 сироватки, що дозволяє думати про існування певних патофізіологічних зв'язків між рівнем апеліну-13, факторами ризику АГ та кардіоваскулярних захворювань, величинами АТ і наявністю частоті екстрасистолії у хворих на есенціальну АГ.

Окрім того, для визначення незалежних предикторів змін 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 в випадку, коли залежна змінна є бінарною і може набувати тільки два значення (1 або 2) (розділ 6). У нашому випадку в якості залежної змінної (або вихідного 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 ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що зростання величини ІЧ САТ, іЛП та середньої кількості ШЕ за 1 год дослідження з певною долею ймовірності буде супроводжуватись зменшенням рівня апеліну-13 сироватки і навпаки – збільшення рівня цього 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 перевантаження лівого передсердя, шлуночковою екстрасистолією та дисліпідемією, що ще раз доводить кардіопротекторний вплив апеліну-13 та знаходить підтвердження в ряді інших досліджень [58, 70, 104, 136, 154, 160]. Позитивний ЛК 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 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 [67, 160].

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 ( $\geq 920$  пг/мл) рівня апеліну-13 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.). Звертав 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 електрофізіологічних властивостей міокарда [83, 142, 148, 162].

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. VO = -0,875 моделі). Окрім того, такий результат можна пояснити компенсаторним підвищенням рівня апеліну-13, що знаходить підтвердження в деяких дослідженнях [57, 160, 165].

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

Тісний зв'язок між серцево-судинною системою і нирками є загальновідомим. Взаємовідношення дисфункції нирок і серцево-судинної системи носять багатогранний характер і будуються по типу зворотного зв'язку. У цьому контексті, нирка може виступати і як орган-мішень, і брати активну участь в формуванні системних метаболічних і судинних патологічних процесів. Порушення функціонування будь-якої ланки призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і симпатичної гіперактивації, розвитку ендотеліальної дисфункції і хронічного системного запалення. Таким чином, замикається складне патогенетичне коло, призводячи до прогресування дисфункції

серця та нирок, ремоделювання міокарда і судинної стінки, зростання захворюваності та смертності. Цей патофізіологічний стан в сучасній медицині отримав назву кардіоренального континууму [16, 21, 36].

В цьому контексті, важливого значення набуває величина ШКФ, зниження якої слід розглядати як незалежний фактор ризику розвитку і прогресування СС патології і кардіоваскулярної смертності [22, 42]. В серії крупних популяційних досліджень показано, що навіть початкове зниження функції нирок, коли рівень креатиніну в сироватці крові знаходиться в межах референтних значень або незначно підвищений, супроводжується різким підвищенням серцево-судинної захворюваності і смертності [93, 96, 126]. Результати цілого ряду інших досліджень підтвердили, що погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу пов'язане з погіршенням серцево-судинного прогнозу [2, 121, 144, 149]. Такі дані спонукали дослідників до виявлення і детального вивчення більш ранніх маркерів ниркової дисфункції, якими є мікроальбумінурія і цистатин С.

ESH та ESC в додатках до рекомендацій по лікуванню АГ розглядають МАУ як найбільш зручний, простий і недорогий маркер ушкодження органів-мішеней і фактор ризику СС захворюваності і смертності. Визначення МАУ рекомендується всім хворим з АГ. В свою чергу, наявність МАУ у хворих з АГ вказує на високий ризик ССУ і потребує відповідних підходів до терапії АГ [33].

У якості раннього і найбільш інформативного маркеру ниркової дисфункції сьогодні активно вивчається ЦисС. В багатьох дослідженнях був виявлений зв'язок між підвищенням сироваткового рівня ЦисС та зниженням величини ШКФ, розрахованої на його основі, і частотою кардіоваскулярних подій. Доведено, що показник є більш чутливим показником зниження ШКФ, ніж креатинін, тому що на нього не впливають такі фактори, як вік, стать, м'язова маса, особливості харчування, фізична активність, раса. При цьому він слугує ефективним маркером для раннього виявлення ниркової недостатності навіть при нормальному рівні креатиніну [1, 2, 16, 74, 144].



Нами проведено визначення та порівняльний аналіз середнього рівня ЦисС у хворих на ГХ II стадії без порушень серцевого ритму, у пацієнтів з ГХ і частою екстрасистолією, в тому числі в залежності від її топічного варіанту (суправентрикулярною і шлуночковою). Виконаний детальний аналіз зв'язку рівня ЦисС сироватки крові у даної когорти хворих з різними клініко-інструментальними та лабораторними параметрами, а також проведена порівняльна оцінка функціонального стану нирок за рівнями ЦисС і креатиніну. Визначено, що у хворих на есенціальну АГ II стадії середній рівень ЦисС був достовірно вищий, порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,0001$ ). Середні рівні ЦисС у пацієнтів з ГХ і екстрасистоліями були вищі, ніж у хворих з ГХ без аритмій ( $p < 0,02$ ). Серед хворих з аритміями найвищий рівень ЦисС був зафіксований у пацієнтів з частою ШЕ, що достовірно відрізнявся від відповідного рівня ЦисС у пацієнтів з СВЕ ( $p = 0,04$ ), пацієнтів без аритмій ( $p = 0,001$ ) та практично здорових осіб ( $p < 0,0001$ ). Гіпертонічна хвороба і екстрасистолія (особливо шлуночковий варіант), як відомо, призводить до ремоделювання серця та порушення його функції. Відомо, що ремоделювання серця супроводжується певними запальними змінами (апоптозом, фіброзом передсердь, порушеннями передачі кальцію та регуляції конексину тощо). ЦисС нерідко відносять до маркерів запалення, адже продукується під час запалення клітинами, що містять ядро, [42, 70, 79], чим можна пояснити підвищення рівня цього пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу і екстрасистолію.

Відносно високий рівень цистатину С ( $\geq 1,37$  мг/л) був визначений у 40 хворих з ГХ та асоціювався з частою екстрасистолією, високим ступенем АГ, вищими величинами САТніч, ПАТніч, ШРП САТ, ДІ ДАТ, концентричною гіпертрофією ЛШ, збільшенням кількості ШЕ за добу (в тому числі парних), збільшенням кількості пацієнтів, що мали парні/політопні ШЕ за добу, дисліпідемією, підвищенням рівня креатиніну, зниженням ШКФ, що було підтверджено достовірними кореляційними зв'язками і дозволяє думати про існування спільних патофізіологічних механізмів між підвищенням рівня цистатину С та відомими факторами ризику АГ та серцево-судинних захворювань.

Отримані нами дані співпадають з твердженням вчених про те, що ЦисС на сьогоднішній день є “золотим стандартом” та прогностичним маркером визначення функції нирок [28, 53, 138, 144] та дозволяють вважати підвищення рівня ЦисС додатковим показником зростання серцево-судинного ризику.

У пацієнтів з ГХ і екстрасистолією середній рівень креатиніну (в дослідження включались пацієнти, рівень креатиніну яких не виходив за межі референтних значень – 62-115 мкмоль/л у чоловіків та 53-97 мкмоль/л у жінок) був достовірно вищий лише по відношенню до здорових осіб. У хворих з ГХ II стадії наявність частої екстрасистолії асоційована зі збільшенням рівня цистатину С, натрію, зменшенням співвідношення калію до натрію, зменшенням фільтраційної функції нирок, що визначається за величиною ШКФ (за ЦисС). Окрім того, ми розподілили всіх пацієнтів в залежності від величини ШКФ, адже в ряді мета-аналізів був визначений критичний рівень ШКФ, при якому починає збільшуватися ризик кардіоваскулярної та загальної смертності, який складає приблизно 75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [22, 53, 93, 121, 126]. У хворих на ГХ II стадії та часту екстрасистолію спостерігалось збільшення кількості пацієнтів, що мають ШКФ менше 90 (за креатиніном і ЦисС) та менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (за креатиніном). У хворих з ГХ II стадії наявність шлуночкового варіанту екстрасистолії асоціюється з найвищим рівнем цистатину С, зменшенням ШКФ (як за креатиніном, так і за цистатином) та збільшенням кількості пацієнтів, що мають мікроальбумінурію і ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (за ЦисС). Середні значення ШКФ, розрахованої за ЦисС, були вищими відповідних значень ШКФ, розрахованої за креатиніном. Відомо, що ЦисС на сьогоднішній день, використовується в якості більш точного і більш чутливого маркеру ниркової дисфункції, ніж креатинін [22, 121].

За даними нашого дослідження, у хворих на ГХ II стадії спостерігалось зниження ШКФ, порівняно зі здоровими особами, в свою чергу найнижчий показник ШКФ (як за креатиніном, так і за цистатином С) був зафіксований у пацієнтів з ГХ II стадії і частою ШЕ, що можна пояснити важкими гемодинамічними та метаболічними порушеннями при шлуночкової

екстрасистолічній аритмії, що знаходить підтвердження в літературі, проте дане питання потребує подальшого вивчення [34, 41, 70].

У якості медіани для цистатину С виступила величина 1,16 мг/л, тому для цистатину С значення бінарної змінної розцінено як 1 у разі рівня чинника  $< 1,16$  і  $2 - \geq 1,16$  мг/л відповідно. Результати проведеного логістичного регресійного аналізу показали, що в остаточну модель прогнозування рівня цистатину сироватки в пацієнтів з ГХ II стадії увійшли 6 незалежних чинників, які виявили статистично значущі ( $p < 0,05$ ) зв'язки з вихідним параметром: ступінь АГ в балах, наявність/відсутність паління в анамнезі, іММЛШ в г/м<sup>2</sup>, середня кількість ШЕ за 1 год, наявність парних ШЕ за 24-годинне моніторування і ШКФ в мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Звертало увагу, що найбільша інформативність в прогнозуванні рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ була притаманна величині ШКФ і наявності парних ШЕ.

Імплементуючи дані отриманої моделі на клінічний перебіг АГ слід було думати, що відносно високий “цистатиновий фон” при АГ буде супроводжуватись більш високими цифрами АТ і більш злоякісним перебігом захворювання, зростанням тяжкості структурного ремоделювання ЛШ, більш тяжким порушенням функціонального стану нирок, а також зростанням частоти реєстрації ШЕ і появою парної ШЕ. Останні є проявом електричної нестабільності міокарда ЛШ і порушень його фізіологічних властивостей. Зв'язок цистатину С з функціональним станом нирок не викликає сумнівів, а отримані нами результати дозволяють вважати цистатин С ще й додатковим маркером серцево-судинної дисфункції, що знаходить відповідне підтвердження в літературі [55, 78, 79, 79, 82, 91, 117].

Інтерес викликав факт зв'язку частоти реєстрації ШЕ при визначенні “апелінового” і “цистатинового” профілю пацієнтів з ГХ та відсутність залежності з частотою суправентрикулярних аритмій. Виходячи з цього факту можливо допустити, що розвиток суправентрикулярного аритмогенезу в пацієнтів з ГХ, в більшій мірі, залежить від тяжкості гемодинамічного перевантаження ЛП і, в меншій мірі, від змін нейрогуморального фону пацієнтів, а саме рівня цистатину і

апеліну. З іншого боку розвиток ШЕ, який є безпосереднім проявом електричної нестабільності міокарда ЛШ і порушень його електрофізіологічного стану, при ГХ II стадії і залежить, насамперед, від ряду нейрогуморальних чинників, в якості яких можуть виступати проаналізовані нами чинники – апелін-13 і цистатин С.

Отримані в дослідженні результати дозволяють вважати наявність частої ШЕ у хворих на ГХ II стадії маркером та наслідком більш важких кардіоренальних та метаболічних порушень та додатковим показником підвищення ССР.

## ВИСНОВКИ

У роботі вирішено одну з задач сучасної кардіології – оцінено стан важкості та прогноз перебігу гіпертонічної хвороби II стадії з різними варіантами екстрасистолій шляхом визначення показників кардіоренальних та метаболічних порушень.

1. Хворі на ГХ II стадії з супутньою частою екстрасистолією, порівняно з хворими на ГХ II стадії без аритмій мали більш тривалий гіпертензивний анамнез ( $p=0,01$ ), частіше обтяжений спадковий анамнез по СС патології ( $p=0,03$ ), значно вищий рівень глюкози натще ( $p=0,04$ ), достовірно більшу величину ІМТ ( $p=0,046$ ) та частоту випадків абдомінального ожиріння ( $p=0,02$ ).

2. У хворих на ГХ II стадії СВЕ переважно носить постійний характер, в той час як ШЕ частіше виникає епізодично в активний час доби (36,5 % проти 6 % ( $p<0,001$ ) та 36,0 % проти 18,9 % ( $p<0,03$ ), відповідно). Встановлено, що як у пацієнтів з СВЕ, так і з ШЕ циркадний індекс сягнув межових значень (1,18 та 1,21 ум.од., відповідно,  $p>0,05$ ), що свідчить про збільшення серцево-судинного ризику. В 56,8 % хворих на ГХ та часту ШЕ реєструються парні ШЕ, у 28,4 % – політопні ШЕ, що підвищує ступінь градації ШЕ.

3. Наявність частої екстрасистолії у хворих на ГХ II стадії, незалежно від топічного варіанту, супроводжується більшою варіабельністю САТ в нічний період ( $p<0,04$ ). У хворих з ШЕ, порівняно з пацієнтами з СВЕ визначені значно вищі рівні САТден, САТніч, ІЧ САТ ( $p<0,04$ ), достовірне ( $p<0,05$ ) зменшення частоти реєстрації нормального добового профілю АТ (dipper) на фоні підвищення частоти реєстрації патологічних профілів (non-dipper і night-peaker). Наявність частої ШЕ у хворих на ГХ II стадії асоційовалась зі збільшенням співвідношення КДО/ММЛШ ( $p=0,04$ ), частоти реєстрації фіброзу/кальцинозу МК ( $p<0,0001$ ) та трикуспідальної регургітації ( $p<0,03$ ), зменшенням ФВ ( $p<0,02$ ) і погіршенням релаксаційних можливостей міокарда ( $p<0,03$ ).

4. Встановлено, що у хворих на ГХ II стадії сироватковий рівень АР13 значно менший (на 29,9 %) порівняно з контролем (919 (755; 1177) проти 1311 (882; 1754) пг/мл,  $p<0,0001$ ). Найнижчий рівень АР13 зафіксований у пацієнтів з

ШЕ, що достовірно ( $p < 0,0001$ ) відрізнявся як від відповідних показників у хворих без аритмій (на 22,1 %), так і з СВЕ (на 14,0 %). Встановлені достовірні ( $p < 0,05$ ) зворотні кореляційні зв'язки між рівнем АР13 та наявністю частої екстрасистолії ( $r = -0,298$ ), зокрема шлуночкової ( $r = -0,347$ ), величинами артеріального тиску, структурними змінами міокарда та загально визначеними факторами ССР. Часта екстрасистолія у хворих на ГХ II стадії, не залежно від її топічного варіанту, супроводжується проатерогенними зсувами ліпідного спектру крові та збільшенням рівня СК ( $p < 0,05$ ).

5. Визначено, що у хворих на ГХ II стадії сироватковий рівень ЦисС значно більший (на 23,3 %) ніж в контролі (1,16 (1,00; 1,37) проти 0,89 (0,63; 1,04) мг/л,  $p < 0,0001$ ). Найвищий рівень ЦисС зафіксований у пацієнтів з ШЕ, що на 45,3 % ( $p < 0,0001$ ) перевищувало відповідний рівень в контрольній групі, на 23,8 % ( $p < 0,001$ ) рівень у хворих на ГХ II стадії без аритмій та на 9,6 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з СВЕ. Встановлені прямі достовірні ( $p < 0,03$ ) асоціативні зв'язки між рівнем ЦисС та частою екстрасистолією ( $r = 0,288$ ), шлуночковим аритмогенезом ( $r = 0,381$ ) та відомими чинниками серцево-судинного та кардіометаболічного ризиків. У хворих на ГХ II стадії зафіксовано достовірне зниження ШКФ порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), при чому у пацієнтів з ГХ II стадії та ШЕ рівень ШКФ (як за креатиніном, так і за ЦисС) був не тільки найнижчим, а й менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (50 (44; 60) та 54 (48; 65) мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>).

6. При високому “апеліновому фоні” ( $\geq 920$  пг/мл) у хворих на ГХ II стадії очікується більш доброякісний перебіг захворювання, і навпаки, зниження “апелінового індексу”  $< 0,7$  ум. од. може сприяти більш тяжкому перебігу хвороби та погіршенню прогнозу. Найвищу інформативність (75,6 %) у прогнозуванні зниження рівня АР13 у пацієнтів з ГХ мала середня кількість ШЕ за 1 год ХМ ЕКГ.

7. Високий “цистатиновий фон” ( $\geq 1,16$  мг/л) може супроводжуватись більш тяжким перебігом ГХ, а збільшення “цистатинового індексу”  $> 1,3$  ум. од. асоціюється з погіршенням прогнозу та зростанням серцево-судинного ризику. Високу інформативність (82,3 %) у прогнозуванні збільшення рівня ЦисС мала величина ШКФ за креатиніном та наявність парних ШЕ (70,9 %).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано хворим на ГХ II стадії і частою екстрасистолією визначати сироватковий рівень апеліну-13. Величини рівня AP13  $< 920$  пг/мл слід вважати чинником більш несприятливого прогнозу у даної категорії хворих. Точність діагностики може підвищити розрахунок “апелінового індексу”, який представляє собою співвідношення рівня AP13 в сироватці хворого до референтної величини AP13. Величина “апелінового індексу”  $< 0,7$  ум. од. буде уточнювати попередній вищезазначений прогноз.

2. Хворим на ГХ II стадії з частою екстрасистолією доцільно визначати сироватковий рівень ЦисС та розраховувати ШКФ на його основі. Підвищення рівня цистатину С  $\geq 1,16$  мг/л, так само як і значення “цистатинового індексу” (співвідношення рівня ЦисС хворого до показника в контролі)  $> 1,3$  ум. од. варто вважати критерієм більш важкого перебігу та прогнозу у такої категорії хворих.

3. Наявність частої шлуночкової екстрасистолії (навіть без гемодинамічної значущості) у хворих на ГХ II стадії рекомендовано розглядати в якості додаткового маркера підвищення серцево-судинного ризику.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бильченко АВ, Дзяк ГВ. Артериальная гипертензия в различных клинических ситуациях. Харьков, ЧПИ “Новое слово”. 2012; 196.
2. Вороненко ЮВ, Шекера ОГ, Иванов ДД. Актуальні питання нефрології в практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015; 64-87.
3. Горшкова ЕГ, Кривич МБ. Цистатин С – ранний маркер снижения функции почек. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2017; 109-11.
4. Даньчак СВ, Прокопчук ОВ, Першина ЛВ. Оцінка ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з подагрою. Медсестринство. 2019; 2: 56-8.
5. Дзяк ГВ, Каплан ПА. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. Почка. 2012; 13.
6. Жарінов ОЙ, Талаєва ТВ, Ліщишина ОМ, Божко ЛІ, Гетьман ТВ, Залевський ВП. [та ін.] Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. 2016; 11-7.
7. Жебель ВМ, Лозинський СЕ. Від гіпертрофії лівого шлуночка до гіпертензивного серця. Зміна парадигми. Укр. Кардіол. Журн. 2011; 6: 88-93.
8. Іванкова АВ. Залежність клінічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію. Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2021”. Вінниця, 2021; 520.
9. Іванкова АВ. Зміни метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. Харків, 2019; 84-85.
10. Іванкова АВ. Оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії. Актуальні питання теоретичної та клінічної



медицини: Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Суми, 2017; 233-34.

11. Іванкова АВ. Особливості кардіоренального синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність”. Харків, 2017; 58.

12. Іванкова АВ, Іванова ЄІ. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017; 4 (6): 64-67.

13. Іванкова АВ, Кузьміна НВ. Зв'язок наявності порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу з рівнем сечової кислоти. Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. Вінниця, 2019; 20-2.

14. Іванкова АВ, Кузьміна НВ. Залежність ехокардіографічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я України”. Харків, 2021; 55.

15. Іванкова АВ, Кузьміна НВ, Іванов ВП. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021; 25 (1): 70-5.

16. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. Нефрология. 2012; 16(1): 22-39.

17. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Поташев СВ. Настанови з клінічної ехокардіографії. Київ: Наукова думка. 2018; 327.

18. Коваленко ВН, Лутай МИ, Братусь ВВ, Викторов АП, Воронков ЛГ, Гавриш АС. [и др.] Руководство по кардиологии. Киев: Морион. 2008; 1424.

19. Коваль СМ, Старченко ТГ, Юшко КО. Роль апеліну в розвитку серцево-судинної патології. Український терапевтичний журнал. 2013; 2: 94-100.

20. Коркушко ОВ, Лишневская ВЮ, Бодрецкая ЛА. Предикторы развития желудочковой экстрасистолии высоких градаций у больных ишемической болезнью сердца старше 60 лет (по данным 3-летнего наблюдения). Междунар. научн.-практ. конф. “Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика” (Киев, 4-5 октября 2012 г.) Проблемы старения и долголетия. 2012; 73-4.
21. Курята АВ, Черкасова АВ. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек. Монографія. ДМА МОЗ України. 2015; 3-10.
22. Лашкул ДА. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, що асоційована з нирковою дисфункцією. Запорожский медицинский журнал. 2014; 2 (83): 18-21.
23. Легконогов АВ. Артериальная гипертензия и поздние потенциалы желудочков сердца. Укр. кардіол. журн. 2012; 4: 49-52.
24. Макаров ЛМ. Холтеровское мониторирование. Москва: Медпрактика-М. 2017; 502.
25. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу Асоціації кардіологів України. 2017; 43.
26. Недоступ АВ, Благова ОВ. Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости в клинической практике. МЕДпресс-информ. 2014; 368.
27. Осовская НЮ. Функциональная диагностика в кардиологии. Учебное пособие для врачей, клинических ординаторов, аспирантов, магистров, студентов IV-VI курсов. 2012; 135.
28. Полозова ЭИ, Сорокина НН, Пузанова ЕВ, Сеськина АА. Цистатин С как маркер гипертрофии левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом. Современные проблемы науки и образования. 2020; 76.
29. Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ, Іркін ОІ. Ризик віддалених серцево-судинних подій і функція нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2015; 3 (4); 21-5.

30. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М., Медисфера. 2006; 312.
31. Сиволап ВД, Лашкул ДА. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь. Український медичний часопис. 2015; 3 (107): 77-9.
32. Сичов ОС, Лутай МІ, Романова ОМ. Амбулаторне ЕКГ-моніторування. Рекомендації Асоціації кардіологів України. 2010; 44.
33. Сіренко ЮМ. Рекомендації ESC та ESH з лікування артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2018; 5 (61): 258.
34. Скибчик ВА, Бабляк СД, Матвієнко ЮО. Артеріальна гіпертензія і фібриляція передсердь: небезпечна “дружба”, яку не можна ігнорувати! Артеріальна гіпертензія. 2019; 3-4 (65-66): 103-9.
35. Фонякин ВА, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Нарушения ритма сердца при тромбозомболическом инсульте. Клиническая медицина. 2014; 3: 20-3.
36. Харченко ЕП. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах. Терапевтический архив. 2015; 1: 85-91.
37. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века. Клиническая медицина. 2014; 92 (5): 5-10.
38. Abdal-Barr MG, Safwat M, Nammias W. Would corrected QT dispersion predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients? Blood Press. 2012; 21 (4): 249-54. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.668663>
39. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY. [et al.] Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 2011; 123 (25): 2946-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>
40. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D [et al.] Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation. 2005; 112 (7): 969-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538132>.

41. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010; 121 (2): 230-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887521>.
42. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, Boer I, Deo R. [et al.] eGFR and Albuminuria in relation to risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 12 (9): 1386–98. <https://doi.org/10.2215/CJN.01860217>
43. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A. [et al.] Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366 (4): 321-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012848>
44. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT. [et al.] Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33 (9): 1729-41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>
45. Bukowska A, Lendeckel U, Krohn A, Keilhoff G, ten Have S, Neumann KH. [et al.] Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney. *Europace*. 2008; 10(10): 1212-7. <https://doi.org/10.1093/europace/eun206>
46. Canpolat U, Cagli K, Aras D, Kisacik HL, Aydogdu S. The association of serum uric acid level with coronary collateral circulation should be interpreted together with renal function and cardiovascular medications in stable coronary artery disease. *Angiology*. 2014; 65 (3): 236-7. <https://doi.org/10.1177/0003319713509003>
47. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, Messerli FH. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014; 114 (7): 1049-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.015>
48. Cherney DZ, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010. 27 (12): 1358-65. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03121.x>

49. Cohen JD, Grimm RH Jr, Smith WM. Multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Prev Med.* 1981; 10 (4): 501-18. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(81\)90062-1](https://doi.org/10.1016/0091-7435(81)90062-1)
50. Corban MT, Godo S, Burczak DR, Noseworthy PA, Toya T, Lewis BR. [et al.] Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014850>
51. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson Jr A. [et al.] ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: executive summary and recommendations, 1999; 100: 886-93.
52. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015; 36 (23): 1437-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>
53. Dangle PP, Ayyash O, Kang A. Cystatin C-calculated glomerular filtration rate-a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder. *Urology.* 2017; 100: 213–17. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.011>
54. De Innocentiis C, Ricci F, Khanji MY, Aung N, Tana C, Verrengia E. [et al.] Athlete's Heart: Diagnostic Challenges and Future Perspectives. *Sports Med.* 2018; 48 (11): 2463-77. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0985-2>
55. Djousse L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians'Health Study (PHS). *Am. Heart. J.* 2008; 155 (1): 82-6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.023>
56. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS. [et al.] Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (2): 101-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.062>
57. El Wakeel MA, El-Kassas GM, Kamhawy AH, Galal EM, Nassar MS, Hammad EM. [et al.] Serum apelin and obesity-related complications in Egyptian children. *Open access Macedonian journal of medical sciences.* 2018; 6(8): 1354-58. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.312>
58. Falcone C, Buzzi MP, D'Angelo A, Schrinzi S, Falcone R, Rordorf R. [et al.] Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial

fibrillation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010; 23: 917-25.  
<https://doi.org/10.1177/039463201002300328>

59. Filler G, Rodriguez Cuellar C, Medeiros M. Overcoming the limitations of glomerular filtration rate estimation by using a novel rapid bedside measurement? *Ann Transl Med.* 2018; 6 (15): 312. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.51>

60. Folkeringa RJ, Hartgers J, Tieleman RG, Gorgels AP, Dassen WR, Crijns HJ. Atrial extrasystoles after exercise predict atrial fibrillation in patients with left ventricular hypertrophy. *Heart.* 2006; 92 (4): 545-6.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.069542>

61. Gallo C, Bocchino PP, Magnano M, Gaido L, Zema D, Battaglia A. [et al.] Autonomic Tone Activity Before the Onset of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28 (3): 304-14. <https://doi.org/10.1111/jce.13150>

62. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS. [et al.] Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19 (7): 1550-8.

63. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009; 119 (10): 1363-9.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082>

64. Gorgels AP. An unusual mechanism of accelerated rhythms in inferior stemi. *J Electrocardiol.* 2020; 63: 51-3. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.09.012>

65. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM. [et al.] Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (10): 1246-54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>

66. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R. [et al.] Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2014; 177 (3): 1020-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.138>

67. Grimm W, Koehler U. Cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (10): 18693-705. <https://doi.org/10.3390/ijms151018693>
68. Guo R, Rogers O, Nair S. Targeting Apelinergic System in Cardiometabolic Disease. *Curr Drug Targets.* 2017; 18 (15): 1785-91. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160613105152>
69. Hansen ML, Gadsbøll N, Gislason GH, Abildstrom SZ, Schramm TK, Folke F. [et al.] Atrial fibrillation pharmacotherapy after hospital discharge between 1995 and 2004: a shift towards beta-blockers. *Europace.* 2008; 10 (4): 395-402. <https://doi.org/10.1093/europace/eun011>
70. Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Hypertension.* 2001; 37 (2): 199-203. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.199>
71. Hoogendijk MG, Geczy T, Yap S, Szili-Torok T. Pathophysiological mechanism of premature ventricular complexes. *Front Physiol.* 2020; 11: 406. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00406>
72. Hu G, Wang Z, Zhang R, Sun W, Chen X. The Role of Apelin/Apelin Receptor in Energy Metabolism and Water Homeostasis: A Comprehensive Narrative Review. *Front Physiol.* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632886>
73. Hu H, He L, Li L, Chen L. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Mol Genet Metab.* 2016; 119 (1-2): 20-7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.07.012>
74. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K. [et al.] Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (8): 1056-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.018>
75. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leiendecker-Foster C, Rynders G, Manzi J. [et al.] Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am. J. Kidney. Dis. Off J. Natl. Kidney Found.* 2011; 58: 682-4.



76. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T. [et al.] Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J.* 2000; 64 (7): 499-504. <https://doi.org/10.1253/jcj.64.499>
77. Ivankova AV, Kuzminova NV, Lozinsky SE, Havryliuk AO, Knyazkova II, Ivanova EI. Peculiarities of daily ECG changes in patients with essential hypertension of the second stage. *Світ медицини та біології.* 2021; 1 (75): 59-63.
78. Ivankova AV, Kuzminova NV, Lozinsky SE, Ivanov VP. Comparative assessment of renal function by cystatin C level in patients with hypertension and extrasystole. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2020; 41: 11-17.
79. Jin S, Xu J, Shen G, Gu P. Predictive value of circulating cystatin C level in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021; 81 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1846212>
80. Jin LL, You L, Xie RQ. Value of cystatin C in predicting atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation. *Journal of geriatric cardiology: JGC.* 2018, 15(12), 725-31. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.12.008>
81. Kannel WB. Hypertension: reflections on risks and prognostication. *Med. Clin. North Am.* 2009; 93 (3): 541-58. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2009.02.006>
82. Kawasaki M. Tissue Characterization of Coronary Plaques as a Key to Relationship between Serum Uric Acid Level and Cardiovascular Disease: A Direct Risk or an Indirect Marker? *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23 (8): 905-7. <https://doi.org/10.5551/jat.ED045>
83. Keller T, Messow CM, Lubos E, Nicaud V, Wild PS, Rupprecht HJ. [et al.] Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2009; 30 (3): 314-20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn598>
84. Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H, Ishikawa M, Sugiyama F, Ishimitsu T. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ. J.* 2012; 76 (1): 137-44. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0689>



85. Koza Y, Lazoglu Z, Aksakal E, Ates ES. The paradox of uric acid in cardiovascular diseases. *Angiology*. 2014; 65 (3): 232-3. <https://doi.org/10.1177/0003319713506515>
86. Kunisek J, Zaputovic L, Cubranic Z, Kunisek L, Zuvic Butorac M, Lukin-Eskinja K, Karlavaris R. Influence of the left ventricular types on QT intervals in hypertensive patients. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15 (1): 33-9. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5134>
87. Kuzminova NV, Ivankova AV, Ivanov VP, Lozinsky SE. Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology. *Likas'ka sprava*. 2018; 7-8: 17-23.
88. Kuzminova NV, Ivankova AV, Ivanov VP, Lozinsky SE, Knyazkova II, Gavriliuk AO. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats. *Світ медицини та біології*. 2020; 1 (71): 72-78.
89. Kuzminova NV, Ivankova AV, Ivanov VP, Lozinsky SE, Knyazkova II, Gavriliuk AO. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles. *Світ медицини та біології*. 2020; 2 (72): 79-85.
90. Kuzminova NV, Ivankova AV, Lozinsky SE, Knyazkova II, Kulchytska OM, Gavriliuk AO. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols. *Світ медицини та біології*. 2019; 3 (69): 83-89.
91. Lee HC, Lin YH. The Pathogenic Role of Very Low Density Lipoprotein on Atrial Remodeling in the Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (3): 891. <https://doi.org/10.3390/ijms21030891>
92. Lee M, Saver JL, Huang WH, Chow J, Chang KH, Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcome*. 2010; 3 (6): 675-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957696>

93. Le Heuzey JY, Marijon E, Lavergne T, Otmani A. Management of ventricular and atrial arrhythmias in humans: towards a patient-specific approach. *Europace*. 2012; 14 (5): 125-28. <https://doi.org/10.1093/europace/eus283>
94. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. [et al.] CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
95. Lewek J, Ptaszynski P, Klingenheben T, Cygankiewicz I. The clinical value of T-wave alternans derived from Holter monitoring. *Europace*. 2017; 19 (4): 529-34. <https://doi.org/10.1093/europace/euw292>
96. Lewington S, Bragg F, Clarke R. A review on metaanalysis of biomarkers: promises and pitfalls. *Clin Chem.* 2012; 58 (8): 1192-204. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.184226>
97. Li C, Chang Q, Zhang J, Chai W. Effects of slow breathing rate on heart rate variability and arterial baroreflex sensitivity in essential hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (18): e0639. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010639>
98. Li X, Lin H, Wang S, Guan L, Wang Y. Association of microalbuminuria with metabolic syndrome among aged population. *BioMed Research International*. 2016; 7. <https://doi.org/10.1155/2016/92412788>
99. Lin CY, Chung FP, Lin YJ, Chen SA. Intramural Reentrant Ventricular Tachycardia in a Patient with Severe Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *Korean Circ J*. 2015; 45 (6): 526-30. <https://doi.org/10.4070/kcj.2015.45.6.526>
100. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH. [et al.] Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3 (4): 235-50. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx019>

101. Liu HY, Wu JY, Chung CP, Lee IH, Lin CJ, Lin CJ. [et al.] Premature Atrial Contractions and Their Association with Stroke Features and Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (10): 105118. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020>
102. Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, DeMazumder D, Kettlewell S, Smith G. [et al.] Inhibiting mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure. *Circ Res.* 2014; 115 (1): 44-54. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303062>
103. Lovic D, Narayan P, Pittaras A, Faselis C, Doumas M, Kokkinos P. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017; 19 (4): 413-17. <https://doi.org/10.1111/jch.12977>
104. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020; 141 (17): 1404-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434>
105. Marsault E, Llorens-Cortes C, Iturrioz X, Chun HJ, Lesur O, Oudit GY, Auger-Messier M. The apelinergic system: a perspective on challenges and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1455 (1): 12-33. <https://doi.org/10.1111/nyas.14123>
106. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Gielerak G. Heart Rate Variability in Patients with Hypertension: the Effect of Metabolic Syndrome and Antihypertensive Treatment. *Cardiovasc Ther.* 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/8563135>
107. Mena C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med.* 2010; 21 (3): 185-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.01.016>
108. Meng L, Tsiaousis G, He J, Tse G, Antoniadis AP, Korantzopoulos P. [et al.] Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Adverse Cardiovascular Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22 (4): 14. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0832-4>

109. Montazerifar F, Bakhshipour AR, Karajibani M, Torki Z, Dashipour AR. Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sci.* 2017; 22: 70. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_788\\_16](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_788_16)
110. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Nieminen MS, Kjeldsen SE. [et al.] QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *Eur Heart J.* 2009; 30 (23): 2908-14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp321>
111. Ng GA. Feasibility of selection of antiarrhythmic drug treatment on the basis of arrhythmogenic mechanism - Relevance of electrical restitution, wavebreak and rotors. *Pharmacol Ther.* 2017; 176: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.002>
112. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A. [et al.]. Supraventricular Extrasystoles on Standard 12-lead Electrocardiogram Predict New Incident Atrial Fibrillation after Embolic Stroke of Undetermined Source: The AF-ESUS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (4): 104626. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019>
113. Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Okin PM, Kjeldsen SE, Dahlöf B. [et al.] A blood pressure independent association between glomerular albumin leakage and electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE Study. Losartan Intervention For Endpoint reduction. *J Hum Hypertens.* 2002; 16 (8): 591-5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.10014500>
114. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014; 371 (8): 744-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1313875>
115. Pacifico A, Henry PD. Structural pathways and prevention of heart failure and sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14 (7): 764-75. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.02543.x>
116. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death in patients with left

ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013; 18 (3): 225-9.  
<https://doi.org/10.1111/anec.12003>

117. Parsi E, Bitterlich N, Winkelmann A, Rösler D, Metzner C. Dietary intervention with a specific micronutrient combination for the treatment of patients with cardiac arrhythmias: the impact on insulin resistance and left ventricular function. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18 (1): 220. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0954-6>

118. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried L, Boer I. [et al.] Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (1):147-55. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050483>

119. Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Strauer BE. Arrhythmia risk in left ventricular hypertrophy. *Z Kardiol.* 2000; 89 Suppl 3: 36-43.

120. Pol T, Held C, Westerbergh J, Lindbäck J, Alexander JH, Alings M. [et al.] Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3): e007444. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007444>

121. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev.* 2012; 16 (2): 151-66.  
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.04.003>

122. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. 2017; *Nephrol. Dial. Transplant.* 32 (3): 497-507. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw425>

123. Pringle SD, Dunn FG, Macfarlane PW, McKillop JH, Lorimer AR, Cobbe SM. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1992; 69 (9): 913-7.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90792-w](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90792-w)

124. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G. [et al.] EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2018; 20 (2): 243-52. <https://doi.org/10.1093/europace/euw421>

125. Rajasekharan C, Vysakha KV, Karthik V, Harikrishnan M. T-wave alternans: a harbinger for malignant ventricular arrhythmias. *BMJ Case Rep.* 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225515>
126. Rials SJ, Pershing M, Collins C. Guidewire Method for Measuring Local Left Ventricular Electrical Activation Time During Cardiac Resynchronization Implantation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018; 9 (1): 2989-95. <https://doi.org/10.19102/icrm.2018.090102>
127. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25 (5): 382-90. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>
128. Ronco C, McCullough P, Anker S, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM. [et al.] Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 703-711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>
129. Rothenbacher D, Rehm M, Iacoviello L, Costanzo S, Tunstall-Pedoe H, Belch JFF. [et al.] Contribution of cystatin C- and creatinine-based definitions of chronic kidney disease to cardiovascular risk assessment in 20 population-based and 3 disease cohorts: the BiomarCaRE project. *BMC Medicine.* 2020; 18 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01776-7>
130. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M. [et al.] Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69 (18): 2279-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.060>
131. Saadeh A, Evans S, James M, Jones J. QTc dispersion and complex ventricular arrhythmias in untreated newly presenting hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 1999; 13 (10): 665-9. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000908>
132. Salska A, Dziuba M, Salski W, Chizynski K, Zielinska M. Apelin and Atrial Fibrillation: The Role in the Arrhythmia Recurrence Prognosis. *Dis Markers.* 2018; 5285392. <https://doi.org/10.1155/2018/5285392>



133. Saravi SSS, Beer JH. Apelin-potential therapy for COVID-19? *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2020; 145: 84-87. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.06.007>
134. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL [et al.]; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42 (5): 1050-65. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c>
135. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J. [et al.] Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019; 140 (22): 1834-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267>
136. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 2004; (92): 45-9. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09212.x>
137. Seo K, Parikh VN, Ashley EA. Stretch-Induced Biased Signaling in Angiotensin II Type 1 and Apelin Receptors for the Mediation of Cardiac Contractility and Hypertrophy. *Front Physiol*. 2020; 11: 181. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00181>
138. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am. Soc. Hypertens*. 2011; (5): 378-84. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.03.003>
139. Sherief LM, Youssef DM, Sherbiny HS. Screening of renal dysfunction among Burkitt lymphoma survivors by novel markers. *Hematology*. 2017; 22 (5): 265-73. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1259713>

140. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR. [et al.] Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl J. Med.* 2013; 369 (10): 932-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214234>
141. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1998; 32 (2): 293-7. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.2.293>
142. Simpson RJ Jr, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2002; 143 (3): 535-40. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120298>
143. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017; 161 (1): 31-40. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.002>
144. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas).* 2017; 53 (5): 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2017.08.003>
145. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving global Outcomes (KDIGO) CKD Work group. KDIGO 2012 Clinical Practice guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (11): 825-30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
146. Sun Y, Lu Q, Cheng B, Tao X. Prognostic value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51 (3): e13440. <https://doi.org/10.1111/eci.13440>
147. Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M. [et al.] Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2016; 34 (3): 506-12. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000809>
148. Tian Y, Chen R, Jiang Y, Bai B, Yang T, Liu H. The Protective Effects and Mechanisms of Apelin/APJ System on Ischemic Stroke: A Promising Therapeutic Target. *Frontiers in neurology.* 2020; 11: 75. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.000755>



149. Tycinska AM, Lisowska A, Musial WJ, Sobkowicz B. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413 (3-4): 406-10. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.11.021>
150. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D. [et al.] 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020; 75: 1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
151. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension.* 2000; 36 (6): 1072-8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
152. Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A. [et al.] from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020; 75 (2): 302-308. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643>
153. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T. [et al.] MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension.* 2012; 60 (5): 1117-23. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400>
154. Wang X, Tian X, Pei LL, Niu P, Guo Y, Hu R. [et al.] The association between serum apelin-13 and the prognosis of acute ischemic stroke. *Translational stroke research.* 2020: 1-8. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00769-w>
155. Wang YZ, Fan J, Zhong B, Xu Q. Apelin: A novel prognostic predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (39): e12580. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012580>
156. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am. Heart J.* 2009; 158 (4): 629-36. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>

157. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. [et al.] ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
158. Wu CK, Chang MH, Lin JW, Caffrey JL, Lin YS. Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks. *Atherosclerosis*. 2011; 216 (1): 226-36. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.046>
159. Wu P, Vaseghi M. The autonomic nervous system and ventricular arrhythmias in myocardial infarction and heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020; 43 (2): 172-80. <https://doi.org/10.1111/pace.13856>
160. Wu Y, Wang X, Zhou X, Cheng B, Li G, Bai B. Temporal Expression of Apelin/Apelin Receptor in Ischemic Stroke and its Therapeutic Potential. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10:1. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00001>
161. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Frontiers in physiology*. 2018; 9: 557. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00557>
162. Xu TY, Yang Y, Li JJ, Li Y, Wang JG. Left ventricular deformation in relation to the geometric pattern in hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (4): e14257. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014257>
163. Yamaleyeva LM, Shaltout HA, Varagic J. Apelin-13 in blood pressure regulation and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25 (5): 396-403. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000241>
164. Yang S, Song L, Zhao L, Dong P, Lai L, Wang H. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 60-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025>
165. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, Qian H, Tang SL, Zhang DW. [et al.] Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2014; 428: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.001>

166. Zaki M, Kamal S, Ezzat W, Hassan N, Yousef W, Ryad H. [et al.] Serum apelin levels and metabolic risk markers in obese women. J Genet Eng Biotechnol. 2017; 15 (2): 423-29. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2017.05.002>

167. Zhu Z, Zhong C, Xu T, Wang A, Peng Y, Xu T. [et al.] Prognostic significance of serum cystatin C in acute ischemic stroke patients according to lipid component levels. Atherosclerosis. 2018; 274: 146-51. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.015>

**Показники добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**

Показники ДМ АТ	Пацієнти з ГХ без екстрасистолії	Пацієнти з ГХ і частою СВЕ	Пацієнти з ГХ і частою ШЕ	P1-2	P1-3	P2-3
	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=74)	Група 3 (n=50)			
САТдоб, мм рт. ст.	148 (137; 158)	145 (136; 158)	150 (139; 159)	нд	нд	нд
ДАТдоб, мм рт. ст.	86 (78; 92)	86 (78; 92)	87 (78; 97)	нд	нд	нд
САТден, мм рт. ст.	147 (134; 161)	148 (138; 158)	155 (142; 168)	нд	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>
ДАТден, мм рт. ст.	88 (80; 97)	87 (80; 95)	89 (80; 100)	нд	нд	нд
САТніч, мм рт. ст.	140 (127; 151)	136 (130; 145)	147 (137; 154)	нд	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>
ДАТніч, мм рт. ст.	78 (71; 86)	78 (72; 86)	77 (70; 89)	нд	нд	нд
ПАТдоб, мм рт. ст.	59 (55; 68)	59 (54; 68)	61 (55; 70)	нд	нд	нд
ПАТден, мм рт. ст.	56 (54; 70)	58 (54; 68)	60 (55; 71)	нд	нд	нд
ПАТніч, мм рт. ст.	60 (54; 66)	60 (54; 66)	60 (54; 66)	нд	нд	нд
Ді САТ, %	7 (3; 9)	7 (3; 10)	10 (6; 14)	нд	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
Ді ДАТ, %	10 (4; 15)	10 (3; 15)	12 (9; 16)	нд	нд	нд
ІЧ САТ, %	80 (57; 92)	79 (50; 91)	90 (64; 97)	нд	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
ІЧ ДАТ, %	82 (56; 96)	84 (54; 97)	81 (56; 96)	нд	нд	нд
Вар САТден, мм рт. ст.	18 (15; 22)	17 (14; 21)	18 (16; 25)	нд	нд	нд

**Показники добового монітування артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії (продовження таблиці 1)**

Вар САТніч, мм рт. ст.	11 (7; 15)	15 (11; 19)	16 (12; 21)	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	нд
Вар ДАТден, мм рт. ст.	12 (9; 18)	10 (7; 17)	14 (9; 19)	нд	нд	<b>0,04</b>
Вар ДАТніч, мм рт. ст.	9 (7; 14)	8 (6; 15)	12 (8; 17)	нд	нд	<b>0,03</b>

**Примітки:**

- нд – не достовірно,  $p > 0,05$ ;
- СВЕ – суправентрикулярна і ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; ДМ АТ – добове монітування артеріального тиску, САТдоб, САТден і САТніч – добовий, денний і нічний систолічний артеріальний тиск відповідно; ДАТдоб, ДАТден і ДАТніч – добовий, денний і нічний діастолічний артеріальний тиск відповідно; ПАТдоб, ПАТден і ПАТніч – добовий, денний і нічний пульсовий артеріальний тиск відповідно; ІЧ – індекс часу, ДІ – добовий індекс, Вар – варіабельність;
- Міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test.

Таблиця 2

**Показники циркадного профілю артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**

Показники ДМ АТ	Пацієнти з ГХ без екстрасистолії	Пацієнти з ГХ і частою СВЕ	Пацієнти з ГХ і частою ШЕ	P1-2	P1-3	P2-3
	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=74)	Група 3 (n=50)			
<i>Характер циркадної регуляції систолічного АТ</i>						
Dipper	12 (37,5 %)	35 (47,3 %)	15 (30,0 %)	нд	нд	<b>0,05</b>
Non-dipper	15 (46,9 %)	33 (44,6 %)	25 (50,0 %)	нд	нд	нд
Night-peaker	4 (12,5 %)	4 (5,4 %)	8 (16,0 %)	нд	нд	<b>0,05</b>
Over-dipper	1 (3,1 %)	2 (2,7 %)	2 (4,0 %)	нд	нд	нд
<i>Характер циркадної регуляції діастолічного АТ</i>						
Dipper	14 (43,8 %)	30 (40,5 %)	9 (18,0 %)	нд	<b>0,01</b>	<b>0,008</b>
Non-dipper	11 (34,4 %)	32 (43,2 %)	38 (76,0 %)	нд	<b>0,0002</b>	<b>0,0003</b>
Night-peaker	3 (9,4 %)	0 (0)	0 (0)	<b>0,008</b>	<b>0,03</b>	нд
Over-dipper	4 (12,5 %)	12 (16,2 %)	3 (6,0 %)	нд	нд	нд

**Примітки:**

- нд – не достовірно,  $p > 0,05$ ;
- СВЕ – суправентрикулярна і ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
- Міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за  $\chi^2$ .

**Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з гіпертонічною хворобою  
і різними варіантами екстрасистоїї**

Показники ЕхоКГ	Пацієнти з ГХ без екстрасистоїї	Пацієнти з ГХ і частою СВЕ	Пацієнти з ГХ і частою ШЕ	P1-2	P1-3	P2-3
	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=74)	Група 3 (n=50)			
КСР, мм	33,8 (32,5; 36,9)	33,9 (31,0; 37,0)	33,1 (30,9; 36,0)	нд	нд	нд
КДР, мм	51,0 (47,4; 54,0)	50,0 (48,0; 55,0)	50,0 (47,2; 53,5)	нд	нд	нд
ЛП, мм	40,4 (38,0; 42,0)	40,0 (37,0; 43,0)	40,5 (38,0; 42,0)	нд	нд	нд
ОЛП, мл	70,0 (62,5; 73,5)	68,0 (66,0; 74,0)	69,5 (67,0; 73,0)	нд	нд	нд
іЛП, мм/м <sup>2</sup>	21,1 (19,4; 22,7)	20,7 (18,7; 22,8)	20,6 (19,4; 22,1)	нд	нд	нд
іОЛП, мл/м <sup>2</sup>	37,9 (33,4; 39,3)	36,7 (33,8; 38,9)	35,3 (33,5; 39,5)	нд	нд	нд
ЛП/КДР	0,79 (0,76; 0,82)	0,77 (0,72; 0,82)	0,79 (0,74; 0,85)	нд	нд	нд
ПШ, мм	24,9 (24,0; 28,4)	28,5 (26,0; 32,0)	27,9 (24,8; 30,9)	<b>0,004</b>	<b>0,03</b>	0,07
ПШ/КДР	0,49 (0,46; 0,53)	0,54 (0,49; 0,64)	0,55 (0,48; 0,61)	<b>0,009</b>	<b>0,01</b>	нд
dAo, мм	32,8 (31,6; 34,3)	32,9 (27,0; 37,0)	33,2 (28,5; 37,0)	нд	нд	нд
ТМЗСд, мм	12,0 (11,3; 12,3)	12,0 (10,0; 13,1)	12,0 (10,0; 13,0)	нд	нд	нд

**Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з гіпертонічною хворобою  
і різними варіантами екстрасистолії (продовження таблиці 1)**

ТМШПд, мм	11,5 (10,1; 12,1)	12,0 (9,5; 14,0)	12,0 (9,8; 14,4)	нд	нд	нд
ВТС, ум. од.	0,46 (0,40; 0,50)	0,47 (0,36; 0,55)	0,48 (0,42; 0,53)	нд	нд	нд
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	146,0 (135,3; 159,0)	154,7 (108,5; 208,2)	152,6 (109,1; 198,4)	нд	нд	нд
КДО/ММЛШ, мл/г	0,58 (0,54; 0,66)	0,52 (0,39; 0,68)	0,56 (0,42; 0,74)	нд	нд	<b>0,04</b>
ФВ, %	60,3 (57,5; 63,5)	57,0 (53,8; 63,4)	54,3 (50,2; 61,1)	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
СІ, мл·хв/м <sup>2</sup>	3,4 (3,0; 3,8)	3,5 (2,5; 5,2)	3,5 (2,7; 4,7)	нд	нд	нд
Ve/Va	1,45 (1,04; 1,59)	1,34 (0,76; 1,51)	1,18 (0,75; 1,34)	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	<b>0,03</b>
<i>Структурно-функціональний стан клапанів серця</i>						
Фіброз/кальциноз АК	8 (25,0 %)	5 (6,8 %)	8 (16,0 %)	<b>0,009</b>	нд	нд
Фіброз/кальциноз МК	3 (9,4 %)	33 (44,6 %)	22 (44,0 %)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0009</b>	нд
Мітральна регургітація	27 (84,4 %)	57 (77,0 %)	39 (78,0 %)	нд	нд	нд
Аортальна регургітація	2 (6,3 %)	15 (20,3 %)	4 (8,0 %)	<i>0,07</i>	нд	<i>0,06</i>
Трикуспідальна регургітація	13 (40,6 %)	34 (45,9 %)	33 (66,0 %)	нд	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>

**Примітки:**

- нд – не достовірно,  $p > 0,05$ ;
- СВЕ – суправентрикулярна і ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
- Міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test і відсотків за критерієм  $\chi^2$ .



Метаболічні чинники ризику в пацієнтів з гіпертонічною хворобою  
і різними варіантами екстрасистолії

Метаболічні фактори ризику	Пацієнти з ГХ без екстрасистолії	Пацієнти з ГХ і частою СВЕ	Пацієнти з ГХ і частою ШЕ	P1-2	P1-3	P2-3
	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=74)	Група 3 (n=50)			
ЗХС, ммоль/л	5,60 (4,65; 6,07)***	5,91 (5,29; 6,61)***	5,45 (5,06; 6,28)**	нд	нд	нд
ЗХС > 5 ммоль/л, абс. к-ть (%)	21 (65,6 %)	63 (85,1 %)	42 (84,0 %)	<b>0,02</b>	0,05	нд
ЗХС > 6 ммоль/л, абс. к-ть (%)	8 (25,0 %)	33 (44,6 %)	20 (40,0 %)	0,05	нд	нд
ТГ, ммоль/л	1,45 (1,20; 1,95)	1,30 (1,15; 1,56)	1,73 (1,43; 1,94)*	нд	<b>0,01</b>	<b>0,003</b>
ТГ > 1,7 ммоль/л, абс. к-ть (%)	9 (28,1 %)	6 (8,1 %)	27 (54,0 %)	<b>0,007</b>	<b>0,02</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,17 (0,99; 1,50)	1,16 (1,07; 1,27)	1,18 (1,09; 1,28)	нд	нд	нд
ХС ЛПВЩ < 1,2 у чоловіків і < 1,1 у жінок	13 (40,6 %)	35 (47,3 %)	20 (40,0 %)	нд	нд	нд
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,20 (2,60; 3,88)*	3,88 (3,46; 4,27)***	4,04 (3,49; 4,33)***	<b>0,008</b>	<b>0,002</b>	нд
ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л, абс. к-ть (%)	19 (59,4 %)	68 (91,9 %)	47 (94,0 %)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0001</b>	нд
ХС ЛПНЩ > 4 ммоль/л, абс. к-ть (%)	6 (18,8 %)	28 (37,8 %)	26 (52,0 %)	0,05	<b>0,003</b>	нд
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,72 (0,58; 0,87)*	0,86 (0,76; 0,99)***	0,89 (0,80; 0,98)***	<b>0,01</b>	<b>0,008</b>	нд
ХС ЛПНЩ > 3 + ХС ЛПВЩ < 1,2/1,1, абс. к-ть (%)	6 (18,8 %)	33 (44,6 %)	19 (38,0 %)	нд	нд	нд

**Метаболічні чинники ризику в пацієнтів з гіпертонічною хворобою  
і різними варіантами екстрасистолії (продовження таблиці 1)**

ХС ЛПНЩ > 3 + ТГ > 1,7, абс. к-ть (%)	5 (15,6 %)	4 (5,4 %)	26 (52,0 %)	нд	<b>0,0009</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ХС ЛПНЩ > 3 + ХС ЛПВЩ < 1,2/1,1 + ТГ > 1,7, абс. к-ть (%)	2 (6,3 %)	1 (6,3 %)	9 (18,0 %)	нд	нд	<b>0,001</b>
ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ	0,37 (0,29; 0,50)	0,30 (0,27; 0,35)*	0,29 (0,26; 0,34)*	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	нд
ІА	3,35 (2,45; 4,47)*	4,07 (3,20; 4,59)***	3,86 (3,31; 4,57)**	нд	нд	нд
ІА > 3	19 (59,4 %)	62 (83,8 %)	44 (88,0 %)	<b>0,007</b>	<b>0,003</b>	нд
ІА > 4	12 (37,5 %)	38 (51,4 %)	20 (40,0 %)	нд	нд	нд
ІА > 5	5 (15,6 %)	11 (14,9 %)	5 (10,0 %)	нд	нд	нд
СК, мкмоль/л	318 (267; 347)	376 (339; 421)***	381 (342; 419)***	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	нд
ГУ, абс. к-ть (%)	3 (9,4 %)	34 (45,9 %)	24 (48,0 %)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0003</b>	нд
ХС ЛПНЩ > 3 + ГУ, абс. к-ть (%)	2 (6,3 %)	29 (39,2 %)	22 (44,0 %)	<b>0,001</b>	<b>0,0002</b>	нд
ХС ЛПВЩ < 1,2/1,1 + ГУ, абс. к-ть (%)	1 (3,1 %)	8 (10,8 %)	7 (14,0 %)	нд	нд	нд
ТГ > 1,7 + ГУ, абс. к-ть (%)	0 (0)	4 (5,4 %)	11 (22,0 %)	нд	<b>0,004</b>	<b>0,005</b>

**Примітки:**

1. СК – сечова кислота; ГУ – гіперурікемія (СК > 420 у чоловіків і > 360 мкмоль/л для жінок); ІА – індекс атерогенності;

2. Міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test і відсотків за критерієм  $\chi^2$ ; знаком “\*” позначена достовірність різниці у порівнянні з групою контролю (n=30), p<0,05; “\*\*\*” – p<0,01 і “\*\*\*\*” – p<0,001

## Залежність різних клінічних показників від рівня АР13 сироватки в пацієнтів з АГ

Клінічні характеристики	Рівні АР13 сироватки в пг/мл						P
	1.ВН (n=38)		2.Проміжний (n=79)		3.ВВ (n=39)		
Чоловіки (n=65), абс. к-ть (%)	21 (32,3 %)	55,3 % #	31 (47,7 %)	39,2 % \$	13 (20,0 %)	33,3 % $\Delta$	<b>P1-3=0,05</b>
Вік, роки	59 (49; 65)		57 (52; 66)		59 (54; 65)		НД
Куріння (n=58), абс. к-ть (%)	20 (34,5 %)	52,6 % #	25 (43,1 %)	31,6 % \$	13 (22,4 %)	33,3 % $\Delta$	<b>P1-2=0,03</b>
Об'єм талії, см	100 (90; 106)		102 (92; 112)		106 (98; 112)		НД
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 (27,0; 34,3)		31,4 (26,6; 36,0)		29,7 (26,7; 36,1)		НД
Ожиріння (n=87), абс. к-ть (%)	16 (18,4 %)	42,1 % #	52 (59,8 %)	65,8 % \$	19 (21,8 %)	48,7 % $\Delta$	<b>P1-2=0,02</b> <i>P2-3=0,07</i>
Часта екстрасистолія (n=124), абс. к-ть (%)	26 (21,0 %)	68,7 % #	63 (50,8 %)	79,7 % \$	35 (28,2 %)	89,7 % $\Delta$	<b>P1-3=0,02</b>
Часта СВЕ (n=74), абс. к-ть (%)	13 (17,6 %)	34,2 % #	30 (40,5 %)	38,0 % \$	31 (41,9 %)	79,5 % $\Delta$	<b>P1-3&lt;0,0001</b> <b>P2-3&lt;0,0001</b>
Часта ШЕ (n=50), абс. к-ть (%)	13 (26,0 %)	34,2 % #	33 (66,0 %)	41,8 % \$	4 (8,0 %)	10,3 % $\Delta$	<b>P1-3=0,01</b> <b>P2-3=0,001</b>

**Примітки:**

1. АР13 – апелін-13, ВН і ВВ – відносно низький і відносно високий рівні апеліну-13;
2. Міжгрупова достовірність (між усіма пацієнтами з відносно низьким, проміжним і відносно високим рівнями АР13) абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test, відносних (%) – за критерієм  $\chi^2$ ;
3. Символами #, \$,  $\Delta$  позначені відсотки, розраховані від усіх пацієнтів з відносно низьким (#), проміжним (\$) та відносно високим ( $\Delta$ ) рівнями апеліну-13 відповідно.

## Структура порушень серцевого ритму залежно від рівня АР13 сироватки в пацієнтів з ГХ

Показники ХМ ЕКГ	Рівні АР13 сироватки в пг/мл			P
	1.ВН (n=38)	2.Проміжний (n=79)	3.ВВ (n=39)	
СВЕ, к-ть за добу	<b>n=24</b> [2-1287] 413 (12; 747)	<b>n=53</b> [1-1269] 485 (10; 737)	<b>n=34</b> [2-11287] 795 (504; 869)	<b>P1-3&lt;0,0001</b> <b>P2-3=0,0004</b>
СВЕ1, к-ть за 1 год дослідження	[1-88] 12 (1; 29)	[1-53] 15 (1; 35)	[4-497] 36 (21; 56)	<b>P1-3&lt;0,0001</b> <b>P2-3=0,0004</b>
Наявність хоча б 1 епізоду СВТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	3 (7,9 %)	3 (3,8 %)	5 (12,8 %)	<i>P2-3=0,06</i>
Епізоди СВТ, к-ть за добу	[2] 2 (2; 2)	[1-2] 1 (1;2)	[1-5] 4 (1;4)	НД
Тривалість епізодів СВТ, с	[4-27] 14 (4; 27)	[10-24] 17 (10; 24)	[12-24] 20 (20; 24)	<b>P1-3=0,04</b>
Наявність хоча б 1 епізоду ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	3 (7,9 %)	8 (10,1 %)	8 (20,5 %)	НД
Епізоди ФП, к-ть за добу	[1-5] 2 (1; 5)	[1-4] 1 (1;2)	[1-2] 2 (1;2)	НД
Тривалість епізодів ФП, с	[24-140] 24 (24; 140)	[10-20] 17 (15;18)	[4-26] 16 (13; 19)	НД

**Структура порушень серцевого ритму залежно від рівня AP13 сироватки в пацієнтів з ГХ**  
(продовження таблиці 2)

	<b>n=24</b> [8-2487] 864 (55; 1507)	<b>n=61</b> [4-4271] 647 (18; 1358)	<b>n=28</b> [4-1100] 32 (12; 94)	<b>P1-3=0,0002</b> <b>P2-3=0,003</b>
ШЕ, к-ть за добу				
ШЕ1, к-ть за 1 год	[1-104] 36 (2; 63)	[1-178] 27 (1; 56)	[1-46] 1 (1; 4)	<b>P1-3=0,0002</b> <b>P2-3=0,003</b>
Наявність парних ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	10 (26,3 %)	29 (36,7 %)	3 (7,7 %)	<b>P1-3=0,03</b> <b>P2-3=0,001</b>
Парні ШЕ, к-ть за добу	[4-32] 18 (4; 22)	[2-32] 14 (4; 26)	[4-22] 7 (4; 22)	<b>P1-3=0,01</b> <b>P2-3=0,03</b>
Наявність політопної ШЕ, к-ть пацієнтів (%)	4 (10,5 %)	16 (20,3 %)	1 (2,6 %)	<b>P2-3=0,01</b>

**Примітки:**

1. n – показує абсолютну кількість пацієнтів, у яких реєструвались зазначені порушення серцевого ритму;
2. У квадратних дужках наведені мінімальна і максимальна величина показника;
3. Міжгрупова достовірність між абсолютними величинами показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test; міжгрупова достовірність різниці % – за критерієм  $\chi^2$

## Залежність різних клінічних показників від рівня ЦисС сироватки в пацієнтів з ГХ

Клінічні характеристики	Рівні ЦисС сироватки в мг/л						P
	1.ВН (n=40)		2.Проміжний (n=76)		3.ВВ (n=40)		
Чоловіки (n=65), абс. к-ть (%)	23 (35,4 %)	57,5 % #	32 (49,2 %)	42,1 % \$	10 (15,4 %)	25,0 % Δ	<b>P1-3=0,003</b> <b>P2-3=0,06</b>
Вік, роки	57 (50; 64)		59 (52; 65)		56 (51; 65)		НД
Куріння (n=58), абс. к-ть (%)	18 (31,0 %)	45,0 % #	29 (50,0 %)	38,2 % \$	11 (19,0 %)	27,5 % Δ	НД
Об'єм талії, см	99 (90; 112)		105 (99; 112)		99 (90; 109)		НД
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (26,2; 34,0)		30,9 (28,0; 36,2)		30,9 (26,4; 36,5)		НД
Ожиріння (n=87), абс. к-ть (%)	19 (21,8 %)	47,5 % #	44 (50,6 %)	57,9 % \$	24 (27,6 %)	60,0 % Δ	НД
ІІІ ступінь ГХ (n=49), абс. к-ть (%)	7 (14,3 %)	17,5 % #	26 (53,1 %)	34,2 % \$	16 (32,6 %)	40,0 % Δ	<b>P1-2=0,04</b> <b>P1-3=0,01</b>
Тривалість аритмії, роки	3 (0; 8)		7 (3; 12)		5 (3; 9)		<b>P1-2=0,02</b>
Часта екстрасистолія (n=124), абс. к-ть (%)	24 (19,4 %)	60,0 % #	65 (52,4 %)	85,5 % \$	35 (28,2%)	87,5 % Δ	<b>P1-2=0,005</b> <b>P1-3=0,004</b>
Часта СВЕ (n=74), абс. к-ть (%)	19 (25,7 %)	47,5 % #	35 (47,3 %)	46,0 % \$	20 (27,0 %)	50,0 % Δ	НД
Часта ШЕ (n=50), абс. к-ть (%)	5 (10,0 %)	12,5 % #	30 (60,0 %)	39,5 % \$	15 (30,0 %)	37,5 % Δ	<b>P1-2=0,007</b> <b>P1-3=0,02</b>

**Примітки:**

1. ЦисС – цистатин С, ВН і ВВ – відносно низький і відносно високий рівні цистатину С;

2. Міжгрупова достовірність (між усіма пацієнтами з відносно низьким, проміжним і відносно високим рівнями ЦисС) абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test, відносних (%) – за критерієм  $\chi^2$ ;
3. Символами #, \$,  $\Delta$  позначені відсотки, розраховані від усіх пацієнтів з відносно низьким (#), проміжним (\$) та відносно високим ( $\Delta$ ) рівнями цистатину С відповідно.

## Функціональний стан нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії

Показники функціонального стану нирок	Пацієнти з ГХ без екстрасистолії	Пацієнти з ГХ і частою СВЕ	Пацієнти з ГХ і частою ШЕ	P1-2	P1-3	P2-3
	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=74)	Група 3 (n=50)			
Креатинін, мкмоль/л	74 (58; 97)	85 (78; 92)*	89 (82; 94)*	нд	нд	нд
Калій, ммоль/л	4,3 (4,0; 4,5)	4,20 (4,00; 4,33)	4,17 (4,02; 4,30)	нд	нд	нд
Натрій, ммоль/л	139 (138; 141)	142 (138; 145)	141 (139; 145)	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	нд
(Калій/Натрій)*100	3,09 (2,86; 3,26)	2,92 (2,80; 3,08)*	2,92 (2,83; 3,05)*	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	нд
Наявність МАУ, абс. к-ть (%)	8 (25,0 %)	24 (32,4 %)*	26 (52,0 %)**	нд	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>
МАУ в мг/мл	280 (105; 330)*	160 (120; 255)	135 (100; 210)	нд	нд	нд
ШКФ за креатиніном, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	64 (42; 87)***	53 (46; 67)***	50 (44; 60)***	нд	<b>0,04</b>	нд
ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	26 (81,3 %)	72 (97,3 %)	49 (98,0 %)	<b>0,004</b>	<b>0,008</b>	нд
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	13 (40,6 %)	47 (63,5 %)	37 (74,0 %)	<b>0,03</b>	<b>0,003</b>	нд
ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	9 (28,1 %)	15 (20,3 %)	15 (30,0 %)	нд	нд	нд
Цистатин С, мг/л	1,01 (0,85; 1,23)*	1,14 (1,00; 1,38)**	1,25 (1,10; 1,38)***	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	<b>0,04</b>
ШКФ за цистатином С, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	74 (55; 94)***	63 (51; 74)***	54 (48; 65)***	<b>0,03</b>	<b>0,002</b>	<b>0,02</b>
ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	23 (71,9 %)	68 (91,9 %)	48 (96,0 %)	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>	нд



**Функціональний стан нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і різними варіантами екстрасистолії**  
(продовження таблиці 1)

ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	10 (31,3 %)	31 (41,9 %)	32 (64,0 %)	нд	<b>0,004</b>	<b>0,02</b>
ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	2 (6,3 %)	11 (14,9 %)	8 (16,0 %)	нд	нд	нд

**Примітки:**

- нд – не достовірно,  $p > 0,05$ ;
- МАУ - мікроальбумінурія; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;
- Міжгрупова достовірність абсолютних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test і відсотків за критерієм  $\chi^2$ ;
- Знаком “\*” позначена достовірність різниці у порівнянні з групою контролю (n=30),  $p < 0,05$ ; “\*\*\*” –  $p < 0,01$  і “\*\*\*\*” –  $p < 0,001$

## Список публікацій здобувача

1. Іванкова А. В., Іванова Є. І. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – No 4 (6). – С. 64-67. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис та аналіз отриманих результатів).*

2. Kuzminova N. V., Ivankova A.V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E. Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology // Likas'ka sprava. – 2018. – No 7-8. – С. 17-23. *(Здобувачу належить аналіз вітчизняних та літературних джерел та написання оглядової статті).*

3. Kuzminova N.V., Ivankova A.V., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Kulchytska O. M., Gavrilyuk A. O. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols // Світ медицини та біології. – 2019. – No 3 (69). – С. 83-89. *(Аспірантці належить участь у проведенні антропометричних та клінічних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних).*

4. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavrilyuk A. O. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats // Світ медицини та біології. – 2020. – No 1 (71). – С. 72-78. *(Здобувачу належить оцінка даних добового моніторингу артеріального тиску та формулювання висновків).*

5. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavrilyuk A. O. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles // Світ медицини та біології. – 2020. – No 2 (72). – С. 79-85. *(Здобувачу належить оцінка даних ехокардіографічного дослідження та формулювання висновків).*

6. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Ivanov V. P. Comparative assessment of renal function by cystatin C level in patients with

hypertension and extrasystole // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – No 41. – С. 11-17. *(Аспірантці належить участь у проведенні оцінки функціонального стану нирок, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

7. Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Іванов В. П. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – No 25 (1). – С. 70-75. *(Здобувачу належить участь у проведенні оцінки метаболічного статусу пацієнтів, узагальнення результатів та формулювання висновків).*

8. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Havryliuk A. O., Knyazkova I. I., Ivanova E. I. Peculiarities of daily ECG changes in patients with essential hypertension of the second stage // Світ медицини та біології. – 2021. – No 1 (75). – С. 59-63. *(Здобувачу належить оцінка даних холтерівського моніторингу електрокардіограми та формулювання висновків).*

9. Іванкова А.В. Оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Суми, 2017. – С. 233-234.

10. Іванкова А.В. Оцінка функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають різні форми екстрасистолії // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2017. – С. 19-20.

11. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Функціональний стан нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та різними формами аритмій // Матеріали V з'їзду нефрологів України. – Вінниця, 2017. – С. 20-21.

12. Іванкова А.В. Особливості кардіоренального синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність». – Харків, 2017. – С. 58.

13. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають часту суправентрикулярну або

шлуночкову екстрасистолію // Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. – Вінниця, 2018. – С. 15-16.

14. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Іванов В.П. Зміни функціонального стану серця та нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії та частою екстрасистолією // Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. - Київ, 2018. – С. 15-16.

15. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Нечипорук О.В. Оцінка ниркової функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії // Збірник матеріалів науково-практичної конференції “Проблемні питання практичної нефрології: up to date”. – Одеса, 2018. – С. 7-8.

16. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Зв'язок наявності порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу з рівнем сечової кислоти // Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. – Вінниця, 2019. – 20-22.

17. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію // Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2019. – С. 11-12.

18. Іванкова А.В. Зміни метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. – Харків, 2019. – С. 84-85.

19. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Іванова Є.І. Вплив бісопрололу на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію // Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології “Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини”. – Вінниця, 2019. - С. 93-94.

20. Іванкова А.В. Залежність клінічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію// Матеріали XVIII

Наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2021”.  
– Вінниця, 2021. – 520.

21. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Залежність ехокардіографічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров’я України” – Харків, 2021. – 55.

**Апробація результатів дослідження**

1. Усна доповідь на тему: “Оцінка функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають різні форми екстрасистолії” на XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20 вересня, 2017 р.).

2. Усна доповідь на тему: “Функціональний стан нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та різними формами екстрасистолій” на V з’їзді нефрологів України (м. Вінниця, 22 вересня, 2017 р.).

3. Усна доповідь на тему: “Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії” на Стражесківських читаннях “Актуальні питання сучасної кардіології” (м. Київ, 2 березня, 2018 р.).

4. Постерна доповідь “Зміни функціонального стану серця та нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії та частою екстрасистолією” на XIX Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 26 вересня, 2018 р.).

5. Усна доповідь на тему: “Зміни метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію” на науково-практичній конференції “Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії” (м. Вінниця, 17 жовтня, 2019 р.).

6. Усна доповідь на тему: “Вплив бісопрололу на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію” на X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології (м. Вінниця, 8 листопада, 2019 р.).

7. Усна доповідь на тему: “Зміни рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і екстрасистолію та зв'язок з клінічними параметрами” на XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку 2021” (м. Вінниця, 17 квітня 2021 р.).

8. Постерна доповідь “Metabolic status in patients with essential hypertension and different forms of concomitant extrasystoles” на 89-му віртуальному

Європейському Конгресі з Атеросклерозу (EAS) (м. Гельсінкі, Фінляндія, 30 травня-2 червня 2021 р.).

9. Постерна доповідь “Peculiarities of metabolic status in patients with essential hypertension and different types of premature beats” на віртуальній Міжнародній конференції з ожиріння та хронічних захворювань (ICOCD) (Сан-Франциско, Каліфорнія, США, 21-23 червня 2021 р.).



**ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор КНП «ВРЦСП»

Данильчук І. В.

06 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Оцінка функції нирок (розрахунок швидкості клубочкової фільтрації) за рівнем цистатину С.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. Розроблювач: Кузьміна Наталія Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна
4. Джерело інформації: стаття  
Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Лозинський С. Е., Іванов В. П. Порівняльна оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і екстрасистолію за рівнем цистатину С // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – No 4.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** амбулаторно-діагностичне відділення Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі амбулаторно-діагностичного відділення Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.
7. **Строк впровадження:** 2021-2022 роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі амбулаторно-діагностичного відділення Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології дозволяє покращити виявлення ранньої дисфункції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу амбулаторно-діагностичного відділення Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач амбулаторно-діагностичного відділення

Дністрянский В. С.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВРЦСП»

Данильчук І. В.

« 11 » 06 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Оцінка функції нирок (розрахунок швидкості клубочкової фільтрації) за рівнем цистатину С.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. Розроблювач: Кузьміна Наталія Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна
4. Джерело інформації: стаття  
Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Лозинський С. Е., Іванов В. П. Порівняльна оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і екстрасистолію за рівнем цистатину С // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 4.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кардіологічне відділення для хворих з порушеннями ритму Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.
7. **Строк впровадження:** 2021-2022 роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології дозволяє покращити виявлення ранньої дисфункції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і аритмію.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кардіологічного відділення  
для хворих з порушеннями ритму

Семиконь О.І.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова ВОР"

Жупанов О. Б.

«29» 12.2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Оцінка метаболічного статусу у пацієнтів на гіпертонічну хворобу II стадії.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Кузьміна Наталія Віталіївна. Іванкова Анастасія Валеріївна
4. **Джерело інформації:** стаття  
Kuzminova N.V., Ivankova A.V., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Kulchytska O. M., Gavrilyuk A. O. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols // Світ медицини та біології. – 2019. – No 3 (69). – С. 83-89.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** клінічне кардіологічне відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.
7. **Строк впровадження:** 2020-2021 роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова дозволяє покращити оцінку метаболічного статусу пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач клінічного кардіологічного відділення  
з ліжками реабілітації кардіологічних хворих

Іванова О. П.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
науково-педагогічної (навчальної) роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
проф. Ю.Й. Гумінський  
\_\_\_\_\_» червня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Апельін-13 та його зв'язок з клініко-інструментальними параметрами у пацієнтів на гіпертонічну хворобу.
1. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
2. Розроблювач: Іванкова Анастасія Валеріївна
3. Джерело інформації: стаття  
Іванкова А. В., Кузьміна Н. В. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №3
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №3.
6. **Строк впровадження:** 2021-2022 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо метаболічного статусу пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №3.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 25.05.21 (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

В. П. Іванов



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор  
з науково-педагогічної (навчальної) роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
проф. Ю.Й. Гумінський  
» серпня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Апелін-13 та його зв'язок з клініко-інструментальними параметрами у пацієнтів на гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Іванкова Анастасія Валеріївна
4. **Джерело інформації:** стаття  
Іванкова А. В., Кузьміна Н. В. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1.
7. **Строк впровадження:** 2021-2022 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо метаболічного статусу пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №1.
10. Затверджено на засіданні кафедри від 28.05.21 (протокол № 25)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

М. А. Станіславчук





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова ВОР»

Жупанов О. Б.

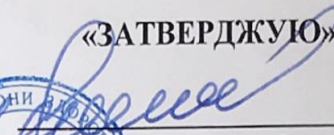
« 29 » 12. 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Оцінка функції нирок у пацієнтів на гіпертонічну хворобу II стадії і супутню часту екстрасистолію.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Кузьміна Наталія Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна
4. **Джерело інформації:** стаття  
Kuzminova N.V., Ivankova A.V., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Kulchytska O. M., Gavriluk A. O. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols // Світ медицини та біології. – 2019. – No 3 (69). – С. 83-89.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** клінічне кардіологічне відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.
7. **Строк впровадження:** 2020-2021 роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова дозволяє покращити виявлення ранньої дисфункції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач клінічного кардіологічного відділення  
з ліжками реабілітації кардіологічних хворих

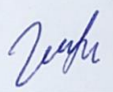
Іванова О. П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
  
Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
проф. В.В. М'ясоєдов  
«02» 10 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)  
«Структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу і симптомну часту екстрасистолію»
2. Ким і коли запропонований  
ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) - стаття  
Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavriluk A. O. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles // Світ медицини та біології. – 2020. – № 2 (72). – С. 79-85.
4. Де і коли введено: кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету
5. Результати застосування методу за період  
2020-2021 навчальні роки  
Матеріали використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.
6. Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо структурно-функціональних змін серця у пацієнтів, з гіпертонічною хворобою і частою екстрасистолією.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.

**Відповідальний за впровадження**  
Зав. кафедри клінічної фармакології  
та внутрішньої медицини  
д. мед.н., професор  
« 02 » 10 2020р

 І.І.Князькова



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Керівник закладу, в якому  
проведено впровадження

“ 01 ” \_\_\_\_\_ 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження КПКВ 6561040  
Оцінка метаболічного статусу за рівнем апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та часту екстрасистолію.

2. Ким і коли запропонований ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.

3. Джерело інформації стаття : Іванкова А. В., Кузьміна Н. В. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1. – С. 70-75.

4. Де і коли впроваджено ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»  
відділення гіпертензій та захворювання нирок \_\_\_\_\_

Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_

13

5. Результати застосування за період з \_\_\_\_\_  
кількість позитивних результатів \_\_\_\_\_  
кількість невизначених результатів \_\_\_\_\_  
кількість негативних результатів \_\_\_\_\_

13.01.2021р. – 30.06.2021 р. \_\_\_\_\_

0  
0

6. Ефективність провадження Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі дозволяє покращити виявлення метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та екстрасистолічну аритмію.

7. Зауваження та пропозиції \_\_\_\_\_ немає \_\_\_\_\_

“ 01 ” \_\_\_\_\_ 2021р.



В.С. Гонимов  
(відповідальний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
проф. В.В. М'ясоєдов  
№01896866  
10 2020р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)  
«Зміни показників добового моніторингу артеріального тиску у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію»
2. Ким і коли запропонований  
ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) - стаття  
Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavriluk A. O. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats // Світ медицини та біології. – 2020. – № 1 (71). – С. 72-78.
4. Де і коли впроваджено: кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету
5. Результати застосування методу за період  
2020-2021 навчальні роки  
Матеріали використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.
6. Ефективність впровадження: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо змін показників добового моніторингу артеріального тиску у пацієнтів, з гіпертонічною хворобою і частою екстрасистолією.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.

Відповідальний за впровадження  
Зав. кафедри клінічної фармакології  
та внутрішньої медицини  
д. мед.н., професор  
« 02 » 10 2020р

І.І.Князькова



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

за наукової роботи Тернопільського  
національного медичного університету

ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

д-р біол. наук, проф. І.М. Кліщ



05 2021р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Зміни показників добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію.
1. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
2. **Розроблювач:** Кузьміна Наталія Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна
3. **Джерело інформації:** стаття
4. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavriluk A. O. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats // Світ медицини та біології. – 2020. – No 1 (71). – С. 72-78.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №1.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.
7. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо змін показників добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.
10. Затверджено на засіданні кафедри від 11.05.2021 (протокол № 7)

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1

Тернопільського національного

медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Н. І. Ярема

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
з наукової роботи Тернопільського  
національного медичного університету  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України  
д-р біол. наук, проф. І.М. Кліщ



es 2021р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу і симптомну часту екстрасистолію.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Кузьміна Наталія Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна
4. **Джерело інформації:** стаття
5. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavriluk A. O. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles // Світ медицини та біології. – 2020. – No 2 (72). – С. 79-85.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, кафедра внутрішньої медицини №1.
7. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.
8. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
9. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо структурно-функціональних змін серця у пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію.
10. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.
11. Затверджено на засіданні кафедри від 11.05.2021 (протокол № 7)

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1

Тернопільського національного

медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Н. І. Ярема



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
проф. Вакалюк І.П.  
2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Зміни показників холтерівського моніторингу електрокардіограми у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню часту екстрасистолію.
1. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
2. **Розроблювач:** Кузьміна Наталя Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна.
3. **Джерело інформації:** стаття.
4. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Havryliuk A. O., Knyazkova I. I., Ivanova E. I. Peculiarities of daily ECG changes in patients with essential hypertension of the second stage // Світ медицини та біології. – 2021. – No 1 (75). – С. 59-63.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 ІФНМУ.
7. **Строк впровадження:** 2021-2022 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо змін показників холтерівського моніторингу електрокардіограми у пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботу кафедри внутрішньої медицини №1.
10. Затверджено на засіданні кафедри від 30.04.21 (протокол № 7).

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор

Н.В. Чернюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. Генерального директора  
ОКНП «Чернівецька  
обласна клінічна лікарня»



С.А. Цинтар

«*Січень*» 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Оцінка функції нирок (розрахунок швидкості клубочкової фільтрації) за рівнем цистатину С.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювач:** Кузьміна Наталія Віталіївна, Іванкова Анастасія Валеріївна
4. **Джерело інформації:** стаття  
Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Лозинський С. Е., Іванов В. П. Порівняльна оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і екстрасистолію за рівнем цистатину С // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – No 4.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** нефрологічне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі нефрологічного відділення.
7. **Строк впровадження:** січень 2021 р. - травень 2021 р.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі нефрологічного відділення дозволяє уточнити ступінь дисфункції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу нефрологічного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні.

Відповідальна за впровадження:  
Начальник підрозділу нефрології

Кокощук О.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету

І.В. Геруш

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Апелін-13 та його зв'язок з клініко-інструментальними параметрами у пацієнтів на гіпертонічну хворобу.
1. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра внутрішньої медицини №1, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.
2. **Розроблювач:** Іванкова Анастасія Валеріївна, Кузьміна Наталя Віталіївна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Іванкова А. В., Кузьміна Н. В. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
6. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо метаболічного статусу пацієнтів, що мають гіпертонічну хворобу.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб  
Буковинського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

О. І. Федів