

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8>

РОЛЬ КАТЕСТАТИНУ ТА РЕЛАКСИНУ-2 У ДІАГНОСТИЦІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: РЕЗУЛЬТАТИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ УПРОДОВЖ 12 МІСЯЦІВ

Панкова Олена Андріївна,
аспірант кафедри загальної практики – сімейної медицини
Харківського національного медичного університету
ORCID: 0000-0002-8027-2406

Корж Олексій Миколайович,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини
Харківського національного медичного університету
ORCID: 0000-0001-6838-4360

Мета – дослідити частоту розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від рівнів катестатину (КТС) та релаксину-2 (РЛН-2) у плазмі крові упродовж 12 місяців спостереження.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 136 учасників дослідження: 106 пацієнтів з ГХ та 30 практично здорових добровольців. Залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу (ЦД2т) пацієнти з ГХ були розподілені на 2 групи: 1 група – 55 пацієнтів з ГХ та ЦД2т, 2 група – 51 пацієнт з ГХ без супутнього ЦД2т. Усім учасникам дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження на візиті скринінгу з подальшим спостереженням упродовж 12 місяців щодо розвитку кінцевих точок: смерть із серцево-судинних причин, ішемічний інсульт, гострий інфаркт міокарду, гостра серцева недостатність. Концентрації КТС та РЛН-2 у плазмі крові визначено за допомогою імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз даних виконано за допомогою статистичної програми SPSS 25.0.

Результати. У пацієнтів з ГХ зареєстровані випадки серйозних серцево-судинних ускладнень, тоді як у учасників контрольної групи не виявлено розвитку кінцевих точок. Спостерігалась децю вища частота розвитку кінцевих точок у пацієнтів з ГХ та ЦД2т, проте відмінність була статистично незначимою ($p > 0,05$). У пацієнтів з концентраціями КТС $< 5,44$ нг/мл встановлена достовірно вища частота розвитку кінцевих точок ($p = 0,01$), тоді як не виявлено відмінностей щодо розвитку серцево-судинних ускладнень залежно від рівнів РЛН-2 ($p = 0,37$).

Висновки. ГХ приводить до підвищення ризику смертності із серцево-судинних причин та нелетальних серйозних серцево-судинних ускладнень. Встановлений підвищений ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГХ з нижчими концентраціями КТС свідчить про зв'язок рівнів КТС з характером перебігу захворювання та його потенціал у діагностиці ГХ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, катестатин, релаксин-2, серцево-судинні ускладнення.

Olena Pankova, Oleksii Korzh. The role of catestatin and relaxin-2 in the diagnosis of primary hypertension and type 2 diabetes: the results of 12-month follow-up

The aim is to investigate the frequency of adverse cardiovascular events in patients with primary hypertension (PH) depending on plasma catestatin (CST) and relaxin-2 (RLN-2) levels during 12-months follow-up.

Materials and methods. 136 study participants were involved in the study: 106 patients with PH and 30 healthy volunteers. Depending on the presence of concomitant type 2 diabetes (T2DM), patients with PH were divided into 2 groups: 1st group – 55 patients with PH and T2DM, 2nd group – 51 patients with PH without T2DM. All study subjects underwent a comprehensive clinical examination, laboratory and instrumental investigations at the screening visit with follow-up during 12 months regarding the development of endpoints: cardiac death, ischemic stroke, acute myocardial infarction, acute heart failure. Plasma CTS and RLN-2 concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical data analysis was performed using the SPSS 25.0 statistical software.

Results. Major adverse cardiovascular events were registered in patients with PH, while there were not detected any endpoint in the control group. A slightly higher frequency of endpoint development was observed in patients with PH and T2DM, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There was established a significantly higher frequency of the development of endpoints in patients with CTS concentrations < 5.44 ng/ml ($p = 0.01$), while no differences were found regarding the development of cardiovascular complications depending on RLN-2 levels ($p = 0.37$).

Conclusions. PH leads to an increased risk of cardiac mortality and non-fatal serious cardiovascular complications. The established increased risk of adverse cardiovascular events in PH patients with lower concentrations of CTS indicates the relationship of CTS levels with the course of the disease and its potential in the diagnosis of PH.

Key words: primary hypertension, type 2 diabetes mellitus, catestatin, relaxin-2, cardiovascular complications.

Вступ. Підвищений артеріальний тиск (АТ) є провідним фактором ризику підвищення смертності, що призвів до близько 10,8 млн смертей у 2019 році, що становило 19,2% від загальної смертності. Підвищений рівень глюкози крові натщесерце також є одним з провідних факторів ризику смертності, поступаючись за значенням лише підвищеному АТ та дієтичним ризикам, та призвів до 6,23 млн смертей у 2019 році (11,5%). Крім того, підвищений АТ та глюкоза крові посідають провідні місця у структурі факторів, що впливають на кількість років з поправкою на інвалідність, особливо у пацієнтів старших вікових груп, оскільки можуть призводити до розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема гострого інфаркту міокарда (ГІМ), ішемічного інсульту (ІІ), серцевої недостатності (СН), хронічної хвороби нирок (ХХН) [1]. Широка розповсюдженість гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД2т), що досягала 1,4 млрд та 483,3 млн у 2021 році відповідно [2; 3], і підвищення ризику інвалідизації та смертності пацієнтів зумовлюють пошук нових діагностичних підходів як з метою своєчасної діагностики захворювань, так і прогнозу щодо розвитку ускладнень.

Доцільно вивчити значення катестатину (КТС) та релаксину-2 (РЛН-2) у діагностиці ГХ та ЦД2т з огляду на їх залучення до патогенезу ГХ та ЦД2т і діагностичний потенціал щодо ГХ, ЦД2т, ішемічної хвороби серця (ІХС), СН та інших серцево-судинних і метаболічних захворювань [4; 5; 6; 7].

Мета – дослідити частоту розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГХ залежно від рівнів КТС та РЛН-2 у плазмі крові упродовж 12 місяців спостереження.

Матеріали та методи. Це дослідження за дизайном – проспективне когортне одноцентрове дослідження з періодом спостереження 12 місяців. Дослідження проведено у відповідності до всіх принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, вимог статуту Української асоціації з біоетики, настанови з належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) та законодавства України. Протокол дослідження схвалений локальною комісією з питань етики та біоетики (дата схвалення – 21 вересня 2021 р.). Кожному учаснику дослідження надана детальна інформація щодо суті, мети, переваг, потенційних ризиків дослідження та запланованих процедур дослідження. Кожний учасник дослідження добровільно надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

дженні до проведення будь-яких процедур дослідження.

У дослідженні взяли участь 106 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та 30 практично здорових осіб. Залежно від наявності супутнього ЦД2т пацієнти з ГХ були розподілені на 2 групи: 1 група – 55 пацієнтів з ГХ та ЦД2т, 2 група – 51 пацієнт з ГХ без супутнього ЦД2т. Серед учасників дослідження переважали жінки (76; 55,88%), середній вік учасників дослідження становив $64,06 \pm 8,44$ року. Пацієнти були залучені до дослідження з листопада 2021 р. по лютий 2022 р.

Критеріями включення у дослідження: ГХ 2 стадії; вік пацієнтів старше 50 років для чоловіків та 55 років для жінок; наявність у жінок постменопаузального періоду; отримання пацієнтами стабільної супутньої терапії щонайменше упродовж 4 тижнів до скринінгу. Критерії виключення: інфаркт міокарда або ІІ в анамнезі; тяжкі порушення ритму та провідності; вторинна артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 1 типу, інсулінозалежна форма ЦД2т; ХХН ($p\text{ШКФ} \leq 60$ мл/хв./ $1,73$ м², за формулою MDRD); системні захворювання сполучної тканини; аутоімунні захворювання; запальні захворювання кишківника; відмова від участі в дослідженні.

Усім учасникам дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, здійснено заповнення ними опитувальників оцінки якості життя SF-36 та пацієнта з ГХ на візиті скринінгу. Методи клінічного обстеження та лабораторних досліджень описані нами раніше [8]. Лабораторні дослідження включали у себе визначення рівнів глюкози, інсуліну, глікованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну, сечової кислоти, показників ліпідного обміну та маркерів КТС і РЛН-2 у плазмі крові; інструментальні дослідження – електрокардіографію, ехокардіографію. Збір зразків крові здійснено шляхом венепункції з ліктьової вени у пацієнтів вранці натщесерце. Рівні КТС та РЛН-2 у плазмі крові визначено за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів (E4996Hu, BT Lab, Shanghai, China та E-EL-H1582, Elabscience, USA, відповідно) згідно з інструкцією виробників. Діапазон вимірювання КТС – 0,1–40 нг/мл, чутливість – 0,046 нг/мл. Межа виявлення РЛН-2 – 4,69 пг/мл, діапазон лінійності – 4,69–500 пг/мл. Коефіцієнти варіабельності між інтра- та інтер-аналізами КТС – <8% та <10% відповідно. Коефіцієнт варіації РЛН-2 між інтра-аналізами – 6,34% при 25,4 пг/мл (n=20) і 5,88% при 43,71 пг/мл (n=20),

коефіцієнт варіації між інтер-аналізами – 5,64% при 27,29 пг/мл (n=20) і 5,6% при 41,78 пг/мл (n=20). Перехресна реактивність з ендогенним КТС людини – 100%. Перехресна реактивність РЛН-2 для форм Н1 і Н2 – 100%, щодо інсуліну, інсуліноподібних факторів росту, ЛГ, ФСГ і пролактину – менше 0,01%.

Під час першого візиту кожному учаснику дослідження були видані щоденники домашнього моніторингу АТ для подальшого самомоніторингу пацієнтом АТ вранці і ввечері упродовж наступного 31 дня та реєстрації отриманих показників систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) у щоденнику. Щоденники повинні були повернуті пацієнтом під час наступного візиту Місяць 1 (рис. 1). У разі запланованої дати візиту після 24.02.2022 візит був проведений в альтернативній формі за допомогою телефонного контакту, що пов'язано з неможливістю забезпечення безпечних умов для пацієнтів під час відвідування ними місця проведення дослідження та неможливістю частини пацієнтів бути присутніми через їх переміщення до більш безпечних регіонів.

Візити Місяць 3, 6, 9, 12 проведені шляхом телефонного контакту з метою контролю самопочуття пацієнта, опитування щодо скарг, змін в анамнезі захворювання, супутньої терапії та кінцевих точок дослідження. Кінцеві точки дослідження: ІІ, ГІМ, гостра СН (ГСН), смерть із серцево-судинних причин.

Нормальність розподілу даних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини, кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї та 75-ї перцентилі, якісні показники представлені у вигляді цілих чисел та відсотків. t-критерій Стьюдента використовували для порівняння кількісних величин з нормальним розподілом даних, U-критерій Манна-Уїтні – для кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального, критерій відповідності хі-квадрат (χ^2) – для якісних показників. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона для параметричних змінних та коефіцієнта кореляції Спірмена для непараметричних змінних. З метою аналізу часу до розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів застосовували аналіз Каплана-Мейєра з побудовою кумулятивних кривих та визначенням достовірності за допомогою тесту логарифмічного рангу (log-rank тесту). Статистична значущість була визначена як $p < 0,05$. Усі тести значущості були двобічними. Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою статистичної програми SPSS 25.0 (SPSS 25.0 для Windows, IBM, США).

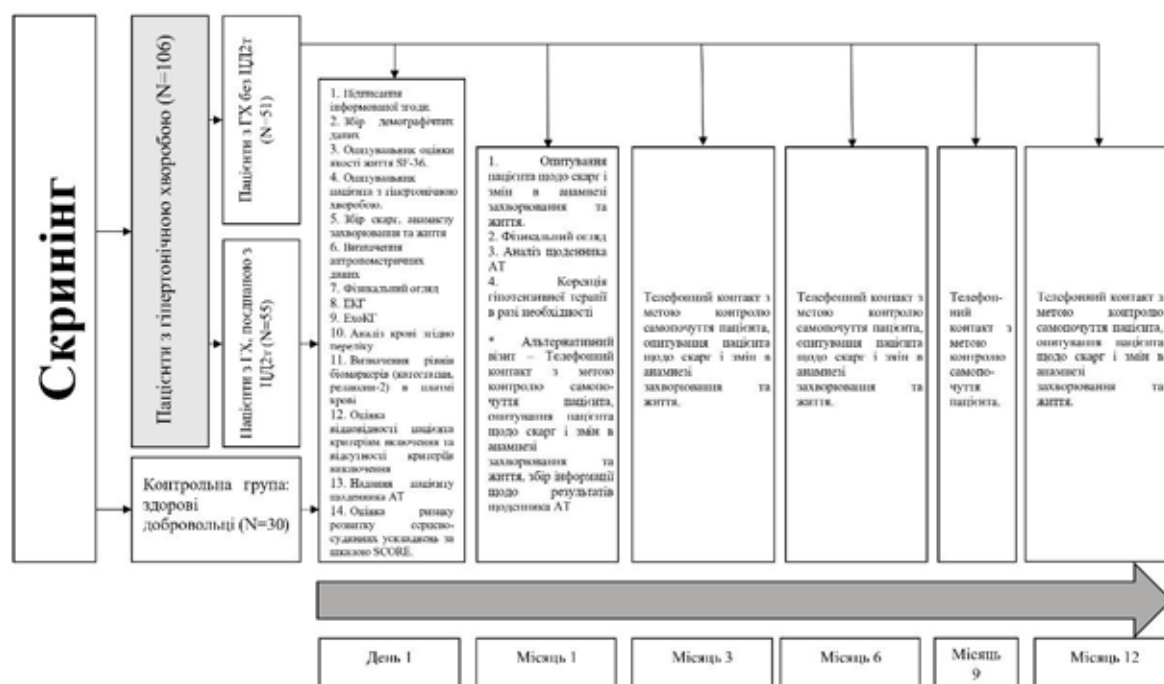


Рис. 1. Дизайн дослідження включно з візитами дослідження та запланованими на них процедурами

Результати та їх обговорення.

Пацієнти з ГХ порівняно з практично здоровими добровольцями мали достовірно вищі показники ІМТ, САТ та ДАТ (табл. 1).

Пацієнти з ГХ мали знижені рівні КТС порівняно з практично здоровими добровольцями ($5,02 \pm 1,09$ нг/мл порівняно з $6,64 \pm 0,72$ нг/мл; $p < 0,001$) [8]. Крім того, встановлено нижчі показники РЛН-2 у пацієнтів з ГХ, ніж у учасників контрольної групи ($5,43$ [5,02; 6,66] пг/мл порівняно з $11,44$ [10,85; 13,55] пг/мл; $p < 0,001$).

Протягом періоду спостереження тривалістю 12 місяців здійснено моніторинг розвитку кінцевих точок дослідження: ІІ, ГІМ, ГСН, смерть із серцево-судинних причин, шляхом опитування пацієнтів або їх родичів під час телефонних контактів. Настання кінцевих точок у контрольній групі не спостерігалось. Серед пацієнтів з ГХ встановлено 3 випадки смерті із серцево-судинних причин (2,83%), 5 випадків ІІ (4,72%), 3 випадки ГІМ (2,83%) та 2 випадки ГСН (1,89%) (табл. 2).

У результаті проведеного порівняльного аналізу клінічних параметрів у пацієнтів з ГХ

залежно від наявності супутнього ЦД2т виявлено, що у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД2т достовірно вищими був лише САТ ($p = 0,001$) порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т (табл. 3).

Крім того, наявність супутнього ЦД2т супроводжується ще нижчими рівнями КТС, ніж у пацієнтів з ГХ без ЦД2т ($4,47 \pm 1,16$ нг/мл порівняно з $5,61 \pm 0,61$ нг/мл; $p < 0,001$) [8]. Концентрації РЛН-2 також достовірно нижчі у пацієнтів з ГХ та ЦД2т порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД2т ($5,11$ [4,97; 5,38] пг/мл порівняно з $6,71$ [6,00; 7,14] пг/мл; $p < 0,001$).

Упродовж 12 місяців спостереження пацієнти з ГХ та ЦД2т продемонстрували дещо більшу частоту виникнення кінцевих точок, за виключенням ІІ, проте ці відмінності були статистично незначимими ($p > 0,05$) (табл. 2). Так, у пацієнтів з ГХ та ЦД2т встановлено 2 випадки смерті із серцево-судинних причин (3,64%), 2 ІІ (3,64%), 3 ГІМ (4,45%) та 2 ГСН (3,64%), тоді як у пацієнтів з ГХ без ЦД2т – 1 випадок смерті (1,82%) та 3 ІІ (5,88%).

57 учасників дослідження мали рівні РЛН-2 нижче межі виявлення аналізу, у зв'язку з чим

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних параметрів у пацієнтів з ГХ та практично здорових добровольців

Показник	Популяція дослідження	Пацієнти з ГХ (n=106)	Контрольна група (n=30)	p
Вік, роки	$64,06 \pm 8,44$	$64,94 \pm 8,68$	$60,93 \pm 6,77$	0,021
ІМТ, кг/м ²	$29,57 \pm 3,63$	$30,24 \pm 3,67$	$27,20 \pm 2,28$	<0,001
САТ, мм рт.ст.	$135,28 \pm 10,32$	$139,49 \pm 7,24$	$120,40 \pm 3,50$	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	$82,10 \pm 4,25$	$83,25 \pm 4,08$	$78,03 \pm 1,45$	<0,001
ЧСС, уд./хв.	$72,38 \pm 9,18$	$72,28 \pm 9,87$	$72,73 \pm 6,24$	0,763

Таблиця 2

Частота розвитку кінцевих точок у пацієнтів з ГХ упродовж 12 місяців спостереження

Подія	Пацієнти з ГХ (n=106)	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Смерть, n (%)	3 (2,83%)	2 (3,64%)	1 (1,82%)	0,603
ІІ, n (%)	5 (4,72%)	2 (3,64%)	3 (5,88%)	0,586
ГІМ, n (%)	3 (2,83%)	3 (4,45%)	0 (0%)	0,091
ГСН, n (%)	2 (1,89%)	2 (3,64%)	0 (0%)	0,169

Таблиця 3

Порівняльна характеристика клінічних параметрів пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього ЦД2т

Показник	Пацієнти з ГХ та ЦД2т (n=55)	Пацієнти з ГХ без ЦД2т (n=51)	p
Вік, роки	$64,75 \pm 8,72$	$65,16 \pm 8,73$	0,809
ІМТ, кг/м ²	$30,34 \pm 3,56$	$30,13 \pm 3,81$	0,770
САТ, мм рт.ст.	$141,69 \pm 6,81$	$137,12 \pm 6,99$	0,001
ДАТ, мм рт.ст.	$83,05 \pm 3,44$	$83,45 \pm 4,69$	0,619
ЧСС, уд./хв.	$73,76 \pm 10,13$	$70,69 \pm 9,42$	0,109

проведено порівняльний аналіз показників учасників дослідження залежно від рівня РЛН-2: вище 4,69 пг/мл (n=79) та нижче 4,69 пг/мл (n=57). У пацієнтів з рівнем РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл відзначалися достовірно вищі показники САТ, ІМТ, окружності талії (ОТ), рівні глюкози, інсуліну, HbA1c та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (табл. 4).

Проведено аналіз розвитку несприятливих серйозних серцево-судинних подій протягом періоду спостереження тривалістю 12 місяців з побудовою кумулятивних кривих Каплана-Мейера залежно від рівнів КТС та РЛН-2 (рис. 2). Усі учасники дослідження були поділені на 2 групи залежно від медіани КТС у вибірці (5,44 нг/мл): 1 група – КТС<5,44 нг/мл (n=68), 2 група – КТС \geq 5,44 нг/мл (n=68). Аналіз кривих Каплана-Мейера виявив достовірно вищу частоту розвитку кінцевих точок у пацієнтів з рівнем КТС <5,44 нг/

мл (p=0,01) (рис. 2а). Крім того, проведено аналіз настання кінцевої точки залежно від рівня РЛН-2: нижче 4,69 пг/мл (n=57) та вище 4,69 пг/мл (n=79), проте не виявлено достовірних розходжень кривих Каплана-Мейера (p=0,37) (рис. 2б).

Отже, проведене дослідження продемонструвало, що нижчі рівні КТС супроводжуються вищою частотою розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГХ, що свідчить про прогностичне значення КТС. Інші дослідження також продемонстрували предикторну роль КТС. У пацієнтів зі стабільною хронічною СН (ХСН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), що мали нижчі рівні КТС, у результаті 2 років спостереження встановлено підвищення частоти розвитку комбінованої кінцевої точки, яка включала у себе незаплановану госпіталізацію і смерть з будь-яких причин [9]. Інші дослідження хоча і продемонстрували тенденцію

Таблиця 4

Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників учасників дослідження залежно від рівня релаксину-2

Показник	РЛН-2 \geq 4,69 пг/мл (n=79)	РЛН-2<4,69 пг/мл (n=57)	p
САТ, мм рт.ст.	137,67 \pm 9,30	131,96 \pm 10,82	0,001
ДАТ, мм рт.ст.	81,84 \pm 5,93	81,75 \pm 4,80	0,930
ЧСС, уд./хв.	73,24 \pm 9,14	71,19 \pm 9,17	0,200
ІМТ, кг/м ²	30,07 \pm 4,14	28,88 \pm 2,65	0,044
ОТ, см	107,19 \pm 14,07	99,52 \pm 8,90	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,20 (5,11; 9,07)	4,92 (4,67; 5,68)	<0,001
Інсулін, мкМО/мл	12,27 (6,58; 20,46)	6,23 (5,24; 9,89)	<0,001
Індекс НОМА-IR (%)	4,24 (1,57; 7,11)	1,40 (1,17; 2,45)	<0,001
HbA1c (%)	6,70 (5,37; 7,73)	5,31 (5,01; 5,90)	<0,001

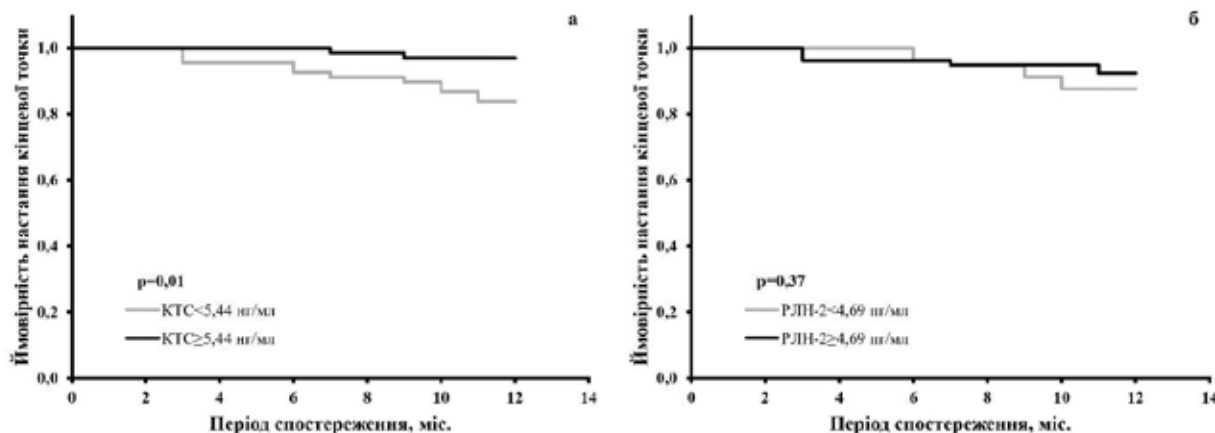


Рис. 2. Криві Каплана-Мейера під час аналізу настання комбінованої кінцевої точки (ішемічний інсульт, гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, смерть із серцево-судинних причин) протягом періоду спостереження 12 місяців залежно від концентрацій (а) катестатину та (б) релаксину-2 у плазмі крові

до дещо вищої частоти розвитку серйозних серцево-судинних подій у групах з більш низькими показниками КТС у пацієнтів з ІХС [10; 11], проте така відмінність була статистично незначимою. У пацієнтів з ГІМ молодого віку не виявлено достовірного підвищення частоти серйозних серцево-судинних подій, зокрема смертності із серцево-судинних причин, повторного ГІМ, процедур реваскуляризації міокарда та госпіталізації з приводу СН, залежно від концентрацій КТС, проте встановлено достовірне підвищення частоти настання кінцевої точки у пацієнтів старше 60 років з нижчими рівнями КТС [12]. Водночас у результаті спостереження за пацієнтами з ГІМ упродовж 65 місяців встановлено, що вища частота розвитку серцево-судинних ускладнень спостерігалась у пацієнтів з більш високими концентраціями КТС, який був визначений на 3-й день після ГІМ, тоді як рівні КТС на 7-й день не продемонстрували прогностичного значення [13]. Такі результати можуть бути пов'язані з особливостями обміну катехоламінів у разі розвитку ГІМ, зокрема значним підвищенням їх рівнів на 3-ю добу ГІМ з поступовим зниженням після 7-ї доби, відображуючи ступінь симпатичної гіперактивації, що супроводжується компенсаторним підвищенням рівнів КТС за рахунок його антиадренергічної дії з поступовим їх зниженням після 1-го тижня до рівнів, що реєструвались під час госпіталізації та нижче [13; 14]. Інше дослідження в результаті спостереження пацієнтів з ХСН упродовж 52 місяців також встановило, що у пацієнтів з вищими показниками КТС спостерігався вищий рівень смертності, як загальної, так і із серцево-судинних причин [15], що протирічить результатам іншого дослідження, проведеного серед пацієнтів зі стабільною ХСН, у якому встановлено зворотний зв'язок рівнів КТС з частотою розвитку серцево-судинних ускладнень [9], проте такі відмінності можна пояснити різним дизайном досліджень, оскільки до цього дослідження були залучені пацієнти будь-якого функціонального класу (ФК) СН та оцінювалась загальна смертність і смертність із серцево-судинних причин [15], тоді як в інше дослідження включені лише пацієнти зі стабільною СН, зокрема II-III ФК, та оцінювались загальна смертність і госпіталізація з приводу СН [9]. Крім того, підвищені рівні КТС супроводжуються підвищеним ризиком смертності із серцево-судинних причин у пацієнтів, що отримують гемодіаліз, проте не встановлено зв'язку з рівнем смертності з інших причин у цій популяції пацієнтів [16].

З іншого боку, проведене нами дослідження не встановило достовірних відмінностей щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГХ залежно від концентрацій РЛН-2 у плазмі крові. Інше дослідження також не підтвердило прогностичного значення РЛН-2 щодо розвитку смертності та госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ХСН, на відміну від N-термінального натрійуретичного пропептиду В-типу [17]. Дослідження RELANF виявило, що у пацієнтів з ГСН, які мали вищі рівні РЛН-2, спостерігався вищий рівень смертності упродовж 30 днів спостереження [18]. Водночас дослідження RELANF-4 встановило, що підвищення рівнів РЛН-2 у пацієнтів з ГСН до концентрацій, що зазвичай визначаються у вагітних ≥ 500 пг/мл, навпаки, супроводжувалось достовірно меншою смертністю протягом 3 років спостереження, хоча і не продемонструвало значимих відмінностей упродовж перших 30 днів спостереження, таким чином РЛН-2 демонструє потужні кардіопротекторні властивості за рахунок залучення до тривалих адаптивних механізмів організму, проте слід відзначити, що підвищення рівнів РЛН-2 до 500 пг/мл спостерігалось лише у 2,5% популяції дослідження [19]. Крім того, підвищені рівні РЛН-2 у пацієнтів з фібриляцією передсердь супроводжувались вищим ризиком розвитку СН [20] та рецидиву фібриляції передсердь після проведення радіочастотної катетерної абляції [21]. Також слід відзначити прогностичне значення підвищених концентрацій РЛН-2 у периферичному кровообігу щодо вищого рівня смертності у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, зокрема раком молочної залози [22], передміхурової залози [23] та плоскоклітинною карциномою стравоходу [24], як і підвищеної експресії РЛН-2 тканинами у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою [25].

Обмеження дослідження. Обмеженням дослідження були відносно невеликий розмір вибірки дослідження та тривалість спостереження лише 12 місяців. Необхідно проведення досліджень з більшою вибіркою та більш тривалим періодом спостереження в майбутньому.

Висновки.

1. Пацієнти з ГХ мають достовірно нижчі показники КТС та РЛН-2 порівняно з практично здоровими добровольцями. Крім того, наявність супутнього ЦД2т супроводжується ще нижчими рівнями КТС та РЛН-2, ніж у пацієнтів з ГХ без ЦД2т.

2. Це дослідження встановило, що наявність ГХ у пацієнтів пов'язана з підвищеним ризиком розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень, проте не виявлено достовірних відмінностей частоти розвитку кінцевих точок залежно від наявності супутнього ЦД2т.

3. Нижчі рівні КТС асоційовані з вищою частотою розвитку серйозних серцево-судинних подій, що свідчить про зв'язок характеру перебігу захворювання та рівнів КТС і дозволяє розглядати його як біомаркер ГХ з огляду на його прогностичне значення щодо розвитку серцево-судинних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. О. А. П. – концепція, дизайн дослідження, методологія, адміністрування проєкту, збір даних, обробка матеріалу, статистичний аналіз даних та візуалізація, пошук літератури, написання статті. О. М. К. – концепція, дизайн дослідження, методологія, керівництво проєктом, редагування статті. Усі автори прочитали та схвалили остаточний рукопис.

ЛІТЕРАТУРА

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1223–1249. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).
2. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2021. P. 1–61. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf> (дата звернення: 27.11.2023).
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. P. 1–135. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (дата звернення: 27.11.2023).
4. Zalewska E., Kmieć P., Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. Vol. 9. Art. 909480. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480>.
5. Панкова О.А. Потенціал катестатину у діагностиці серцево-судинних захворювань: сучасні дані та перспективи. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2022. № 2. С. 43–48. DOI: <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.043>.
6. Aragón-Herrera A., Feijóo-Bandín S., Anido-Varela L., Moraña-Fernández S., Roselló-Lletí E., Portolés M., Tarazón E., Gualillo O., González-Juanatey J.R., Lago F. Relaxin-2 as a Potential Biomarker in Cardiovascular Diseases. *Journal of personalized medicine*. 2022. Vol. 12, № 7. Art. 1021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12071021>.
7. Панкова О.А. Релаксин-2 – перспективний біомаркер кардіометаболічних захворювань. *Міжнародний медичний журнал*. 2022. № 1(109). С. 11–16. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-2w>.
8. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*. 2023 Sep 27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>.
9. Wołowicz L., Rogowicz D., Banach J., Gilewski W., Sinkiewicz W., Grzešek G. Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Disease markers*. 2020. Art. 8847211. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8847211>.
10. Liu L., Ding W., Zhao F., Shi L., Pang Y., Tang C. Plasma levels and potential roles of catestatin in patients with coronary heart disease. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2013. Vol. 47, № 4. P. 217–224. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2013.794951>.
11. Xu W., Yu H., Wu H., Li S., Chen B., Gao W. Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*. 2017. Vol. 136, № 3. P. 164–169. DOI: <https://doi.org/10.1159/000448987>.
12. Xu W.X., Fan Y.Y., Song Y., Liu X., Liu H., Guo L.J. Prognostic differences of catestatin among young and elderly patients with acute myocardial infarction. *World journal of emergency medicine*. 2022. Vol. 13, № 3. P. 169–174. DOI: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.055>.
13. Zhu D., Xie H., Wang X., Liang Y., Yu H., Gao W. Correlation of plasma catestatin level and the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 4. Art. e0122993. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122993>.
14. Zhu D., Xie H., Wang X., Liang Y., Yu H., Gao W. Catestatin-A Novel Predictor of Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. Art. 44168. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44168>.
15. Peng F., Chu S., Ding W., Liu L., Zhao J., Cui X., Li R., Wang J. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*. 2016. Vol. 86. P. 112–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.10.007>.
16. Sun H., Xian W., Geng L., Li E., Peng Z., Tian J. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2017. Vol. 49, № 6. P. 1063–1069. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1528-8>.
17. Fisher C., Berry C., Blue L., Morton J.J., McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2003. Vol. 89, № 8. P. 879–881. DOI: <https://doi.org/10.1136/heart.89.8.879>.
18. Herrero-Puente P., Prieto-García B., García-García M., Llorens P., Martín-Sánchez F.J., Jacob J., Mebazaa A., Mueller C., Maisel A.S., Gil V., García-Hernandez P., Miró Ò. The relationship of circulating relaxin-2 concentrations with

short-term prognosis in patients with acute heart failure: the RELAHF study. *European journal of heart failure*. 2017. Vol. 19, № 9. P. 1205–1209. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.875>.

19. Miró Ò., Herrero-Puente P., Prieto B., García-García M., García-Hernández P., Martín-Sánchez F.J., Jacob J., Ríos J., Romero R., Gil V., Gayat É., Llorens P., Mebazaa A. The subset of patients with acute heart failure able to secrete relaxin-2 at pregnancy concentrations could have a longer survival: a pilot study. *Biomarkers*. 2018. Vol. 23, № 6. P. 573–579. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1463564>.

20. Zhou H., Qu X., Gao Z., Zheng G., Lin J., Su L., Huang Z., Li H., Huang W. Relaxin Level in Patients With Atrial Fibrillation and Association with Heart Failure Occurrence: A STROBE Compliant Article. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 21. Art. e3664. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003664>.

21. Qu X., Chen L., Sun L., Chen C., Gao Z., Huang W., Zhou H. Serum relaxin level predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Heart and Vessels*. 2019. Vol. 34, № 9. P. 1543–1551. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01386-1>.

22. Binder C., Simon A., Binder L., Hagemann T., Schulz M., Emons G., Trümper L., Einspanier A. Elevated concentrations of serum relaxin are associated with metastatic disease in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2004. Vol. 87, № 2. P. 157–166. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000041622.30169.16>.

23. Xu Y., Yu Q., Liu Y. Serum relaxin-2 as a novel biomarker for prostate cancer. *British journal of biomedical science*. 2018. Vol. 75, № 3. P. 145–148. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1424499>.

24. Ren P., Yu Z.T., Xiu L., Wang M., Liu H.M. Elevated serum levels of human relaxin-2 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2013. Vol. 19, № 15. P. 2412–2418. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2412>.

25. Pan H.Z., Dong A.B., Wang L., Tan S.S., Yang Q., Tong X.Y., Liang J., Wang J.R. Significance of relaxin-2 expression in hepatocellular carcinoma: relation with clinicopathological parameters. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013. Vol. 17, № 8. P. 1095–1101.

REFERENCES

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1223–1249. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).

2. World Health Organization (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization, 1–6. Retrieved from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>. (Last accessed: 27 November 2023).

3. International Diabetes Federation (2021). IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 1–135. Retrieved from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Last accessed: 27 November 2023).

4. Zalewska, E., Kmieć, P., & Sworczak, K. (2022). Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 909480. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480>.

5. Pankova, O. (2022). Potencial katestatynu u diagnostyci sercevo-sudynnykh zakhvorjuvanj: suchasni dani ta perspektyvy [The potential of catestatin in the diagnostics of cardiovascular diseases: current data and perspectives]. *The East Europe Journal of Internal and Family Medicine*, 2, 43–48. DOI: <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.043> [in Ukrainian].

6. Aragón-Herrera, A., Feijóo-Bandín, S., Anido-Varela, L., Moraña-Fernández, S., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Tarazón, E., Gualillo, O., González-Juanatey, J.R., & Lago, F. (2022). Relaxin-2 as a Potential Biomarker in Cardiovascular Diseases. *Journal of personalized medicine*, 12(7), 1021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12071021>.

7. Pankova, O. (2022). Relaksyn-2 – perspektyvnyj biomarker kardiometabolichnykh zakhvorjuvanj [Relaxin-2 is a perspective biomarker of cardiometabolic diseases]. *International Medical Journal*, 1(109), 11–16. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-2w> [in Ukrainian].

8. Pankova, O., & Korzh, O. (2023). Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart and vessels*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>.

9. Wołowicz, Ł., Rogowicz, D., Banach, J., Gilewski, W., Sinkiewicz, W., & Grześk, G. (2020). Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Disease markers*, 2020, 8847211. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8847211>.

10. Liu, L., Ding, W., Zhao, F., Shi, L., Pang, Y., & Tang, C. (2013). Plasma levels and potential roles of catestatin in patients with coronary heart disease. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*, 47(4), 217–224. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2013.794951>.

11. Xu, W., Yu, H., Wu, H., Li, S., Chen, B., & Gao, W. (2017). Plasma Catestatin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*, 136(3), 164–169. DOI: <https://doi.org/10.1159/000448987>.

12. Xu, W.X., Fan, Y.Y., Song, Y., Liu, X., Liu, H., & Guo, L.J. (2022). Prognostic differences of catestatin among young and elderly patients with acute myocardial infarction. *World journal of emergency medicine*, 13(3), 169–174. DOI: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.055>.

13. Zhu, D., Xie, H., Wang, X., Liang, Y., Yu, H., & Gao, W. (2015). Correlation of plasma catestatin level and the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *PLoS one*, 10(4), e0122993. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122993>.

14. Zhu, D., Xie, H., Wang, X., Liang, Y., Yu, H., & Gao, W. (2017). Catestatin-A Novel Predictor of Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Scientific reports*, 7, 44168. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44168>.

15. Peng, F., Chu, S., Ding, W., Liu, L., Zhao, J., Cui, X., Li, R., & Wang, J. (2016). The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*, 86, 112–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.10.007>.
16. Sun, H., Xian, W., Geng, L., Li, E., Peng, Z., & Tian, J. (2017). Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*, 49(6), 1063–1069. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1528-8>.
17. Fisher, C., Berry, C., Blue, L., Morton, J.J., & McMurray, J. (2003). N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(8), 879–881. DOI: <https://doi.org/10.1136/heart.89.8.879>.
18. Herrero-Puente, P., Prieto-García, B., García-García, M., Llorens, P., Martín-Sánchez, F.J., Jacob, J., Mebazaa, A., Mueller, C., Maisel, A.S., Gil, V., García-Hernandez, P., & Miró, Ò. (2017). The relationship of circulating relaxin-2 concentrations with short-term prognosis in patients with acute heart failure: the RELAHF study. *European journal of heart failure*, 19(9), 1205–1209. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.875>.
19. Miró, Ò., Herrero-Puente, P., Prieto, B., García-García, M., García-Hernández, P., Martín-Sánchez, F.J., Jacob, J., Ríos, J., Romero, R., Gil, V., Gayat, E., Llorens, P., & Mebazaa, A. (2018). The subset of patients with acute heart failure able to secrete relaxin-2 at pregnancy concentrations could have a longer survival: a pilot study. *Biomarkers*, 23(6), 573–579. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1463564>.
20. Zhou, H., Qu, X., Gao, Z., Zheng, G., Lin, J., Su, L., Huang, Z., Li, H., & Huang, W. (2016). Relaxin Level in Patients With Atrial Fibrillation and Association with Heart Failure Occurrence: A STROBE Compliant Article. *Medicine*, 95(21), e3664. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003664>.
21. Qu, X., Chen, L., Sun, L., Chen, C., Gao, Z., Huang, W., & Zhou, H. (2019). Serum relaxin level predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Heart and vessels*, 34(9), 1543–1551. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01386-1>.
22. Binder, C., Simon, A., Binder, L., Hagemann, T., Schulz, M., Emons, G., Trümper, L., & Einspanier, A. (2004). Elevated concentrations of serum relaxin are associated with metastatic disease in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 87(2), 157–166. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000041622.30169.16>.
23. Xu, Y., Yu, Q., & Liu, Y. (2018). Serum relaxin-2 as a novel biomarker for prostate cancer. *British journal of biomedical science*, 75(3), 145–148. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1424499>.
24. Ren, P., Yu, Z.T., Xiu, L., Wang, M., & Liu, H.M. (2013). Elevated serum levels of human relaxin-2 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 19(15), 2412–2418. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2412>.
25. Pan, H.Z., Dong, A.B., Wang, L., Tan, S.S., Yang, Q., Tong, X.Y., Liang, J., Wang, J.R. (2013). Significance of relaxin-2 expression in hepatocellular carcinoma: relation with clinicopathological parameters. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(8), 1095–1101.