

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257-008.9-092-078 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1565>Дунаєва І.П. 

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Предиктори змін біомаркерів у патогенезі кардіометаболічних фенотипів при поєднанні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та ожиріння

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2025;21 (4):401-408. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1565

Резюме. Актуальність. Попри накопичення даних щодо діагностичного значення окремих біомаркерів, існує дефіцит досліджень, які б інтегрували мультифакторний аналіз змін їх рівнів із клінічною оцінкою лікування у пацієнтів із поєднаною артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та ожирінням. Особливо мало відомо про предиктори змін цих маркерів під впливом комбінованої фармакотерапії та про їхню взаємодію з гемодинамічними, метаболічними й ренальними параметрами. **Мета:** оцінити прогностичну роль змін рівнів біомаркерів катестатину, кардіотрофіну-1, β 2-мікроглобуліну, цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу, лептину та інсуліну у формуванні сприятливого кардіометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ожирінням, а також визначити клініко-функціональні предиктори їх динаміки на тлі цільової фармакотерапії. **Матеріали та методи.** Досліджено 250 пацієнтів, розподілених на чотири клінічні групи залежно від поєднання супутніх патологій. У межах роботи оцінювалися рівні катестатину, кардіотрофіну-1, β 2-мікроглобуліну, цистатину С, NGAL, NT-proBNP, лептину та інсуліну. **Результати.** Аналіз показав, що зміни рівнів цих біомаркерів мають тісний зв'язок із структурно-функціональними параметрами серця і нирок, вуглеводно-ліпідним обміном, індексом маси тіла, глікемічним контролем, а також залежать від лікування. Найбільш прогностично значущими виявилися CST, CTF-1, Cys C, NT-proBNP, β 2-M та лептин. Отримані дані дозволяють розглядати їх як предиктори ремоделювання міокарда, діастолічної дисфункції, порушення ренальної функції, гіпертрофії та дисліпідемії. **Висновки.** Дослідження підкреслює доцільність інтеграції біомаркерного моніторингу в рутинну практику стратифікації ризику та персоналізації терапевтичного підходу у пацієнтів з АГ, особливо в умовах метаболічної коморбідності.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; біомаркери; катестатин; кардіотрофіну-1; цистатин С; β 2-мікроглобулін; NT-proBNP; лептин; предиктори; ремоделювання

Вступ

Коморбідність артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та ожиріння є однією з найскладніших клінічних проблем сучасної медицини [1]. Ці три патологічні стани не лише мають спільні патофізіологічні ланки, але й потенціюють вплив один одного, формуючи високий кардіоренальний ризик, що істотно погіршує прогноз пацієнтів [2].

На сьогодні АГ, ЦД2 і ожиріння розглядаються як основа кардіоренометаболічного синдрому — мультифакторного патологічного комплексу, що супроводжу-

ється ендотеліальною дисфункцією, системним запаленням, активацією симпатичної нервової системи, оксидативним стресом і ремоделюванням серцево-судинної та порушенням ренальної функції [3, 4].

Хоча досягнення цільових рівнів артеріального тиску, глікемії та маси тіла є базовими критеріями ефективності лікування, вони не завжди корелюють з клінічним перебігом або зниженням ризику ускладнень [5]. У зв'язку з цим у фокусі сучасних досліджень перебуває пошук біомаркерів, які б дозволили глибше охарактеризувати фенотип пацієнта, передбачити ймовірність



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дунаєва Інна Павлівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: innadunaieva@gmail.com, ip.dunaieva@knmu.edu.ua; тел.: +380 (97) 254-02-13

For correspondence: Inna P. Dunaieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com, ip.dunaieva@knmu.edu.ua; phone: +380 (97) 254-02-13

Full list of author information is available at the end of the article.

сприятливого або несприятливого перебігу захворювання, а також адаптувати терапію відповідно до індивідуального патогенетичного профілю [6, 7].

Особливу увагу привертають такі маркери, як катестатин, кардіотрофін-1 (CTF-1), β 2-мікроглобулін (β 2-M), цистатин С (Cys C), ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), лептин та інсулін [8–10]. Вони відображають різні механізми патології — від нейрогуморальної регуляції та ендотеліальної функції до стану ренального кліренсу, запальної активності, гіпертрофії міокарда і чутливості до інсуліну [11–14].

Зміни цих біомаркерів у динаміці лікування можуть мати не лише діагностичну, але й прогностичну цінність, дозволяючи ідентифікувати формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу, тобто стану, за якого нормалізуються основні структурно-функціональні та метаболічні показники, знижується ризик серцево-судинних і ниркових подій та поліпшується загальний стан пацієнта [15, 16].

Однак, попри накопичення даних щодо діагностичного значення окремих біомаркерів, існує дефіцит досліджень, які б інтегрували мультифакторний аналіз змін їх рівнів із клінічною оцінкою лікування у пацієнтів із поєднаними АГ, ЦД2 та ожирінням. Особливо мало відомо про предиктори змін цих маркерів під впливом комбінованої фармакотерапії та про їхню взаємодію з гемодинамічними, метаболічними й ренальними параметрами [17, 18].

У цьому контексті актуальним є дослідження ролі змін вищезазначених біомаркерів у патогенезі та формуванні клінічного прогнозу у пацієнтів із комплексною кардіометаболічною патологією, що дозволить оптимізувати індивідуальні стратегії ведення пацієнтів та підвищити ефективність профілактики ускладнень.

Мета дослідження: оцінити прогностичну роль змін рівнів біомаркерів катестатину, кардіотрофіну-1, β 2-мікроглобуліну, цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу, лептину та інсуліну у формуванні сприятливого кардіометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ожирінням, а також визначити клініко-функціональні предиктори їх динаміки на тлі цільової фармакотерапії.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось відповідно до етичних принципів і правових норм, визначених статутом Української асоціації з біоетики, а також згідно з міжнародними стандартами GCP (1992) та GLP (2002). Було дотримано вимог Гельсінської декларації щодо захисту прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Роботу було погоджено комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 9 від 15.09.2024 р.).

У цьому дослідженні взяли участь 250 пацієнтів з АГ середнім віком $55,26 \pm 8,00$ року, яких було розподілено на чотири клінічні групи відповідно до супутньої патології. Перша група включала 49 хворих із ізольованою АГ (23 чоловіки та 26 жінок), середній вік яких стано-

вив $54,36 \pm 8,17$ року, до другої групи увійшли 62 пацієнти з АГ у поєднанні з ожирінням (35 чоловіків та 27 жінок), середній вік — $53,52 \pm 9,24$ року, третя група включала 77 осіб із АГ та ЦД2 (36 чоловіків і 41 жінка) середнім віком $56,26 \pm 7,48$ року, четверта група об'єднавала 62 пацієнти з комбінацією АГ, ЦД2 та ожиріння, серед яких було 23 чоловіки та 39 жінок, середній вік — $56,50 \pm 6,83$ року. Контрольну групу становили 20 осіб без верифікованої кардіометаболічної патології.

Критерії виключення: пацієнти з гострими інфекційними або аутоімунними захворюваннями, онкопатологією, хронічною хворобою нирок ≥ 3 б стадії (ШКФ < 35 мл/хв/1,73 м²), симптоматичною гіпертензією, тяжким перебігом ЦД2, ЦД1, вагітністю, залежностями, COVID-19 чи іншими гострими запальними станами.

Усім учасникам дослідження проводили комплексну лабораторно-інструментальну оцінку. Біохімічний аналіз включав визначення компонентів ліпідного профілю: загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ). Оцінку функціонального стану нирок здійснювали шляхом вимірювання рівнів креатиніну, сечовини та розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) загальноприйнятими методами. Для характеристики вуглеводного обміну визначали концентрації інсуліну та глікованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Методом ІФА також досліджували рівні CST, CTF-1, β 2-M, CysC, NGAL, NT-proBNP, 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), лептину, інсуліну із застосуванням комерційних наборів згідно з інструкціями виробників.

Ультразвукове дослідження серця виконували на апараті Ultima PA (Radmir, Україна) з використанням секторного фазованого датчика (2–3 МГц) відповідно до протоколів Американського товариства ехокардіографії. Вимірювали розміри порожнин серця (аорта, ліве та праве передсердя, правий шлуночок), кінцево-діастолічний (КДР ЛШ) і кінцево-систолічний (КСР ЛШ) розміри лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда, нормований на площу тіла (ІММЛШ1, ІММЛШ2), відносну товщину стінок (ВТС ЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), а також параметри діастолічної функції — VE, VA, VE/VA і IVRT.

Усі пацієнти отримували комплексне лікування з включенням статинів, а саме розувастатину 10–20 мг/добу для контролю ліпідного обміну, антигіпертензивну терапію: при ізольованій АГ та при АГ з ожирінням — периндоприл 2–8 мг/добу; при АГ з ЦД2 — периндоприл 8 мг у комбінації з індапамідом 2,5 мг або амлодипіном 5 мг; при поєднанні АГ, ЦД2 та ожиріння призначалася потрібна терапія (периндоприл 8 мг, амлодипін 5–10 мг, індапамід 2,5 мг). Пацієнтам з ожирінням додатково призначали ліраглутид у стартовій дозі 0,6 мг/добу з подальшим титруванням для досягнення цільового індексу маси тіла (ІМТ). Особи з супутнім ЦД2 отримували дапагліфлозин 10 мг/добу та ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу.

Формування сприятливого фенотипу встановлювали при $\text{HbA1c} \leq 7,0\%$, ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л та ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м².

Статистичну обробку виконували з використанням ANOVA (аналіз варіації) для перевірки рівності дисперсій та t-критерію Стьюдента для порівняння середніх значень. Показники подавали як середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для вивчення взаємозв'язків застосовували мультифакторний регресійний аналіз, обчислювали відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (CI). Значущість вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Результати проведеного мультиваріативного логістичного аналізу у пацієнтів з ізолюваним перебігом АГ свідчать про наявність вірогідних зв'язків між підвищенням рівнів окремих біомаркерів і структурно-функціональними показниками серця (табл. 1).

Так, збільшення рівня CST асоціювалося з поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка, що проявлялося зниженням індексу VE/VA ($\beta = -22,86271$; $p = 0,0062$), а також зі збільшенням VE ($\beta = 0,48855$; ВШ = 1,6300; 95% ДІ: 1,1510–2,3083; $p = 0,0059$; AUC = 0,845). Окрім цього, виявлено зменшення вираженості гіпертрофії міокарда, зокрема ТЗСЛШ ($\beta = -45,29483$; $p = 0,0156$) та ІММЛШ2 ($\beta = -0,14383$; $p = 0,0126$). Отримані результати дозволяють розглядати CST як чутливий біомаркер позитивного ремоделювання міокарда в умовах ізолюваного перебігу АГ. Оцінка рівня CTF-1 показала, що його підвищення вірогідно корелює зі збільшенням діаметра аорти ($\beta = 5,83143$; ВШ = 340,8456; 95% ДІ: 3,0072–38632,6942; $p = 0,0157$), а також зі зростанням показника VA ($\beta = 0,14301$; ВШ = 1,1537; 95% ДІ: 1,0218–1,3027; $p = 0,0210$). Водночас виявлено зниження КСР ЛШ ($\beta = -4,63991$, ВШ = 0,0097; $p = 0,0021$; AUC = 0,830), що також свідчить про зворотний процес ремоделювання.

У пацієнтів з АГ у поєднанні з ожирінням підвищення рівня CST асоціювалося з гіпертрофією міжшлу-

ночкової перетинки (ТМШП; $\beta = 10,23$; $p = 0,0332$) та ЗХ ($\beta = 0,79$; $p = 0,0073$), що свідчить про його зв'язок із метаболічними змінами (табл. 2). NGAL мав вірогідні зв'язки з ХС ЛПНЩ ($\beta = 2,22$; $p = 0,0135$), ТГ ($\beta = 2,75$; $p = 0,0038$) і зниженим ІММЛШ2 ($\beta = -0,18$; $p = 0,0026$), підтверджуючи його роль у ранньому ураженні органів-мішеней. Підвищення NT-проBNP асоціювалося з VA ($\beta = 0,58$; $p = 0,0306$), зменшенням діаметра аорти ($\beta = -21,9$; $p = 0,0185$) та ВТС ЛШ ($\beta = -63,99$; $p = 0,0373$), що вказує на ознаки перевантаження тиском. β 2-М вірогідно корелював із VE ($\beta = -0,18$; $p = 0,0112$), ІММЛШ ($\beta = -0,22$; $p = 0,0105$), сечовиною ($\beta = -0,97$; $p = 0,0445$) та ЛП ($\beta = 3,11$; $p = 0,0185$), що вказує на його зв'язок з ренальною та метаболічною дисфункцією.

У пацієнтів з АГ та супутнім ЦД2 встановлено, що рівні CTF-1 вірогідно корелювали зі збільшенням ВТС ЛШ ($\beta = 20,89439$; $p = 0,0490$), ЛПС ($\beta = 3,10887$; $p = 0,0128$), зниженням КДР ЛШ ($\beta = -4,03815$; $p = 0,0451$) і маси ПШ ($\beta = -4,71888$; $p = 0,0436$) (табл. 3). Підвищення рівня CST було пов'язане зі зростанням VE ($\beta = 1,81441$; $p = 0,0076$), ШКФ ($\beta = 0,42101$; $p = 0,0268$), ММЛШ ($\beta = 0,066761$; $p = 0,0223$), ПШ ($\beta = 11,98700$; $p = 0,0445$) та ХС ЛПНЩ ($\beta = 1,47698$; $p = 0,0137$), а також із зменшенням VE/VA ($\beta = -135,43264$; $p = 0,0077$), сечовини ($\beta = -0,98540$; $p = 0,0125$), КДР ЛШ ($\beta = -8,63003$; $p = 0,0048$), ІММЛШ ($\beta = -0,42186$; $p = 0,0266$) і віку ($\beta = -0,20180$; $p = 0,0391$), що свідчить про його мультифакторний характер як маркера метаболічного гомеостазу. Суц С мав вірогідний зворотний зв'язок із ММЛШ ($\beta = -0,020659$; $p = 0,0497$), підтверджуючи його діагностичну роль у виявленні ранніх порушень ренальної функції на тлі гіпертрофії. Лептин вірогідно асоціювався з порушеннями діастолічної функції (зниження VE/VA: $\beta = -24,33564$; $p = 0,0328$, VE ($\beta = 0,34748$; $p = 0,0205$), VA ($\beta = -0,28473$; $p = 0,0299$)), а також із зростанням ТМШП ($\beta = 13,60662$; $p = 0,0427$), ХС ЛПНЩ ($\beta = 0,59528$; $p = 0,0454$), HbA1c ($\beta = 0,62409$; $p = 0,0381$) та креатиніну ($\beta = 0,075867$; $p = 0,0377$).

Таблиця 1. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CTF-1 та CST у групі з ізолюваним перебігом АГ

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
CTF-1					
VA	0,14301	1,1537	1,0218–1,3027	0,0210	0,830 (0,695–0,922)
Аорта	5,83143	340,8456	3,0072–38632,6942	0,0157	
КСР ЛШ	-4,63991	0,0097	0,0005–0,1853	0,0021	
$\chi^2 = 18,65$; $p = 0,0003$					
CST					
VE	0,48855	1,6300	1,1510–2,3083	0,0059	0,845 (0,713–0,933)
VE/VA	-22,86271	0,0000	0,0000–0,0015	0,0062	
ІММЛШ1	-0,14383	0,8660	0,7735–0,9696	0,0126	
ТЗСЛШ	-45,29483	0,0000	0,0000–0,0002	0,0156	
$\chi^2 = 20,58$; $p = 0,0010$					

Таблиця 2. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CST, NGAL, NT-proBNP та β 2-M у групі з АГ у поєднанні з ожирінням

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	AUC
CST					
ТМШП	10,22862	27684,2189	2,2619–338837089,4460	0,0332	0,780 (0,645–0,882)
ЗХ	0,79198	2,2078	1,2381–3,9369	0,0073	
$\chi^2 = 17,44$; $p = 0,0037$					
NGAL					
ЗХ	-2,53935	0,0789	0,0128–0,4865	0,0062	0,864 (0,741–0,942)
ІММЛШ2	-0,18060	0,8348	0,7424–0,9387	0,0026	
ХС ЛПНЦ	2,22313	9,2362	1,5828–53,8958	0,0135	
ТГ	2,74943	15,6337	2,4317–100,5108	0,0038	
$\chi^2 = 27,26$; $p = 0,0001$					
NT-proBNP					
VA	0,57899	1,7842	1,0558–3,0153	0,0306	0,939 (0,838–0,986)
Аорта	-21,89998	0,0000	0,0000–0,0252	0,0185	
Вага	0,18044	1,1977	1,0282–1,3952	0,0205	
ВТС ЛШ	-63,98975	0,0000	0,0000–0,0230	0,0373	
$\chi^2 = 23,62$; $p = 0,0085$					
β2-M					
VE	-0,17632	0,8384	0,7316–0,9607	0,0112	0,907 (0,795–0,969)
ІММЛШ2	-0,21923	0,8031	0,6790–0,9499	0,0105	
ЛПс	3,10803	22,3769	1,7015–294,2890	0,0181	
Сечовина	-0,96600	0,3806	0,1483–0,9767	0,0445	
$\chi^2 = 22,25$; $p = 0,0002$					

Таблиця 3. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CTF-1, CST, Cys C та лептину в групі з АГ у поєднанні з ЦД2

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
1	2	3	4	5	6
CTF-1					
Вага	-0,10512	0,9002	0,8129–0,9969	0,0434	0,836 (0,713–0,920)
ВТС ЛШ	20,89439	1,19E+009	1,0954–1,29E+018	0,0490	
КДР ЛШ	-4,03815	0,0176	0,0009–0,3564	0,0085	
ЛПс	3,10887	22,3958	1,9568–256,3279	0,0124	
ПШ	-4,71888	0,0089	0,0001–0,8484	0,0423	
$\chi^2 = 17,43$; $p = 0,0077$					
CST					
ШКФ	0,42101	1,5235	1,0496–2,2114	0,0268	0,845 (0,713–0,933)
VE	1,81441	6,1375	1,6182–23,2782	0,0076	
VE/VA	-135,43264	0,0000	0,0000–0,0000	0,0077	
VA	-1,74637	0,1744	0,0471–0,6456	0,0089	
Вік	-0,20180	0,8173	0,6747–0,9899	0,0391	
ІМТ	-2,05167	0,1285	0,0296–0,5588	0,0062	
ІММЛШ2	-0,42186	0,6558	0,4682–0,9186	0,0141	
Сечовина	-0,98540	0,3733	0,1468–0,9491	0,0385	
ММЛШ	0,066761	1,0690	1,0096–1,1320	0,0223	
ПШ	11,98700	161E+003	1,3454–19,2E+009	0,0445	
ТМШП	-73,12256	0,0000	0,0000–0,0000	0,0057	
КДР ЛШ	-8,63003	0,0002	0,0000–0,0721	0,0048	
ХС ЛПНЦ	1,47698	4,3797	1,3541–14,1657	0,0137	
$\chi^2 = 20,58$; $p = 0,0010$					

Закінчення табл. 3

1	2	3	4	5	6
Cys C					
ММЛШ	-0,020659	0,9796	0,9595-1,0000	0,0497	0,849 (0,730-0,930)
VE	-0,42552	0,6534	0,4614-0,9254	0,0165	
VE/VA	33,86276	509E+012	6356,0053-40,7E+024	0,0082	
VA	0,44087	1,5541	1,1269-2,1431	0,0072	
ХС ЛПВЩ	-2,88241	0,0560	0,0040-0,7895	0,0328	
$\chi^2 = 23,92; p = 0,0024$					
Лептин					
ММЛШ	0,022629	1,0229	1,0011-1,0451	0,0390	0,852 (0,733-0,932)
VE	0,34748	1,4155	1,0549-1,8993	0,0205	
VE/VA	-24,33564	0,0000	0,0000-0,0360	0,0232	
VA	-0,28473	0,7522	0,5818-0,9726	0,0299	
САТ	0,083291	1,0869	1,0145-1,1644	0,0178	
Креатинін	0,075867	1,0788	1,0110-1,1512	0,0221	
ТМШП	13,60662	811E+003	1,5624-421E+009	0,0427	
ХС ЛПНЩ	-0,59528	0,5514	0,3078-0,9880	0,0454	
HbA1c	0,62409	1,8665	1,0349-3,3665	0,0381	
$\chi^2 = 23,24; p = 0,0099$					

У пацієнтів із поєднаною патологією — АГ, ожирінням і ЦД2 встановлено, що підвищення рівня Cys C було асоційоване з діастолічною дисфункцією (IVRT; $\beta = 0,11373$; $p = 0,0341$), ремоделюванням серця (КСР ЛШ; $\beta = 2,27369$; $p = 0,0196$; ІММЛШ; $\beta = 0,093469$; $p = 0,0192$), збільшенням ПП ($\beta = 10,93978$; $p = 0,0118$) та зменшенням товщини ПШ ($\beta = -15,81550$; $p = 0,0094$), що підтверджує його роль у ранній ренальній та кардіальній дисфункції (табл. 4). Лептин корелював зі знизеним рівнем ХС ЛПВЩ ($\beta = -4,03789$; $p = 0,0403$), підвищеним показником VA ($\beta = 0,50264$; $p = 0,0284$) і масою тіла ($\beta = -0,26444$; $p = 0,0204$),

вказуючи на його тісний зв'язок із порушеннями ліпідного обміну та центральним ожирінням. Для β 2-М значущими предикторами стали: вік ($\beta = 0,34725$; $p = 0,0175$), рівень HbA1c ($\beta = 1,72672$; $p = 0,0233$) та ШКФ ($\beta = 0,21136$; $p = 0,0158$), що вказує на ренальні й метаболічні порушення. Підвищення NT-proBNP у цій групі асоціювалося: з гіпертригліцеридемією (ТГ; $\beta = -9,07604$; $p = 0,0081$), підвищеним ХС ЛПНЩ ($\beta = 21,35524$; $p = 0,0186$), зростанням ВТС ЛШ ($\beta = 36,07543$; $p = 0,0144$), що свідчить про виражене навантаження тиском на міокард і активацію нейрогуморальних механізмів.

Таблиця 4. Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів біомаркерів у групі АГ у поєднанні з ожирінням та ЦД2

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
1	2	3	4	5	6
Cys C					
IVRT	0,11373	1,1204	1,0086-1,2447	0,0341	0,951 (0,787-0,995)
Аорта	-11,25763	0,0000	0,0000-0,1327	0,0169	
ІММЛШ1	0,093469	1,0980	1,0123-1,1909	0,0241	
КСР ЛШ	2,27369	9,7152	1,0550-89,4658	0,0447	
ЛПс	10,50603	36535,0206	11,1578-119629673,8755	0,0110	
ММЛШ	-0,087629	0,9161	0,8424-0,9962	0,0405	
ПП	10,93978	56374,8889	11,3015-281212525,5014	0,0118	
ПШ	-15,81550	0,0000	0,0000-0,0206	0,0094	
$\chi^2 = 30,49; P = 0,0007$					
Лептин					
ХС ЛПВЩ	-4,03789	0,0176	0,0004-0,8367	0,0403	0,899 (0,782-0,966)
VA	0,50264	1,6531	1,0546-2,5911	0,0284	
Вага	-0,26444	0,7676	0,6139-0,9598	0,0204	
$\chi^2 = 25,01; p = 0,0003$					

Закінчення табл. 4

1	2	3	4	5	6
β2-М					
Вік	0,34725	1,4152	1,0626–1,8846	0,0175	0,895 (0,777–0,963)
HbA1c	1,72672	5,6222	1,2646–24,9955	0,0233	
ШКФ	0,21136	1,2354	1,0405–1,4667	0,0158	
$\chi^2 = 24,20; p = 0,0021$					
NT-proBNP					
ХС ЛПВЩ	21,64122	2,50E+009	56,1832–112E+015	0,0160	0,854 (0,727–0,937)
HbA1c	–1,34387	0,2608	0,0828–0,8212	0,0216	
ЗХ	–20,78290	0,0000	0,0000–0,0242	0,0170	
ІММЛШ1	0,081589	1,0850	1,0075–1,1684	0,0309	
ТГ	–9,07604	0,0001	0,0000–0,6696	0,0403	
ХС ЛПДНЩ	44,97870	34,2E+018	21364,7584–54,7E+033	0,0118	
ХС ЛПНЩ	21,35524	1,88E+009	51,5977–68,6E+015	0,0162	
ВТС ЛШ	36,07543	4,65E+015	1323,5016–16,3E+027	0,0144	
$\chi^2 = 24,61; p = 0,0034$					

Обговорення

Отримані результати свідчать про те, що основні біомаркери (CST, CTF-1, лептин, Cys C, NT-proBNP, β2-М) мають високу прогностичну цінність у пацієнтів з АГ як в ізольованому варіанті, так і за наявності метаболічної коморбідності. У пацієнтів з ізольованою АГ підвищення рівня катестатину супроводжувалося зменшенням гіпертрофії ЛШ (ТЗСЛШ, ІММЛШ), поліпшенням діастолічної функції (зниження VE/VA) та збільшенням VE, що свідчить про сприятливий прогноз ремоделювання міокарда. У групі АГ + ожиріння CST, NGAL і NT-proBNP асоціювалися з показниками гіпертрофії ЛШ, дисліпідемії і зниженням ШКФ, що вказує на поєднаний вплив гемодинамічного та метаболічного навантаження.

β2-М корелював із VE, ІММЛШ2 і сечовиною, підтверджуючи зв'язок із ранньою ренальною дисфункцією. У пацієнтів з АГ + ЦД2 відзначено значущі зв'язки CST з VE, VE/VA, ШКФ, ХС ЛПНЩ, ПШ і ММЛШ. Лептин був асоційований з ТМШП, HbA1c, VE/VA і VA, що підкреслює його роль у вуглеводно-ліпідному дисбалансі. Cys C продемонстрував зворотні зв'язки з ММЛШ, підтверджуючи його ренальну чутливість. Найбільш несприятливий профіль спостерігався у групі АГ + ожиріння + ЦД2, у якій підвищення Cys C, лептину, NT-proBNP і β2-М супроводжувалося змінами показників систоло-діастолічної функції, гіпертрофією ЛШ, підвищенням HbA1c, дисліпідемією та зниженням функції нирок. NT-proBNP у цій когорті асоціювався з ВТС ЛШ, ТГ і ХС ЛПНЩ.

Дані проведеного дослідження засвідчують високий прогностичний потенціал мультибіомаркерного підходу до оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та ренальної функції у пацієнтів з АГ, особливо у разі метаболічної коморбідності. Встановлено, що кожен із досліджених біомаркерів демонструє специфічний спектр асоціацій із клініко-інструментальними показниками, відображаючи різні патофізіологічні шляхи — від нейрогуморальної активації до структурного ремоделювання та порушень метаболізму.

У групі з ізольованою АГ найчутливішим маркером позитивного ремоделювання міокарда виявився CST. Його підвищення супроводжувалося поліпшенням діастолічної функції ЛШ та зменшенням гіпертрофії, що збігається з даними про його анти-адренергічну дію та здатність до інгібування симпатичної активності та ремоделювання [8]. CTF-1 також виявив асоціації з дилатацією аорти, що може свідчити про участь у процесах васкулярного ремоделювання [10].

У пацієнтів з АГ + ожиріння показники CST та NGAL значуще корелювали з маркерами метаболічного синдрому, такими як ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, що підтверджує їхню чутливість до ліпідних розладів. NGAL — маркер тубулярного ураження — мав тісний зв'язок зі зниженням ІММЛШ2, що узгоджується з його роллю як раннього індикатора ренального стресу [13]. У цій групі NT-proBNP також асоціювався з параметрами переважанню тиском, такими як ВТС ЛШ та VA, що підтверджує його значення як маркера серцевого навантаження навіть у субклінічних стадіях [18].

У групі пацієнтів з АГ + ЦД2 CST демонстрував мультифакторні зв'язки з маркерами серцевої (VE/VA, ПШ, ММЛШ) та ренальної функції (ШКФ, сечовина), що свідчить про його системну участь у підтримці метаболічного гомеостазу. Крім того, виявлено, що лептин асоціюється з глікемічним контролем (HbA1c), діастолічною дисфункцією та структурною гіпертрофією, що відповідає літературним даним про його вплив на інсулінорезистентність, оксидативний стрес і стимуляцію симпатoadреналової активності [14].

Cys C як ранній біомаркер ренальної дисфункції проявляв зворотні асоціації з масою міокарда ЛШ та VE у пацієнтів із ЦД2, що підтверджує його роль як індикатора мікросудинної та нефрогенної патології [9]. Його діагностична цінність додатково підтверджена у групі АГ + ЦД2 + ожиріння, у якій зростання Cys C було пов'язане як з діастолічною дисфункцією, так і з ремоделюванням серця та змінами в тискових пара-

метрах. Показники КСР ЛШ, ІММЛШ1 та ПП дозволяють трактувати його як чутливий маркер ураження органів-мішеней.

У цій найбільш коморбідній групі (АГ + ЦД2 + ожиріння) NT-проBNP демонстрував найширші асоціації як з ліпідним профілем (ХС ЛПНЩ, ТГ), так і з гемодинамічними параметрами (ВТС ЛШ), що свідчить про активацію нейрогуморального механізму у відповідь на тискове та об'ємне навантаження. Варто зазначити, що концентрація NT-проBNP залишалася клінічно інформативною навіть на тлі супутніх метаболічних порушень, що підтверджується попередніми дослідженнями [17].

β 2-М як індикатор імунної активації та функціонального стану нирок мав вірогідні зв'язки як з рівнем ШКФ, так і з HbA1c та віком пацієнтів, що дозволяє розглядати його як інтегральний предиктор ренально-метаболічного ризику [12]. Особливо важливо, що всі досліджені маркери проявили незалежну асоціацію з формуванням сприятливого або несприятливого фенотипу навіть за відсутності клінічно явної органної дисфункції.

Узагальнюючи отримані дані, слід наголосити, що результати дослідження не лише підтверджують значущість біомаркерного профілю у стратифікації ризику, але й відкривають нові перспективи для його використання як інструменту динамічного моніторингу терапії. Наявність зв'язків між CST, CTF-1, Cys C, β 2-М, NT-проBNP, лептином та структурно-функціональними змінами в серці та нирках дає підстави для подальшого розвитку мультифакторних моделей прогнозування перебігу АГ у контексті метаболічної коморбідності.

Таким чином, рівні досліджених біомаркерів відображають ступінь структурно-функціональних змін серця та нирок і можуть бути використані як предиктори кардіоваскулярного ризику, особливо в умовах метаболічної коморбідності, що також узгоджується з даними інших дослідників [19, 20]. Їх клінічне застосування дозволить удосконалити стратифікацію ризику та індивідуалізувати підхід до ведення пацієнтів з АГ.

Висновки

Підвищення рівнів катестатину, кардіотрофіну-1 та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією асоціюється з маркерами зворотного ремоделювання серця та поліпшенням діастолічної функції, що свідчить про їхню роль як потенційних предикторів ефективності антигіпертензивної терапії.

При поєднанні артеріальної гіпертензії з ожирінням та/або цукровим діабетом 2-го типу відзначено значне підвищення лептину, цистатину С і β 2-мікроглобуліну, що тісно корелюють із порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну, зниженням функції нирок та посиленням гіпертрофії лівого шлуночка.

Комплексна оцінка біомаркерів дозволяє на ранніх етапах виявляти субклінічні органні ураження, стратифікувати ризику та індивідуалізувати підхід до ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією у контексті метаболічної коморбідності.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J Clin Lipidol.* 2024 May-Jun;18(3):e320-e350. doi: 10.1016/j.jacl.2024.04.001.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health.* 2018 Jul;21(7):881-890. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019.
3. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertens.* 2019;23(3):183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
4. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Miznarodnij endokrinologichnij zurnal.* 2024;20(1):58-67. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
6. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J.* 2023 Jun 20;44(23):2066-2077. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395.
7. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care.* 2022 Jun;49(2):275-286. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.004.
8. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, et al. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines.* 2021 Nov 25;9(12):1757. doi: 10.3390/biomedicines9121757.
9. Dejenie TA, Abebe EC, Mengstie MA, et al. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 4;14:1124367. doi: 10.3389/fendo.2023.1124367.
10. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci.* 2017 Jun;13(4):897-913. doi: 10.5114/aoms.2016.58664.
11. Polat U, Aydinlar A, Caliskan S, Boyuk F, Unal O. The correlation between cardiac enzymes and cardiotrophin-1 levels in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Sci.* 2021 Jun 17;34(5 Suppl 1):12-21. doi: 10.36660/ijcs.20200102.
12. Shi F, Sun L, Kaptoge S. Association of beta-2-microglobulin and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021 Mar;320:70-78. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.018.
13. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 21;24(13):10470. doi: 10.3390/ijms241310470.
14. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jun 16;11:354. doi: 10.3389/fendo.2020.00354.
15. Chi K, Liu J, Li X, et al. Biomarkers of heart failure: advanced

es in omics studies. *Mol Omics*. 2024 Mar 25;20(3):169–183. doi: 10.1039/d3mo00173c.

16. Han X, Zhang S, Chen Z, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:298–310. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.040.

17. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Mar;27(2):625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.

18. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820.

19. Ianoş RD, Cozma A, Lucaciu RL, et al. Role of Circulating Biomarkers in Diabetic Cardiomyopathy. *Biomedicines*. 2024 Sep 23;12(9):2153. doi: 10.3390/biomedicines12092153.

20. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Mykhalchyshyn GP. Relationships

between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus. *Miznarodnij endokrinologichnij žurnal*. 2025;20(8):639–642. doi: 10.22141/2224-0721.20.8.2024.1472.

Отримано/Received 28.03.2025

Рецензовано/Revised 21.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.05.2025 ■

Information about author

Inna P. Dunaieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com, ip.dunaieva@knu.edu.ua; phone: +380 (97) 254-02-13; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.P. Dunaieva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Predictors of biomarker changes in the pathogenesis of cardiometabolic phenotypes in combined arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity

Abstract. Background. Despite the accumulation of data on the diagnostic value of individual biomarkers, there is a lack of studies that integrate multivariate analysis of changes in their levels with clinical assessment of treatment in patients with combined hypertension, type 2 diabetes, and obesity. In particular, little is known about predictors of changes in these markers under the influence of combination pharmacotherapy and about their interaction with hemodynamic, metabolic, and renal parameters. The aim of the study was to assess the prognostic role of changes in the levels of biomarkers catestatin, cardiotrophin-1, β 2-microglobulin, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), leptin and insulin in the formation of a favorable cardiometabolic phenotype in patients with hypertension, type 2 diabetes and obesity, as well as to identify clinical and functional predictors of their dynamics against the background of targeted pharmacotherapy. **Materials and methods.** A total of 250 patients were included and classified into four clinical groups based on the combination of comorbidi-

ties. The study evaluated the levels of catestatin, cardiotrophin-1, β 2-microglobulin, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NT-proBNP, leptin, and insulin. **Results.** The analysis showed that changes in these biomarkers are closely related to structural and functional parameters of the heart and kidneys, carbohydrate and lipid metabolism, body mass index, glycemic control, and also depend on the treatment. Catestatin, cardiotrophin-1, cystatin C, NT-proBNP, β 2-microglobulin, and leptin demonstrated the highest predictive value. The results indicate they may serve as predictors of myocardial remodeling, diastolic dysfunction, renal impairment, hypertrophy, and dyslipidemia. **Conclusions.** The study emphasizes the feasibility of integrating biomarker monitoring into routine practice for risk stratification and personalization of therapeutic approach in patients with hypertension, especially in metabolic comorbidity.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes mellitus; obesity; biomarkers; catestatin; cardiotrophin-1; cystatin C; β 2-microglobulin; NT-proBNP; leptin; predictors; myocardial remodeling