УДК 616.056.52:616-036.22-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222892>

Єфіменко Т.І. , Місюра К.В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

До питання розвитку артеріальної гіпертензії в міських мешканців з ожирінням

For citation: *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2020;16(8):698-707. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222892

Резюме. **Актуальність** дослідження обумовлена необхідністю оптимізації профілактики розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) серед міського населення України, насамперед з ожирінням (Ож). **Мета:** деталізувати особливості розвитку АГ у міських мешканців з Ож, розробити метод прогнозування АГ на основі визначення особливостей взаємозв'язку параметрів, що характеризують основні ланки патогенезу обох патологій. **Матеріали та методи.** Обстежені 1094 мешканці м. Харкова, які не лікувалися в минулому з приводу Ож та АГ. Визначали індекс маси тіла, окружність талії, вимірювали артеріальний тиск. Методом біоімпедансного аналізу досліджували склад тіла пацієнтів, імуноферментним методом — рівні інсуліну, лептину, реніну, альдостерону та кластерину в сироватці крові. Особливості центральної гемодинаміки оцінювалися методом інтегральної реографії тіла: визначали ударний об'єм (мл), серцевий викид (л/хв), ударний індекс (мл/м²), серцевий індекс (л/хв • м²). **Результати.** Міські мешканці середнього віку з ожирінням потребують інтенсифікації профілактичної роботи щодо розвитку АГ. У чоловіків її треба розпочинати навіть у віці до 40 років. Розвиток поєднаної патології (АГ та Ож) в осіб середнього віку обумовлений наявністю інсулінорезистентності, що супроводжується змінами циркулюючих рівнів інсуліну, лептину, альдостерону, змінами ударного індексу та загального периферичного опору судин, виникненням системного низькоінтенсивного запалення в організмі. До факторів, які насамперед обумовлюють розвиток та прогресування Ож у даній категорії населення, слід віднести появу інсулінорезистентності. Визначення за допомогою методу інтегральної реографії тіла змін ударного індексу — інформативний маркер розвитку та прогресування АГ. Наявність поєднаної патології (АГ з Ож) характеризується змінами рівнів лептину та кластерину порівняно з пацієнтами з Ож без АГ, що також треба враховувати при розробці терапевтичних підходів. **Висновки.** Визначені під час роботи підходи до прогностичної класифікації, створеної за допомогою дискримінантного аналізу, міських мешканців середнього віку — представників української популяції можуть стати основою для оптимізації алгоритмів формування серед них груп ризику щодо розвитку Ож та АГ.

Ключові слова: ожиріння; артеріальна гіпертензія; дискримінантний аналіз; прогнозування; профілактика

Вступ

Проблема розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із надлишком маси тіла є однією з найважливіших для сучасної медицини України. Її значущість пояснюється як значною поширеністю обох цих патологій, так і значним ризиком виникнення серцево-судинних катастроф у пацієнтів із надлишком маси тіла за наявності супутньої гіпертонічної хвороби [1, 2].

Тому проблема ранньої профілактики і лікування АГ в осіб з ожирінням (Ож) є пріоритетною для вітчизняної медичної науки.

На сьогодні накопичено багато інформації щодо особливостей патогенезу АГ за наявності Ож. Так, доведено, що розвиток АГ у пацієнтів із надлишковим накопиченням жирової тканини обумовлюється збільшенням гідратації організму, особливостями функцій

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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: Місюра Катерина Василівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, учений секретар, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: nauka@ipep.com.ua; конт. тел.: +38 (057) 700-40-15.

For correspondence: Misyura Ekaterina Vasilyevna, MD, senior researcher, scientific Secretary of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; contact phone: +38 (057) 700-40-15.

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

нування ренін-альдостеронової гормональної та симпатичної нервової системи на тлі гіперінсулінемії та гіперлептинемії, які притаманні для більшості пацієнтів з Ож [3–8] і проявляються насамперед у змінах таких гемодинамічних параметрів, як серцевий викид (СВ) та ударний об'єм (УО) [9]. Також вважається, що одним із важливих складових патогенезу Ож та АГ є розвиток системного низькоінтенсивного запалення в організмі [10–12], одним із маркерів якого є кластерин [13].

Але повністю невизначеним залишається питання щодо особливостей патогенезу, внеску кожного з вищенаведених факторів у розвиток Ож, АГ та їх поєднання в одного пацієнта. З огляду на те, що формування, перебіг й Ож, і АГ визначаються безліччю гормонально-метаболічних параметрів і механізми взаємовпливу цих параметрів залежать від багатьох чинників, завдання виділення і визначення взаємозв'язку цих параметрів для даних захворювань досить складне. Уточнення даного питання дало б змогу оптимізувати алгоритм існуючих заходів, спрямованих на профілактику цих двох хронічних неінфекційних патологій у населення України.

Вирішення даного питання можливе на сучасному розвитку науки шляхом використання методів математичної статистики, які дозволяють деталізувати різноманітні приховані зв'язки клініко-лабораторних параметрів між собою.

Одним із таких методів є дискримінантний аналіз (Discriminant Analysis) — розділ обчислювальної математики, що являє собою набір методів статистичного аналізу для вирішення задач розпізнавання образів, що використовується для прийняття рішення відносно того, які змінні поділяють (тобто «дискримінують») набори даних (так звані групи). Даний метод дозволяє оцінювати відмінності між двома і більше групами об'єктів за декількома змінними одночасно. Він реалізує дві тісно пов'язані між собою статистичні процедури: 1) інтерпретацію міжгрупових відмінностей (коли потрібно відповісти на питання, наскільки добре той чи інший набір змінних, який використовується, у змозі сформувати розділову поверхню для об'єктів навчальної вибірки і які з цих змінних найбільш інформативні); 2) класифікацію, тобто передбачення значення групуючого фактора для екзаменованих груп спостережень. Наприклад, у медицині його використовують для реєстрації різних змінних, пов'язаних зі станом хворого, щоб з'ясувати, які змінні краще показують, що пацієнт вірогідно має ту чи іншу патологію або вірогідно видужав повністю, частково або зовсім не видужав тощо [14].

З огляду на все вищезазначене в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» було проведено комплексне обстеження дорослих мешканців з ожирінням, метою якого була деталізація особливостей розвитку артеріальної гіпертензії в міських мешканців з ожирінням та розробка методу прогнозування артеріальної гіпертензії для цієї категорії населення на основі визначення особливостей взаємозв'язку параметрів, що характеризують основні ланки патогенезу обох патологій.

Матеріали та методи

До першого етапу дослідження були залучені 1094 мешканці м. Харкова віком 18–69 років (ч/ж = 243/851), які не лікувалися в минулому з приводу Ож та АГ. Завданням цього етапу було визначення частоти АГ залежно від маси тіла та віку обстежених.

До наступного етапу роботи — 273 особи (ч/ж = 56/217) середнього віку ($56,41 \pm 6,93$ року). З них за показником ІМТ, рівнями систолічного та діастолічного АТ (САТ та ДАТ) було сформовано 4 групи обстежених:

- 1) 1-ша група — пацієнти з відсутністю Ож та нормальним АТ ($n = 46$ осіб; ч/ж = 13/33);
- 2) 2-га група — пацієнти без Ож, але з наявністю АГ 1–2-го ст. ($n = 34$ особи; ч/ж = 12/22);
- 3) 3-тя група — пацієнти з Ож I–II ст. та нормальним АТ ($n = 110$ осіб; ч/ж = 19/91);
- 4) 4-та група — пацієнти з Ож I–II ст. та з АГ 1–2-го ст. ($n = 83$ особи; ч/ж = 12/71).

Істотних відмінностей за віком між групами не було.

У всіх обстежених вимірювалася маса тіла, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), ІМТ та співвідношення ОТ/ОС, проводилося вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску напівавтоматичним тонометром фірми Microlife (Швейцарія) на обох руках; методом біоімпедансного аналізу визначалися особливості складу тіла пацієнтів та його рідинних секторів.

Для діагностики Ож застосовували класифікаційні критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (1997): 1) із встановленням ІМТ від 19 до $24,99 \text{ кг/м}^2$ — нормальна вага тіла; 2) ІМТ від 30 до $39,99 \text{ кг/м}^2$ — ОЖ I–II ст. АГ діагностували при рівні САТ $\geq 140 \text{ мм рт.ст.}$ та/або ДАТ $\geq 90 \text{ мм рт.ст.}$ (ВООЗ, 2020). У подальшому при статистичній обробці результатів обстеження брали до уваги рівень АТ на лівій руці.

Також оцінювався рівень пульсового і середнього АТ. Пульсовий АТ визначався за різницею (САТ — ДАТ), мм рт.ст.

Середній АТ вираховувався за формулою:

$$\text{Середній АТ} = \text{ДАТ (мм рт.ст.)} + ((\text{САТ (мм рт.ст.)} - \text{ДАТ (мм рт.ст.)}) \cdot \frac{1}{3})$$

Особливості центральної гемодинаміки оцінювалися методом ІРГТ за допомогою комп'ютерного реаналізатора «Діамант-Р» ЗАТ «ДІАМАНТ» за методикою М.І. Тіщенко з урахуванням рекомендацій І.С. Колесникова і співавт. Оцінювали такі інтегральні показники, як УО (мл) (кількість крові, що викидається при кожному скороченні серця), СВ (л/хв) (кількість крові, що викидають шлуночки серця за одну хвилину), ударний індекс (УІ) (мл/м^2) (відношення УО до площі поверхні тіла), серцевий індекс (СІ) ($\text{л/хв} \cdot \text{м}^2$) — відношення СВ до площі поверхні тіла, загальний периферичний опір судин (ЗПОС) ($\text{мм рт.ст.} \cdot \text{л/хв}$), який вираховувався як відношення середнього АТ до СВ.

Для визначення складу тіла та його рідинних секторів використовувався програмно-апаратний комплекс «Діамант — АІСТ-ІРГТ» ЗАТ «ДІАМАНТ». Під час дослідження проведено оцінку таких параметрів:

Рисунок 1. Частота АГ залежно від віку міських мешканців

загальна вода (ЗВ) (л); загальна рідина (ЗР) (л); позаклітинна рідина (л); внутрішньоклітинна рідина (л); інтерстиціальна рідина (л); об'єм циркулюючої крові (ОЦК); жирова маса (ЖМ), відносна жирова маса (% ЖМ, %), активна клітинна маса (АКМ), відношення АКМ/ЖМ.

Досліджено у всіх учасників обстеження також індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР), що розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5.$$

Визначення рівнів інсуліну, реніну та альдостерону в сироватці крові проводилося згідно з договором про науково-практичне співробітництво між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та ТОВ «Медичний центр «Логус» імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем ELISA KIT виробництва фірми Monobind (США) та лептину — із застосуванням реактивів на апараті ImmunoCHEM 2000.

Визначення рівнів кластерину в сироватці крові хворих проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України з використанням комерційних тест-систем Human Clusterin ELISA (BioVendor, Чеська Республіка).

Рисунок 2. Частота АГ залежно від віку та статі міських мешканців

Робота виконувалася в рамках НДР 0119U102445 «Розробити патогенетично обґрунтовані диференційовані алгоритми діагностики та лікування новоутворень щитоподібної та надниркових залоз».

Дослідження схвалено до виконання комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 8 від 5.02.2020 р.).

Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також медіани (Median). Для виявлення статистичних залежностей і закономірностей був застосований дискримінантний аналіз. Усі види аналізу були реалізовані в статистичному пакеті Statistica StatSoft 10.

Результати

Під час проведення першого етапу дослідження визначено, що найбільша частота АГ у обстежених із різною масою тіла реєструвалася у віковому періоді 40–59 років (у населення середнього віку) (рис. 1).

Така тенденція відмічалася і в чоловіків, і в жінок — мешканок м. Харкова (рис. 2). Але звертав на себе увагу той факт, що в чоловіків віком 40–69 років частота АГ постійно з віком мала тенденцію до зниження, тоді як у жінок найбільша частота цього патологічного стану реєструвалася в період 50–59 років, при цьому у віці 40–49 років вона була суттєво нижчою, ніж у чоловіків, але у віці 60–69 років зростала порівняно з особами чоловічої статі.

При проведенні роботи також показано, що частота виникнення АГ у міських мешканців з Ож була вищою в 6,3 раза порівняно з особами з надлишковою масою тіла та в 39,5 раза — з особами з нормальною масою тіла (рис. 3).

Таким чином, зрозуміло, що найбільшої уваги в плані проведення профілактичних заходів щодо розвитку АГ серед усього міського дорослого населення потребують пацієнти середнього віку з Ож.

Тому до наступного етапу роботи було відібрано саме осіб цієї вікової категорії. За наявності АГ та за показником ІМТ їх було розподілено, як вже зазначалось, на чотири групи. Кожен з учасників дослідження, незалежно від групи, був комплексно обстежений. Результати обстеження наведено в табл. 1.

Рисунок 3. Частота АГ у дорослих міських мешканців із різною масою тіла

Таблиця 1. Результати комплексного обстеження міських мешканців середнього віку, Mean(SD), Median

Показник	Група, кількість обстежених			
	Контрольна, n = 46	АГ без Ож, n = 34	Ож без АГ, n = 110	Ож з АГ, n = 83
САТ, мм рт.ст.	119,07 (0,93)	148,76 (1,25)	121,03 (0,93)	151,36 (1,27)
	120,00	150,00	120,00	150,00
ДАТ, мм рт.ст.	71,80 (0,80)	82,67 (1,30)	74,50 (1,04)	85,63 (1,15)
	70,00	80,00	70,00	85,00
Ппульсовий АТ, мм рт.ст.	47,27 (0,82)	66,09 (1,48)	46,53 (0,95)	65,73 (1,32)
	50,00	65,00	45,00	65,00
Середній АТ, мм рт.ст.	87,55 (0,75)	104,70 (1,08)	90,01 (0,90)	107,54 (1,02)
	88,33	103,33	90,00	106,67
ЖМ, кг	18,74 (6,3)	20,32 (5,04)	38,67 (11,24)	41,79 (14,64)
	20,56	19,35	36,68	39,78
% ЖМ, %	25,33 (7,56)	27,12 (5,08)	37,58 (5,28)	38,13 (5,93)
	27,00	26,00	37,00	39,00
АКМ, кг	34,77 (6,82)	35,16 (6,41)	40,86 (6,46)	42,42 (7,29)
	33,33	32,40	39,45	41,34
АКМ/ЖМ	1,98 (0,72)	1,81 (0,55)	1,11 (0,26)	1,09 (0,31)
	1,75	1,77	1,07	1,03
ЗВ, л	40,12 (8,11)	40,11 (7,33)	46,03 (7,19)	47,96 (7,99)
	38,71	37,64	44,69	46,38
ЗВ, %	54,20 (4,5)	53,33 (3,76)	45,66 (3,82)	45,27 (4,36)
	53,76	53,85	45,77	44,78
ЗР, л	33,34 (5,85)	33,34 (5,49)	37,91 (4,83)	39,52 (6,12)
	32,95	32,44	37,68	38,63
ЗР, %	45,21 (3,33)	44,43 (2,72)	37,80 (3,54)	37,35 (3,42)
	45,45	44,59	37,98	37,46
Позаклітинна рідина, л	11,76 (2,5)	11,60 (2,08)	12,89 (2,07)	13,52 (2,44)
	11,34	11,06	12,91	13,29
Внутрішньоклітинна рідина, л	21,57 (3,63)	21,74 (3,60)	25,01 (3,07)	26,00 (4,26)
	21,21	20,53	25,06	25,47
Інтерстиціальна рідина, л	8,87 (1,87)	8,75 (1,56)	9,73 (1,55)	10,21 (1,85)
	8,60	8,34	9,73	10,02
ОЦК, л	4,65 (1,11)	4,60 (0,97)	5,04 (0,91)	5,27 (1,05)
	4,43	4,26	5,04	5,13
УО, мл	72,83 (1,58)	79,23 (1,56)	87,19 (1,98)	93,46 (1,85)
	72,81	79,00	86,56	90,56
СВ, л/хв	5,15 (0,09)	5,99 (0,12)	6,27 (0,14)	6,97 (0,12)
	4,99	6,00	6,10	6,94
УІ, мл/м ²	50,06 (1,06)	46,92 (0,91)	38,81 (0,99)	37,45 (0,87)
	48,90	46,00	39,60	38,20
СІ, л/(хв • м ²)	3,56 (0,77)	3,56 (0,69)	2,79 (0,74)	2,80 (0,60)
	3,49	3,39	2,73	2,81
ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв	15,02 (0,39)	17,71 (0,16)	16,49 (0,12)	18,40 (0,16)
	14,53	17,78	16,09	17,84
Інсулін крові, мкОД/мл	12,29 (2,74)	12,02 (3,00)	19,39 (1,90)	27,17 (2,51)
	12,25	11,81	18,99	19,40
Індекс НОМА	2,54 (0,58)	2,45 (0,57)	4,75 (1,25)	6,75 (1,65)
	2,49	2,39	4,54	4,59
Кластерин крові, нг/мл	110,12 (5,71)	115,26 (6,46)	124,91 (14,20)	134,74 (18,10)
	110,09	116,37	124,80	133,97
Ренін крові, пг/мл	16,00 (0,49)	21,27 (0,83)	33,09 (1,15)	37,64 (1,27)
	16,25	20,94	32,82	36,34
Альдостерон крові, пг/мл	103,57 (1,01)	120,65 (1,39)	145,47 (3,50)	161,97 (4,25)
	101,88	121,88	152,11	168,46

Таблиця 2. Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції

Незалежні змінні	Лямбда Уїлкса	Частна лямбда	F-виключення	Статистичний показник, р	Толерантність	R2
САТ, мм рт.ст.	0,188	0,422	115,410	0,000	0,880	0,120
ВЖМ, %	0,096	0,822	18,207	0,000	0,660	0,340
НОМА-ІR	0,088	0,901	9,283	0,000	0,109	0,891
Ренін крові, пг/мл	0,092	0,858	13,985	0,000	0,973	0,027
Альдостерон крові, пг/мл	0,085	0,937	5,699	0,001	0,952	0,048
Лептин крові, нг/мл	0,082	0,967	2,900	0,036	0,886	0,114
Інсулін крові, мкОД/мл	0,083	0,954	4,044	0,008	0,108	0,892
ОЦК, л	0,087	0,912	8,102	0,000	0,615	0,385
УІ, мл/м²	0,085	0,929	6,484	0,000	0,464	0,536
ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв	0,084	0,946	4,820	0,003	0,518	0,482
Кластерин крові, нг/мл	0,081	0,982	2,562	0,042	0,893	0,107

Отримані при комплексному обстеженні мешканців м. Харкова дані було використано для деталізації особливостей розвитку АГ та Ож, а також їх поєднання в даній категорії населення. Для цього було застосовано метод дискримінантного аналізу.

При побудові математичної моделі дискримінантного аналізу першим етапом було визначення незалежних змінних (параметри, які мають найбільш значущі характеристики щодо дискримінантних функцій). При формуванні математичної моделі дискримінантного аналізу використовувався метод покроковий із поступовим включенням змінних, що мають найбільше значення статистики $F > 1,0$ і рівень толерантності 0,01.

Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції оцінювався за такими критеріями, як лямбда Уїлкса, частинна лямбда, тестом F-включення, рівнем значущості р. Значення толерантності незалежної змінної обчислювалося як $1 - R^2$, де R — значення множинної кореляції з усіма іншими змінними, які були включені в модель (табл. 2).

Усі незалежні змінні, які були відібрані для подальшої побудови дискримінантних функцій, високозначимі: загальна статистика лямбда Уїлкса = 0,079; $F(33,84) = 30,84$; $p\text{-level} < 0,00001$.

Під час подальшого аналізу було побудовано три незалежні (ортогональні) дискримінантні функції, які мали достатню розділову здатність щодо сформованих чотирьох груп (показники статистики Уїлкса, хі-квадрата значимі при рівні $p\text{-value} < 0,00001$).

Дискримінантні функції було наведено через стандартизовані коефіцієнти β_i , які дозволяють ранжувати фактори за силою їх впливу. Вважалось, що значніше впливав той фактор, якому відповідає більший за модулем коефіцієнт β_i .

Задачею наступного етапу статистичної обробки отриманих даних було визначення стандартизованих коефіцієнтів β_i за кожним із відібраних параметрів відносно дискримінантної функції, яка характеризує дискримінацію (розділення) пацієнтів за фактом наявності чи відсутності Ож та/або АГ, а також поєднаної патології АГ та Ож. Проведення цього етапу — основа оцінки впливу кожного з відібраних клініко-діагностичних параметрів на їх формування.

Для цього було визначено модулі стандартизованих коефіцієнтів β_i незалежних змінних — НОМА-ІR, ВЖМ, рівня циркулюючого реніну, циркулюючого альдостерону, циркулюючого лептину, інсуліну крові, САТ, ОЦК, УІ, ЗПОС дискримінантної функції, що розділяє пацієнтів з Ож без АГ та осіб контрольної групи (рис. 4).

Як видно з рис. 4, вплив на значення даної дискримінантної функції мали десять незалежних змінних. Найбільший — НОМА, ВЖМ, інсулін крові, лептин крові, УІ. Отриманий результат дає змогу стверджувати, що саме зміни цих параметрів відрізняють між собою здорових осіб та пацієнтів з Ож, що цілком збігається із загальноприйнятими поглядами в сучасній медичній науці.

Рисунок 4. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з ожирінням без артеріальної гіпертензії та групи здорових осіб

Щодо дискримінантної функції, що розділяє пацієнтів із АГ без Ож та осіб контрольної групи, то, за результатами даної роботи, зрозуміло, що вплив на її значення мали п'ять незалежних змінних — САТ, УІ, рівень альдостерону крові, реніну крові, ЗПОС (рис. 5). Тобто отримані результати підтвердили важливу роль одночасного поєднаного внеску в розвиток цієї патології змін функціонування серця, зрушень у гормональній ренін-альдостероновій системі та зростання периферичного судинного опору.

Щодо дискримінантної функції, яка розділяє пацієнтів із поєднаною патологією АГ та Ож й осіб контрольної групи, то зареєстрований вплив на її значення одинадцять незалежних змінних (рис. 6). Найбільший — у НОМА-ІР, рівня інсуліну крові, лептину крові, реніну крові, САТ. Отримані результати вказують, що розвиток поєднаної патології (АГ з Ож) в осіб середнього віку обумовлюється цілим кластером змін, серед яких одна з найважливіших — розвиток інсуліно-резистентності на тлі накопичення жирової тканини, яке супроводжується змінами циркулюючих рівнів інсуліну, лептину, альдостерону, змінами УІ та загального периферичного опору судин, виникненням системного низькоінтенсивного запалення в організмі.

Важливим результатом проведеного статистичного аналізу стало і визначення незалежних змінних, які впливають на розподілення пацієнтів з АГ відносно

Рисунок 5. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ожиріння та групи здорових осіб

наявності чи відсутності Ож (рис. 7). Було визначено, що найбільше впливають на значення дискримінантної функції НОМА-ІР, рівень інсуліну крові, менше — ОЦК, УІ, ВЖМ, ОЦК, вміст реніну, альдостерону та кластерину в циркулюючій крові. Тобто можливо стверджувати, що пацієнти з АГ з Ож відрізняються від осіб з АГ з ІМТ, меншим за 30 кг/м², за рівнем волеї, вираженістю змін гемодинаміки, обумовленими функціонуванням серця; ступенем загального периферичного судинного опору судин та зрушень у ренін-альдостероновій системі; вираженістю системного низькоінтенсивного запалення. Також отримані дані вказують на значні відмінності щодо рівня інсуліноре-

Рисунок 6. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією та групи здорових осіб

Рисунок 7. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ожиріння та групи осіб з ожирінням та артеріальною гіпертензією

Рисунок 8. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі груп осіб з ожирінням з артеріальною гіпертензією та пацієнтів з ожирінням без артеріальної гіпертензії

зистентності та інсулінемії на тлі зростання відносної жирової маси в пацієнтів з Ож та АГ, що повністю узгоджується із загальноприйнятими науковими поглядами на патогенез такої патології, як поєднана АГ з Ож.

Під час проведеного аналізу також визначено, що найбільше впливають на значення дискримінантної функції, що розділяє групи Ож з АГ та Ож без АГ, окрім САТ (що є передбаченим), рівень лептину в сироватці крові та ступінь розвитку хронічного неспецифічного запалення. Саме вони є тими факторами, що суттєво відрізняють пацієнтів з Ож, які мають АГ, від осіб з Ож із нормальним артеріальним тиском (рис. 8). Важливо, що ці фактори є такими ж значущими щодо розподілення осіб з Ож залежно від наявності чи відсутності АГ, як й особливості ЗПОС та балансу в ренін-альдостероновій системі.

Завданням наступного етапу дослідження стала розробка підходів до прогнозування розвитку Ож, АГ та супутньої патології АГ + ОЖ у міських мешканців середнього віку — представників української популяції за допомогою дискримінантного аналізу, одним із завдань якого, як вже зазначалось, є процедура,

пов'язана з методами класифікації спостережень за групами. У даному випадку це групи пацієнтів без Ож з АГ, Ож без АГ, Ож з АГ та здорових осіб.

Як відомо, основною метою дискримінантного аналізу є побудова функцій класифікації:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots,$$

де $x_1, x_2, x_3, \dots$ — незалежні змінні, які досліджуються; $b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$ — коефіцієнти функцій класифікації.

Незалежні змінні ($x_1, x_2, x_3, \dots$) були визначені на першому етапі: НОМА-ІR, ВЖМ, рівень циркулюючого реніну, циркулюючого альдостерону, циркулюючого лептину, інсуліну крові, САТ, ОЦК, УІ, ЗПОС.

На наступному етапі аналізу були побудовані чотири (для кожної з груп) функції класифікації. Коефіцієнти для функцій класифікацій ($b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$) наведені в табл. 1.

На основі визначених незалежних змінних та коефіцієнтів функцій класифікацій були побудовані функції класифікації:

$$Z_1 = -269,100 + 0,911 \times x_1 - 0,244 \times x_2 + 2,110 \times x_3 + 0,361 \times x_4 + 0,096 \times x_5 + 0,309 \times x_6 + 0,103 \times x_7 + 2,458 \times x_8 + 14,801 \times x_9 + 3,119 \times x_{10} + 1,841 \times x_{11}, \quad (1)$$

$$Z_2 = -224,645 + 0,643 \times x_1 - 0,070 \times x_2 + 1,391 \times x_3 + 0,337 \times x_4 + 0,063 \times x_5 + 0,285 \times x_6 + 0,092 \times x_7 + 2,454 \times x_8 + 14,786 \times x_9 + 3,161 \times x_{10} + 1,824 \times x_{11}, \quad (2)$$

$$Z_3 = -217,314 + 0,917 \times x_1 + 0,423 \times x_2 - 1,750 \times x_3 + 0,309 \times x_4 - 0,006 \times x_5 + 0,156 \times x_6 + 0,068 \times x_7 + 2,070 \times x_8 + 13,157 \times x_9 + 2,887 \times x_{10} + 1,696 \times x_{11}, \quad (3)$$

$$Z_4 = -177,009 + 0,668 \times x_1 + 0,420 \times x_2 - 1,656 \times x_3 + 0,316 \times x_4 + 0,096 \times x_5 + 0,127 \times x_6 + 0,060 \times x_7 + 2,027 \times x_8 + 13,087 \times x_9 + 2,818 \times x_{10} + 1,642 \times x_{11}, \quad (4)$$

де Z_1 — функція класифікації для групи пацієнтів з Ож з АГ; Z_2 — функція класифікації для групи пацієнтів з

Таблиця 3. Характеристика коефіцієнтів функцій класифікацій

Незалежна змінна	Група спостереження			
	Ож з АГ	Ож без АГ	АГ без Ож	Контрольна
САТ, мм рт.ст.	0,911	0,643	0,917	0,668
ВЖМ, %	-0,244	-0,070	0,423	0,420
НОМА-IR	2,110	1,391	-1,750	-1,656
Ренін крові, пг/мл	0,361	0,337	0,309	0,316
Альдостерон крові, пг/мл	0,096	0,063	0,030	-0,006
Лептин крові, нг/мл	0,309	0,285	0,156	0,127
Інсулін крові, мкОД/мл	0,103	0,092	0,068	0,060
ОЦК, л	2,458	2,454	2,070	2,027
УІ, мл/м ²	14,801	14,786	13,157	13,087
ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв	3,119	3,161	2,887	2,818
Кластерин крові, нг/мл	1,841	1,824	1,696	1,642
Константа	-269,100	-224,645	-217,314	-177,009

Ож без АГ; Z_3 — функція класифікації для групи пацієнтів із АГ без Ож; Z_4 — функція класифікації для групи здорових осіб; x_1 — САТ, мм рт.ст.; x_2 — інсулін крові, мкОД/мл; x_3 — НОМА-ІR; x_4 — кластерин крові, нг/мл; x_5 — лептин крові, нг/мл; x_6 — ренін крові, пг/мл; x_7 — альдостерон крові, пг/мл; x_8 — ВЖМ, %; x_9 — ОЦК, л; x_{10} — ЗПОС, мм рт.ст. • л/хв; x_{11} — УІ, мл/м².

Функції класифікації обчислюють за чотирма формулами (1–4). Отримані значення класифікаційних функцій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 порівнюють. Функція з максимальним значенням буде визначати приналежність пацієнта до групи.

Загальна оцінка інформативності та статистичної значущості побудованої моделі щодо приналежності пацієнтів до визначених груп подана в табл. 4. Як видно з наведених даних, побудована модель дискримінантного аналізу є значущою.

З метою порівняльного аналізу чутливості, специфічності та точності побудованої математичної моделі були проаналізовані дані всіх учасників дослідження. Результати класифікації наведені в табл. 5.

З табл. 5 видно, що побудована модель має достатньо високу чутливість, специфічність і точність при класифікації для всіх чотирьох груп.

Обговорення

Таким чином, при проведенні даної роботи доведено, що міські мешканці середнього віку з Ож — категорія пацієнтів, яка потребує інтенсифікації профілактичної роботи щодо розвитку АГ. При її проведенні слід приймати до уваги, що на розвиток АГ в осіб з Ож впливають такі фактори, як ступінь чутливості периферичних тканин до інсуліну та накопичення жирової тканини відносно загальної маси тіла, зміни в гормональних ренін-альдостероновій та інсулін-лептиновій системах, збільшення волемії та периферичного судинного опору, розвиток системного низькоінтенсивного запалення в організмі, зростання ударного об'єму. Отримані в даному дослідженні дані відносно внеску саме цих факторів у розвиток АГ в осіб з Ож повністю підтверджуються повідомленнями літератури [17, 18].

Але новітнім результатом роботи стало визначення відмінностей у значущості внеску в генез Ож, АГ та супутньої патології АГ + Ож усіх вищезазначених аспектів, які характерні для міських мешканців середнього віку — представників української популяції. Отримані результати дають змогу визначити основні напрямки оптимізації профілактичної роботи серед цієї категорії населення, яка проводиться сьогодні і в нашій державі.

При виконанні даної роботи доведено, що до факторів, які насамперед обумовлюють розвиток та прогресування Ож у даній категорії населення, слід віднести появу інсулінорезистентності, своєчасне виявлення і лікування якої повинно стати основним завданням профілактичних заходів.

Визначення за допомогою методу ІРГТ змін УІ може бути інформативним маркером розвитку та прогресування АГ в осіб як з АГ, так і без неї.

При визначенні лікувальної антигіпертензивної тактики у пацієнтів середнього віку слід пам'ятати, що розвиток артеріальної гіпертензії за наявності Ож у них додатково супроводжується інсулінорезистентністю, змінами рівнів лептину та інсуліну, поглибленням патологічних зрушень у ренін-альдостероновій системі, розвитком хронічного неспецифічного запалення, гіперволемією, патологічними змінами периферичного судинного опору та роботи серця.

Наявність супутньої патології АГ + Ож характеризується змінами рівнів лептину та кластерину порівняно з пацієнтами з Ож без АГ, що також треба враховувати при розробці терапевтичних підходів.

Визначені під час роботи підходи до прогностичної класифікації міських мешканців середнього віку — представників української популяції з Ож, АГ, Ож та АГ можуть стати основою для оптимізації алгоритмів формування серед них груп ризику щодо розвитку Ож та АГ.

Висновки

1. Міські мешканці середнього віку з ожирінням — представники української популяції — категорія пацієнтів, яка потребує інтенсифікації профілактичної

Таблиця 4. Показники статистичної значущості моделі класифікації

Лямбда Уїлкса	Ксі-квадрат	Число ступенів свободи	Статистичний показник, р	Канонічна кореляція
0,0792	655,291	33	0,00001	0,89

Таблиця 5. Матриця класифікації

Групи, які сформовані під час обстеження	Групи, які передбачаються				Відсоток правильних передбачень
	Ож з АГ	Ож без АГ	АГ без Ож	Здорові особи	
Ож з АГ	80	2	1	0	96,39
Ож без АГ	0	108	0	2	98,18
АГ без Ож	0	0	27	1	96,43
Здорові особи	0	3	1	42	91,30
Загальна кількість осіб	80	113	29	45	96,25

роботи щодо розвитку артеріальної гіпертензії. У чоловіків її слід розпочинати у віці до 40 років.

2. Розвиток та перебіг поєднаної патології АГ + Ож в осіб середнього віку значною мірою обумовлюються наявністю та ступенем інсулінорезистентності, що супроводжується змінами циркулюючих рівнів інсуліну, лептину, альдостерону, ударного індексу та загального периферичного опору судин, виникненням системного низькоінтенсивного запалення в організмі.

3. Пацієнти з ожирінням та артеріальною гіпертензією відрізняються від осіб з артеріальною гіпертензією без ожиріння за рівнем волеїї, вираженістю змін гемодинаміки, обумовленими функціонуванням серця; різним загальним периферичним судинним опором та ступенем зрушень у ренін-альдостероновій системі, інтенсивністю системного низькоінтенсивного запалення.

4. Наявність артеріальної гіпертензії в осіб з ожирінням супроводжується змінами рівня лептину в сироватці крові та розвитком хронічного неспецифічного запалення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок кожного з авторів у написання статті: Єфіменко Т.І. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Місюра К.В. — концепція і дизайн дослідження; редагування статті; остаточне затвердження статті.

References

1. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020 Feb;9(1):80-93. doi:10.21037/gs.2019.12.03.
2. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med.* 2016 Oct;12(4):2395-2399. doi:10.3892/etm.2016.3667.
3. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2017 May;32(3):197-209. doi:10.1152/physiol.00037.2016.
4. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am.* 2017 Jan;101(1):129-137. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.009.
5. 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 Hypertension (Poland).* 2019;23(3):183-189. doi:10.5603/AH.a2019.0012.
6. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep.* 2017 Aug 24;19(10):98. doi:10.1007/s11886-017-0912-4.
7. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):898-918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
8. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients.* 2019 Jul 21;11(7):1667. doi:10.3390/nu11071667.
9. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des.* 2004;10(29):3621-3637. doi:10.2174/1381612043382855.
10. Kravchun NA, Polozova LG, Popova SS, Dorosh YeG. Hypercorticism and obesity. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2014;(58):81-84. doi:10.22141/2224-0721.2.58.2014.76478. (in Russian).
11. Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, et al. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 15;96(2):252-256. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.054.
12. Watanabe T, Yasunari K, Nakamura M, Maeda K. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006 May;20(5):336-340. doi:10.1038/sj.jhh.1001990.
13. Navarro-González JF, Mora C, Muros M, García J, Donate J, Cazaña V. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension. *J Hum Hypertens.* 2013 Feb;27(2):119-25. doi:10.1038/jhh.2011.118.
14. Misiura KV, Kravchun PP. Clusterin as an indicator of systemic inflammation in individuals with different body mass. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2017;(137):174-179. (in Ukrainian).
15. Murata C, Ramirez AB, Ramirez G, Cruz A, Morales JL, Lugo-Reyes SO. Discriminant analysis to predict the clinical diagnosis of primary immunodeficiencies: a preliminary report. *Rev Alerg Mex.* 2015 Apr-Jun;62(2):125-133. (in Spanish).
16. Germino FW. The management and treatment of hypertension. *Clin Cornerstone.* 2009;9 Suppl 3:S27-33. doi:10.1016/s1098-3597(09)60016-8.
17. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000 Jun;35(6):1270-1277. doi:10.1161/01.hyp.35.6.1270.
18. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Apr;19(2):81-87. doi:10.1097/MED.0b013e3283514e13.
19. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017 Jul 11;23(7):804-814. doi:10.1038/nm.4350.

Отримано/Received 28.09.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

Information about authors

Iefimenko Tetiana, Researcher at the Department of pharmacotherapy of endocrine diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8459-8745>.

Misiura Katerina, MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Secretary of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>.

T.I. Yefimenko, E.V. Misyura

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

To the question of the development of arterial hypertension in urban residents with obesity

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the need to optimize the prevention of arterial hypertension (AH) among the urban population of Ukraine, primarily those with obesity. The purpose was to detail the features of AH development in obese urban residents, and to develop a method for predicting AH in this category of the population. **Materials and methods.** A total of 1,094 residents of the city of Kharkiv who had not been treated for obesity and AH were examined. Body mass index, waist circumference, blood pressure were evaluated. Bioimpedance analysis was used to study body composition, immunoassay — serum levels of insulin, leptin, renin, aldosterone and clusterin. Features of central hemodynamics were assessed by the method of integral body rheography: stroke volume (ml), cardiac output (L/min), stroke volume index (ml/m²), cardiac index (L/min/m²) were determined. **Results.** It was found that middle-aged urban residents with obesity require intensification of preventive work in terms of AH development. In men, it should be started even before the age of 40. Development of concomitant pathology of AH and obesity in middle-aged people is due to the presence of insulin resistance, which is accompanied by changes in the circulating levels of insulin, leptin, aldosterone, in the stroke volume index and total peripheral vascular resistance, the occurrence of low-grade systemic

inflammation in the body. Patients with obesity and AH differ from those with AH without obesity in terms of the level of volemia, the severity of changes in hemodynamics caused by the functioning of the heart, total peripheral vascular resistance, the degree of changes in the renin-aldosterone system, and the intensity of low-grade systemic inflammation. The results of the work made it possible to assert that one of the factors that primarily determine the development and progression of obesity in this category of the population is insulin resistance. Integral body rheography, a method for detecting changes in the stroke volume index, is an informative marker for the development and progression of AH. The presence of concomitant pathology of AH and obesity is characterized by changes in the levels of leptin and clusterin compared to the patients with obesity without hypertension, which should also be taken into account when developing therapeutic approaches. **Conclusions.** The approaches to the prognostic classification (created using the discriminant analysis program) of middle-aged urban residents — representatives of the Ukrainian population, identified in the process of work, can become the basis for optimizing the algorithms for the formation of risk groups for the development of obesity and AH.

Keywords: obesity; arterial hypertension; discriminant analysis; prognosis; prevention

Ефименко Т.И., Мисюра Е.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

К вопросу развития артериальной гипертензии у городских жителей с ожирением

Резюме. Актуальность исследования обусловлена необходимостью оптимизации профилактики артериальной гипертензии (АГ) среди городского населения Украины, в первую очередь с ожирением (Ож). **Цель:** детализировать особенности развития АГ у городских жителей с Ож, разработать метод прогнозирования АГ на основании определения особенностей взаимодействия параметров, которые характеризуют основные звенья патогенеза обеих патологий. **Материалы и методы.** Обследованы 1094 жителя г. Харькова, которые не лечились в прошлом по поводу Ож и АГ. Определяли индекс массы тела, окружность талии, измеряли артериальное давление. Методом биоимпедансного анализа исследовали состав тела пациентов, иммуноферментным методом — уровни инсулина, лептина, ренина, альдостерона и кластерина в сыворотке крови. Особенности центральной гемодинамики оценивались методом интегральной реографии тела: определяли ударный объем (мл), сердечный выброс (л/мин), ударный индекс (мл/м²), сердечный индекс (л/мин • м²). **Результаты.** Городские жители среднего возраста с ожирением нуждаются в интенсификации профилактической работы в отношении АГ. У мужчин ее нужно начинать уже в возрасте до 40 лет. Развитие сочетанной патологии (АГ и Ож) у лиц среднего воз-

раста обусловлено наличием инсулинорезистентности, которая сопровождается изменениями циркулирующих уровней инсулина, лептина, альдостерона, изменениями ударного индекса и общего периферического сопротивления сосудов, возникновением системного низкоинтенсивного воспаления в организме. К факторам, которые в первую очередь обуславливают развитие и прогрессирование Ож у данной категории населения, следует отнести проявление инсулинорезистентности. Определение с помощью метода интегральной реографии тела изменений ударного индекса — информативный маркер развития и прогрессирования АГ. Наличие сочетанной патологии (АГ с Ож) характеризуется изменениями уровней лептина и кластерина по сравнению с пациентами с Ож без АГ, что также нужно учитывать при разработке терапевтических подходов. **Выводы.** Выявленные в процессе работы подходы к прогностической классификации, созданной с помощью дискриминантного анализа, городских жителей среднего возраста — представителей украинской популяции могут стать основой для оптимизации алгоритмов формирования средних групп риска развития Ож и АГ.

Ключевые слова: ожирение; артериальная гипертензия; дискриминантный анализ; прогнозирование; профилактика