

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ЄФІМЕНКО ТЕТЯНА ІГОРІВНА

УДК: 616.12-008.331.1:616-056.52:616-053.86

**РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНИХ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИХ
ПОРУШЕНЬ В РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У
ОСІБ СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ІЗ ОЖИРІННЯМ**

14.01.14 – ендокринологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Місюра Катерина Василівна**, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», учений секретар

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Горшунська Мар'яна Юріївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології

доктор медичних наук **Тихонова Тетяна Михайлівна**, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України, старший науковий співробітник, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету

Захист відбудеться «06» травня 2021р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

Автореферат розісланий «02» квітня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ж. А. Лещенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Натепер у світі з кожним роком стає все більш актуальною проблема катастрофічного зростання розповсюдженості надлишкової маси тіла та ожиріння (ОЖ). Останнє у сучасній світовій медичній науці розглядається як складний комплекс метаболічних порушень, що включає надлишковий обсяг жирової тканини з тенденцією до прогресування за відсутності специфічної терапії (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), 2020). Офіційна кількість пацієнтів – мешканців України із ОЖ становить понад півмільйона (Тронько М. Д. та співавт., 2014). У деяких категоріях населення нашої держави кількість їх значно більша (Перцева Т. О. та співавт., 2011; Паньків В. І., 2013; Кравчун Н. О. та співавт., 2014; Скрипник Н. В., 2015). Так, результати попереднього дослідження, проведеного ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», показало, що ОЖ діагностується у 33-50 % міських мешканців – представників української популяції середнього віку (45-59 років) (Кравчун Н. О., Місюра К. В. та співавт., 2015), що вказує на необхідність активізації профілактичної роботи саме серед цієї категорії населення. Важливою складовою проблеми ОЖ є розвиток коморбідних йому патологій, в першу чергу, з боку ендокринної та серцево-судинної систем. Найбільш частими захворюваннями серцево-судинної системи у осіб із ОЖ є артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність. Їх наявність не тільки погіршує якість життя хворого, але й веде до його ранньої інвалідизації та передчасної смерті (Камінський О. В., 2010; Хижняк О. О., 2010; Маньковський Б. М., 2011; Полтораки В. В., 2014; Караченцев Ю. І., Горшунська М. Ю., 2017; Урбанович А. М., 2017; Костицька І. О., 2018; ВООЗ, 2020). З огляду на це ВООЗ розробила свого часу «Глобальний план дій з профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними на 2013-2020 рр.», виконання якого повинно сприяти прогресу в досягненні глобальних цілей щодо неінфекційних захворювань, включаючи скорочення на 25 % передчасної смертності від неінфекційних захворювань і стабілізацію глобального числа випадків ОЖ (ВООЗ, 2011-2020). Одним із основних аспектів у цьому напрямку є проведення своєчасних ефективних профілактичних заходів щодо попередження коморбідних ОЖ патологій, в першу чергу, з боку серцево-судинної системи, які б ґрунтувалися на ранньому їх виявленні (ВООЗ, 2020). Для створення методології таких заходів необхідно мати чітку інформацію про частоту розвитку коморбідної патології серед представників різних категорій населення та про патогенетичні особливості її виникнення.

Слід наголосити, що у світі проведено низку досліджень відносно розповсюдженості та етіопатогенетичних особливостей як ОЖ, так і АГ у представників різних популяцій, в процесі яких переконливо доведено наявність відмінностей щодо цих аспектів проблеми в залежності від раси та популяційної приналежності обстежених (Nikitin Yu. P. et al., 2013; Hruby A. et al., 2015; Kezhen F. et al., 2017; Layanne Cristina de Carvalho Lavôr et al., 2020). Це підтверджує необхідність проведення аналогічних досліджень і серед представників української популяції.

Сьогодні не викликає сумніву, що основними патогенетичними ланками гемодинамічних порушень – основи АГ у осіб із ОЖ, незважаючи на їх популяційну приналежність, є: зміни гідратації організму (рідинних секторів тіла), пов'язані із надлишковим накопиченням жирової тканини та змінами складу тіла при ОЖ (Finucane M. M. et al., 2011; ВООЗ, 2016); дизрегуляція гормональної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (Schütten M. T. et al., 2017; Cabandugama P. K. et al., 2017; Shariq O. A., McKenzie T. J., 2020); розвиток хронічного запалення низької інтенсивності (Eriksson E. E. et al., 2001; Viridis A., Schiffrin E. L., 2003; Guzik T. J. et al., 2007; Барсуков А. В. та співавт., 2013; Ханмурзаєва Н. Б., Маммаєв С. Н., 2013; Коваль С. М. та співавт., 2020), гіперлептин- та гіперінсулінемії на тлі зниження чутливості периферичних тканини до інсуліну (Engeli S., Negrel R., Sharma A. M., 2000; Kim S. et al., 2002; Асташкін Є. І., 2002; Верткін А. Л. та співавт., 2009; Lastra-Lastra G. et al., 2009; Баженова Є. А. та співавт., 2013). Але на сьогодні не знайдено повідомлень про детальні дослідження характеру взаємозв'язку між цими ланками патогенезу АГ, що характерні для представників української популяції із ОЖ. Це не дає можливості визначити серед них детермінуючу, а значить – і створити в нашій державі необтяжливу але ефективну систему ранньої діагностики коморбідної ожирінню АГ.

Слід зазначити, що одним із дискутабельних питань медичної науки є визначення найбільш інформативного маркеру хронічного запалення низької інтенсивності – фактору, асоційованого з виникненням та прогресуванням інсулінорезистентності (ІР) у осіб із ОЖ (розвитком «нездорового ОЖ») (Sears B. et al., 2011; Ellulu M. S. et al., 2017; Castro A. M. et al., 2017), ураженням органів-мішеней при АГ (Tsioufis C. et al., 2005), атеросклерозом аорти і великих артерій (Watanabe T. et al., 2006), дисфункцією нирок (Pedrinelli R. et al., 2004), ризиком розвитку нефатальних і фатальних серцево-судинних ускладнень (Rutter M. K., et al., 2004, Garanty-Vogacka V. et al., 2005). Маркером хронічного запалення низької інтенсивності, який достатньо активно вивчається сьогодні у світі є глікопротеїн кластерин – один з основних білків плазми та сечі, що входить до складу ліпопротеїдів високої щільності й приймає участь у транспорті ліпідів, процесах апоптозу (Foster E. M. et al., 2019). Його розглядають у якості чутливого параметру щодо розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу й ОЖ (Daimon M., 2011; Kujiraoka T., 2013; Trougakos I. P., 2013; Кравчун П. П., 2017; Matukumalli S. R., 2017). Важливим є й те, що його секреція залежить від виразності ІР та пов'язана із біодоступністю лептину (Bajari T. M. et al., 2003), значно змінюється у осіб із ОЖ (Daimon M., 2011). Отримано переконливі дані, що рівень кластерину крові з високим ступенем вірогідності корелює із вмістом у циркуляції специфічного С-протеїну. Це вказує на високу інформативність зростання кластеринемії щодо розвитку хронічного неспецифічного запалення низької інтенсивності (Won J. C. et al., 2014). Необхідність підтвердження інформативності визначення кластерину в якості маркеру хронічного запалення низької інтенсивності при ОЖ із коморбідною йому АГ саме у представників

української популяції обумовило проведення дослідження в цьому напрямку в процесі даної роботи.

Вищезазначений спектр невирішених питань дав змогу сформулювати мету та завдання даного дисертаційного дослідження, результати якого повинні сприяти оптимізації існуючої натеper в Україні системи профілактики ОЖ та коморбідних йому хронічних неінфекційних серцево-судинних патологій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» згідно з планом комплексних наукових робіт. Вона є фрагментом науково-дослідних робіт «Визначення медико-соціальних аспектів розвитку ожиріння у дорослого населення як підґрунтя для оптимізації його профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0114U001203), «Дослідити роль адипокінів у розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки» (№ державної реєстрації 0116U007262) та теми «Удосконалити діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за урахуванням етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання» (№ державної реєстрації 0119U102446).

Мета і завдання дослідження. Мета – шляхом визначення основних детермінуючих патогенетичних ланок коморбідної ожирінню артеріальної гіпертензії у представників української популяції середнього віку удосконалити її ранню діагностику.

Для реалізації поставленої мети в ході роботи вирішувалися такі завдання:

1. Оцінити частоту артеріальної гіпертензії у міських мешканців – представників української популяції в залежності від їх віку, статі та маси тіла.
2. Вивчити особливості розподілу рідинних секторів організму, їх взаємозв'язок з показниками компонентного складу тіла у осіб середнього віку із ожирінням, як з артеріальною гіпертензією, так і без неї.
3. Оцінити гемодинамічні особливості представників української популяції середнього віку в залежності від їх маси тіла та артеріального тиску.
4. Деталізувати особливості функціонування ренін-альдостеронової системи, секреції лептину, інсуліну у осіб середнього віку із ожирінням з урахуванням виразності хронічного запалення низької інтенсивності, оціненої за рівнем кластерину крові.
5. Розробити метод прогнозування коморбідної артеріальної гіпертензії у осіб середнього віку з ожирінням на основі визначення особливостей взаємозв'язку параметрів, що характеризують провідні ланки патогенезу обох патологій.

Об'єкт дослідження – ожиріння та артеріальна гіпертензія у осіб середнього віку – представників української популяції.

Предмет дослідження – антропометричні та гемодинамічні показники, параметри складу тіла та його рідинних секторів, гормони ренін, альдостерон, інсулін, лептин, маркер хронічного запалення низької інтенсивності кластерин.

Методи дослідження: 1) загальноклінічні – фізикальне обстеження з вимірюванням антропометричних показників (зріст, маса тіла (МТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС)), визначення індексу маси тіла (ІМТ), систолічного

артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), середнього артеріального тиску (АТ), пульсового АТ; 2) біохімічні – для оцінки вуглеводного обміну – визначення концентрації глюкози плазми капілярної крові натще, індексу IP Homeostasis Model Assessment – insulin resistance (НОМА-IR); 3) імуноферментні – визначення рівнів гормонів інсуліну, лептину, альдостерону, реніну, маркеру хронічного запалення низької інтенсивності кластерину; 5) інструментальні – метод біоімпедансного аналізу (БІА) для оцінки складу тіла (жирової маси (ЖМ), відносної жирової маси (ВЖМ), безжирової маси (БЖМ), активної клітинної маси (АКМ) тіла) та рідинних секторів тіла (загальної та відносної загальної, позаклітинної, внутрішньоклітинної та інтерстиціальної рідини, загальної та відносної загальної води, об'єму циркулюючої крові); для визначення гемодинамічних характеристик – метод інтегральної реографії тіла (ІРГТ); 6) статистичні – методи описового та порівняльного статистичного аналізу, а також методи багатовимірною моделювання; статистичний аналіз включав перевірку характеру розподілу показників з використанням критерію Колмогорова-Смірнова – при нормальному розподілу показників виявлення зв'язків і перевірки гіпотез проводилося із використанням параметричних методів; при ненормальному – непараметричних методів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі досягнуто нове вирішення актуального питання ендокринології, яке полягає у поглибленні сучасного наукового уявлення щодо асоціативного патерну гормональних, гемодинамічних та запальних порушень в генезі АГ на тлі ОЖ у представників української популяції середнього віку для підвищення ефективності профілактики цієї сполученої патології у даної категорії населення.

Отримано пріоритетні дані відносно особливостей рідинних секторів тіла у осіб середнього віку із ОЖ та АГ: показано, що у цієї категорії населення існує комплексність прямих зв'язків між абсолютним накопиченням загальної води (ЗВ), загальної, внутрішньоклітинної, інтерстиціальної рідини та зростанням АКМ тіла, а також рівнями САТ та ДАТ, об'єму циркулюючої крові (ОЦК) в організмі, але вони є досить слабкими. Показано, що додаткове накопичення води та рідини в організмі не є домінуючим фактором щодо розвитку АГ у осіб середнього віку.

Визначено особливості гемодинаміки у представників української популяції середнього віку із різною МТ та АТ. Показано, що за наявності ОЖ у цієї категорії населення розвиваються значущі зміни таких параметрів, як ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), серцевий викид (СВ), серцевий індекс (СІ), які прогресують за приєднання АГ і свідчать про переднавантаження на серце із одночасним зниженням скоротливої його функції відносно площі тіла у осіб із ОЖ.

Зареєстровано, що зв'язки між рівнями ренін- і альдостеронемії та ступенем інсулін- та лептинемії, виразністю хронічного запалення низької інтенсивності, ступенем чутливості периферичних тканин до інсуліну у осіб середнього віку – представників української популяції – є високо вірогідними, прямими, помірної сили.

Показано, що поєднання ОЖ із АГ – фактор, який обумовлює додаткове зростання загального периферичного судинного опору (ЗПСО).

Отримано додаткові докази провідної ролі вісцерального ОЖ у розвитку АГ, але й визначено дані, які свідчать про можливий вплив гліцеофеморального жирового депо на розвиток діастолічної АГ.

Визначено, що рівень сироваткового кластерину можна вважати маркером ризику розвитку АГ у представників української популяції із ОЖ.

Встановлено, що детермінуючим фактором щодо розвитку АГ у представників української популяції середнього віку із ОЖ є виразність хронічного запалення низької інтенсивності на тлі однакового збільшення ІР, лептин- та ренінемії, ЗПСО – що відрізняє (згідно з проведеним дискримінантним аналізом) гормонально-гемодинамічний патерн пацієнтів із сполученою патологією ОЖ та АГ від нормотензивних осіб з ОЖ.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше на підставі обстеження мешканців м. Харкова середнього віку отримано дані, які вказують, що частота АГ у представників української популяції та її статеві особливості суттєво не відрізняються від аналогічних у населення інших європейських держав. Це треба враховувати при створенні вітчизняних програм профілактики ОЖ та коморбідних йому патологій.

Підтверджено доцільність своєчасного виявлення (шляхом оцінки рівня кластерину крові) хронічного запалення низької інтенсивності на тлі ІР і його лікування відносно завдань профілактичних заходів щодо АГ у осіб із ОЖ.

Доведено, що в разі неможливості оцінки рівнів ренінемії та альдостеронемії лабораторно, виправдано визначення методом ІРГТ таких гемодинамічних параметрів, як УІ та УО, із подальшим використанням рівнянь регресії, створених в процесі даної роботи.

Доведено інформативність використання методу ІРГТ при обстеженні населення середнього віку для виявлення груп ризику розвитку та прогресування АГ у осіб з ОЖ.

Визначений оптимальний підхід до комплексного обстеження осіб середнього віку щодо можливості раннього виявлення та прогнозування АГ при наявності ОЖ, а саме: сукупного визначення рівнів циркулюючого кластерину, реніну, альдостерону, лептину, інсуліну, НОМА-ІР, ВЖМ, САТ, ОЦК, УІ, ЗПСО.

За допомогою методів дискримінантного аналізу створено методи прогнозування розвитку АГ у населення середнього віку із ОЖ, які характеризуються достатньою чутливістю, специфічністю і точністю.

Результати дослідження впроваджені в практику і використовуються в клініці ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», КНП «Херсонська обласна клінічна лікарня» Херсонської обласної ради, Медичний центр «Доктор. Харків» м. Харків, КНП «Міська клінічна лікарня №2 ім. проф. О. О. Шалімова» Харківської міської ради, (одержано відповідні акти впровадження).

Теоретичні положення і практичні рекомендації використовуються в лекційному курсі, на семінарських та практичних заняттях із курсантами на кафедрі ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом разом з науковим керівником обрано напрямок та розроблено дизайн дослідження. Здобувачем вивчено стан проблеми на сучасному рівні шляхом аналізу вітчизняної та закордонної літератури; самостійно виконано увесь клінічний обсяг роботи, який включає відбір контингенту хворих та проведення їх детального клінічного та інструментального обстеження; особисто проаналізовано отримані результати, здійснено їх статистичну обробку. Дисертант самостійно сформулював висновки роботи та практичні рекомендації, впроваджував результати дослідження в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Наукові праці, опубліковані у співавторстві, дисертант самостійно підготував до друку, не запозичуючи ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях: «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (П'ятнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2016), «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (Харків, 2016), «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2018), «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті та Дев'ятнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2019; 2020), «American diabetes association» (80th scientific sessions) (USA, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 4 статті (4 у співавторстві) у фахових виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України), та включених до міжнародних наукометричних баз. Матеріали дисертації відображені у 6 тезах конференцій, матеріалах конгресів, наукових збірниках.

Структура та обсяг дисертації. Роботу викладено на 163 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, восьми розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, що містить 248 посилань та складає 25 сторінок. Дисертацію проілюстровано 11 таблицями і 26 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до мети і завдань роботи у два етапи проведено обстеження дорослих мешканців м. Харкова – відвідувачів поліклінічних установ, які не скаржилися на наявність ОЖ та АГ та не лікувалися в минулому з приводу цих захворювань. До першого етапу дослідження було залучено 1094 особи віком 18-69 років (чоловіків – 243, жінок – 851). Задачею цього етапу було визначення частоти АГ в залежності від МТ та віку обстежених. До наступного етапу роботи було залучено 273 особи (чоловіків – 56, жінок – 217) середнього віку ((56,41±6,93) років). З них за величиною ІМТ, рівнів САГ і ДАТ було сформовано чотири групи обстежених: 1) пацієнти з відсутністю ОЖ та АГ (46 осіб: чоловіки – 13, жінки – 33); 2) пацієнти без ОЖ, але з наявністю АГ 1-2 ступеня (34 особи: чоловіки – 12, жінки – 22); 3) нормотензивні пацієнти (без АГ) з ОЖ 1-2 ступеня (110 осіб: чоловіки – 19, жінки – 91); 4) пацієнти з ОЖ

1-2 ступеня та з АГ 1-2 ступеня (83 особи: чоловіки – 12, жінки – 71). Істотних відмінностей за віком між групами не було. Усі обстежені жінки знаходились у періоді постменопаузи, яка мала однакову тривалість. Усі обстежені, які сформували чотири дослідні групи, мали абдомінальне ОЖ, яке діагностувалось за критеріями робочої версії Міжнародної федерації діабету (2009). Перед проведенням дослідження всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у ньому. Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, дозволу комісії з медичної етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». У всіх обстежених вимірювалася маса тіла, ОТ, ОС, визначався ІМТ та співвідношення ОТ до ОС, проводилося вимірювання САТ і ДАТ напівавтоматичним тонометром фірми Microlife (Швейцарія) з манжетою відповідного розміру на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця; методом БІА визначались особливості складу тіла та його рідинних секторів. Для діагностики ОЖ застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997): 1) із встановленням ІМТ від 19 до 24,99 кг/м² – нМТ; 2) ІМТ від 30 кг/м² до 39,99 кг/м² – ОЖ 1-2 ступеня. Артеріальну гіпертензію діагностували за рівнем САТ \geq 140 мм рт. ст. та/або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. (ВООЗ, 2020). У подальшому при статистичній обробці результатів обстеження приймали 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 вираховували за формулою:

$$\text{Середній АТ} = \text{ДАТ} + (\text{САТ} - \text{ДАТ})$$

Особливості центральної гемодинаміки досліджені методом реографічного способу реєстрації змін артеріальної системи – ІРГТ за допомогою комп'ютерного реоаналізатора «Діамант-Р» ЗАТ «ДІАМАНТ» за методикою М. І. Тіщенко (1973), з урахуванням рекомендацій І. С. Колеснікова і співавторів (Колесніков І. С., Литкін М. І., Тіщенко М. І. та співавт., 1981). Оцінювали такі інтегральні показники, як: УО (мл) (кількість крові, яка викидається при кожному скороченні серця), СВ (мл) (кількість крові, що викидають шлуночки серця за одну хвилину), ударний індекс УІ (мл/м²) (відношення УО до площі поверхні тіла), СІ (л/хв/м²) – відношення СВ до площі поверхні тіла. Оцінювали ЗПСО, який вираховували за формулою:

$$\text{ЗПСО} = \text{середній АТ} / \text{СВ}$$

Для визначення складу тіла та його рідинних секторів використовувався програмно-апаратний комплекс «Діамант - АІСТ-ІРГТ» ЗАТ «ДІАМАНТ», згідно з інструкцією до експлуатації. В ході дослідження проведено оцінку наступних параметрів: 1) ЖМ (кг); 2) АКМ – складова БЖМ, яка на 80 % складається із м'язової тканини (кг); 3) загальна вода (ЗВ) (л); 4) ВЗВ –

(відношення ЗВ до маси тіла) (%); 5) загальна рідина (ЗР) (л); 6) ВЗР – (відношення ЗР до маси тіла) (%); 7) позаклітинна рідина (л); 8) внутрішньоклітинна рідина (л); 9) інтерстиціальна рідина (л); 10) ОЦК (л).

Досліджено у всіх учасників обстеження також НОМА-IR (умовних одиниць), який розраховували за формулою (Levy J. C., Matthews D. R., Hermans M. P., 1998):

$$\text{НОМА-IR} = G_0 \times \text{Ins}_0 / 22,5$$

де G_0 – рівень глюкози в крові натщесерце (ммоль/л);

Ins_0 – рівень інсуліну крові натщесерце (мкОД/мл).

Визначення рівнів інсуліну, лептину, реніну та альдостерону крові проводилося згідно із договором про науково-практичне співробітництво між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМНУ» та ТОВ «Медичний центр «Логус» імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем ELISA КІТ виробництва фірми «Monobind» (США). Визначення рівню кластерину крові – в біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України з використанням комерційних тест-систем Human Clusterin ELISA («BioVendor», Чеська Республіка).

При статистичній обробці результатів використовували методи описового та порівняльного статистичного аналізу, а також методи багатовимірного моделювання (Халафян А. А., 2008). Результати описового аналізу кількісних параметрів представлені у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також медіани (Median). Аналіз включав перевірку характеру розподілу показників з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілу показників виявлення зв'язків і перевірки гіпотез проводилося із використанням параметричних методів (відмінності між групами оцінювалися за критерієм Стьюдента). Факт виявлення розподілу, відмінного від нормального, обумовлював застосування непараметричних методів (відмінності між групами оцінювалися за критерієм Краскела-Уолліса). Вірогідність оцінювалася шляхом визначення р-критерію (p). Наявність вірогідності вважалася при значенні p меншому чи рівному 0,05. При проведенні порівняльного аналізу отриманих результатів для визначення наявності і сили зв'язку між факторами вираховували коефіцієнт кореляції – (r). Статистичний аналіз даних щодо частоти АГ у різних групах населення включав також оцінку генеральних часток та їх порівняння методом кутового ф-перетворення. Для виявлення статистичних залежностей і закономірностей був застосований дискримінантний аналіз; для інформативності опрацьованої моделі розраховано: чутливість (відсоток пацієнтів, у яких розвинулись ускладнення при попередньо спрогнозованому високому ризику); специфічність (відсоток ймовірності негативного результату при негативному прогнозі); точність (зважене середнє значення поміж чутливістю та специфічністю). Усі види аналізу були реалізовані в статистичному пакеті Statistica StatSoft 10.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначено, що найбільша частота АГ у обстежених із різною МТ реєструвалася у віковому періоді 40-59 років (у населення середнього віку) (рис. 1). Вона була вірогідно ($p < 0,001$) вищою, ніж у осіб віком як від 18 до 39 років, так і від 60-69 років. Суттєвою відмінністю частоти АГ серед жіночого населення у порівнянні із чоловіками була наявність зростання ($p < 0,001$) цього показника у віковому періоді 50-59 років відносно періоду 40-49 років. При цьому у жінок у віці 40-49 років частота АГ була нижчою, ніж у чоловіків ($p < 0,001$), але у віці 60-69 років вірогідно не відрізнялась у порівнянні із чоловіками. Зареєстровано, що частота виникнення АГ у всього загалу досліджених міських мешканців із ОЖ складає майже 73 % і є статистично значно ($p < 0,001$) вищою у порівнянні як з особами з надлМТ ($p < 0,001$), так і з особами з нМТ ($p < 0,001$) (рис. 2).

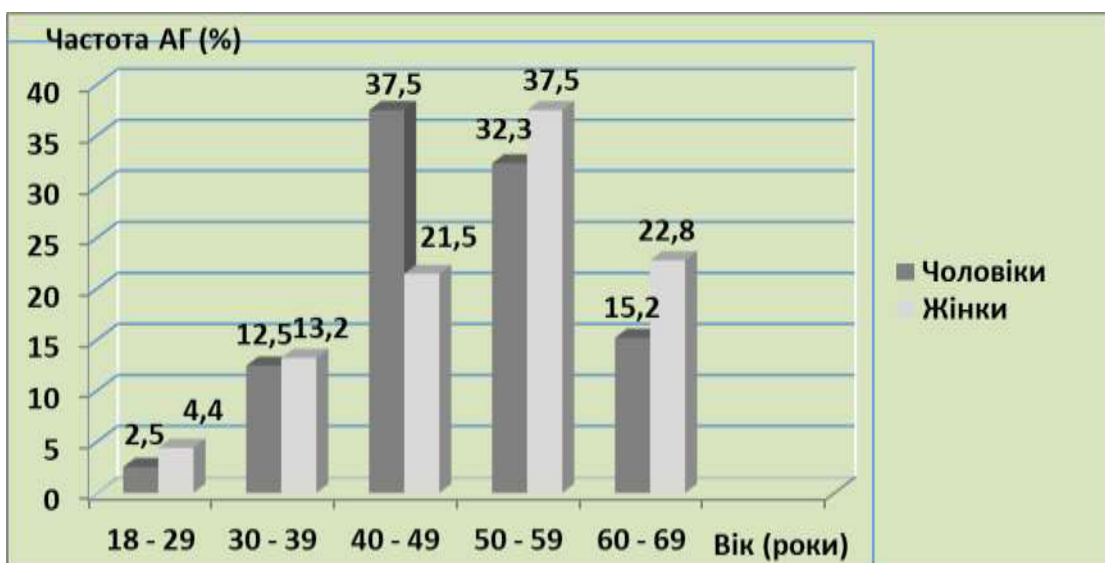


Рис. 1. Частота АГ в залежності від віку та статі міських мешканців.

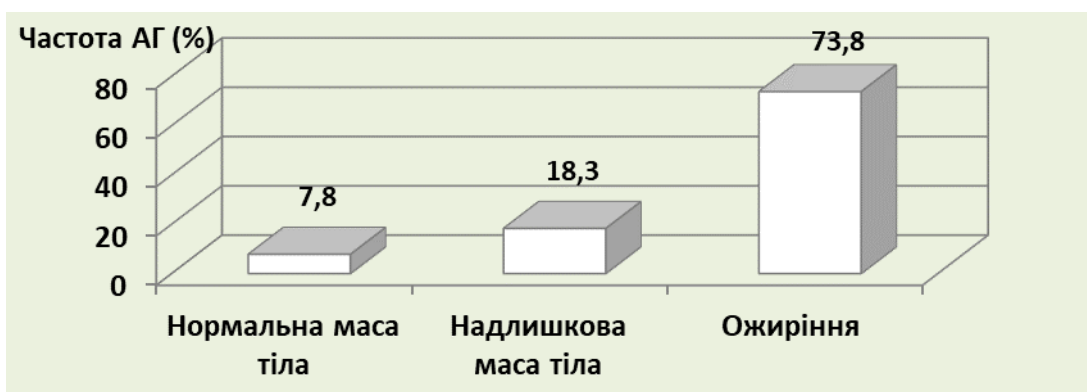


Рис. 2. Частота АГ у дорослих міських мешканців із різною масою тіла.

Отримані дані свідчать, що міські мешканці середнього віку із ОЖ – представники української популяції – категорія пацієнтів, яка потребує інтенсифікації профілактичної роботи щодо розвитку АГ. У чоловіків її треба розпочинати у віці до 40 років.

На наступному етапі роботи, до якого було залучено тільки осіб середнього віку, було оцінено особливості складу та рідинних секторів тіла у цієї категорії населення. Показано, що вміст ЗВ в організмі осіб без ОЖ як із АГ, так і з нормальним АТ є практично однаковим. Але при накопиченні жирової тканини на рівні, який характеризується як ОЖ, гідратація організму вірогідно збільшується: у нормотензивних осіб на 15 % до $(46,03 \pm 7,19)$ л, ($p < 0,001$), у пацієнтів із АГ на 20 % до $(47,96 \pm 7,99)$ л, ($p < 0,001$) (рис. 3).

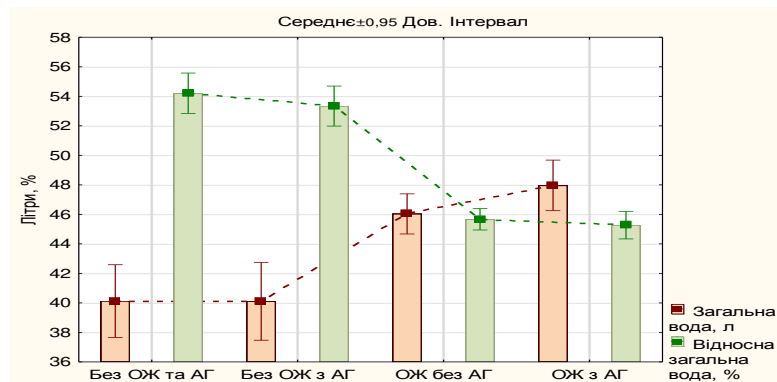


Рис. 3. Абсолютні та відносні рівні накопичення ЗВ в залежності від наявності ОЖ та АГ.

Щодо відношення ЗВ до загальної МТ (характеризується параметром ВЗВ), то в даному дослідженні зареєстровано вірогідне ($p < 0,001$) його зниження у пацієнтів із ОЖ незалежно від наявності чи відсутності у них АГ, у порівнянні із особами, у яких ІМТ був меншим за 30 кг/м^2 . Аналогічні зміни мали місце і щодо рівня ЗР та ВЗР у представників дослідних груп (рис. 4).

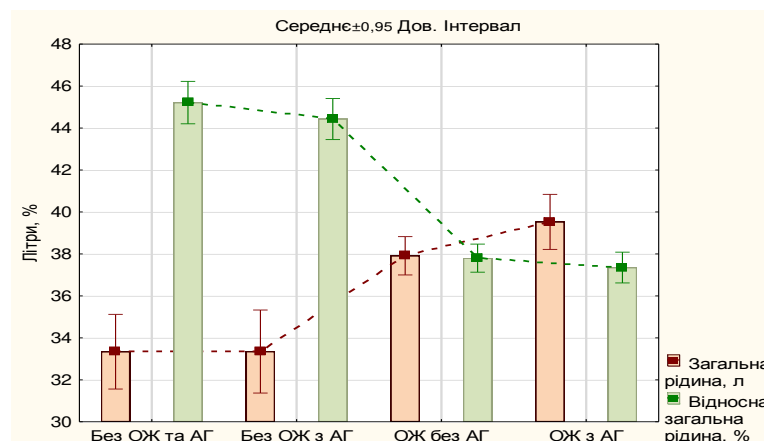


Рис. 4. Абсолютні та відносні рівні накопичення ЗР в залежності від наявності ОЖ та АГ.

Вірогідні зміни вмісту ЗВ та ЗР у осіб із ОЖ супроводжувалися зрушеннями у вмісті як позаклітинної, внутрішньоклітинної, так і інтерстиціальної рідини, які мали односпрямований характер. Так у осіб без ОЖ, як із АГ, так і без неї рівні цих параметрів дорівнювали відповідно: вміст

позаклітинної рідини – $(11,76 \pm 2,5)$ та $(11,60 \pm 2,08)$ л; внутрішньоклітинної рідини – $(21,57 \pm 3,63)$ та $(21,74 \pm 3,60)$ л; інтерстиціальної рідини – $(3,87 \pm 1,87)$ та $(8,75 \pm 1,56)$ л. При наявності ОЖ значення параметрів вірогідно зростали: у осіб із нормальним АТ вміст позаклітинної рідини – до $(12,89 \pm 2,07)$ л, ($p < 0,001$); внутрішньоклітинної рідини – до $(25,01 \pm 3,07)$ л, ($p < 0,001$) та інтерстиціальної рідини – до $(9,73 \pm 1,55)$ л, ($p < 0,001$). Значення цих параметрів статистично значуще не відрізнялись в групі осіб із ОЖ без АГ та з АГ. У осіб із ОЖ та АГ ОЦК зростав на 15 % відносно рівня цього параметру у обстежених із АГ без ОЖ з $(4,60 \pm 0,97)$ до $(5,27 \pm 1,05)$ л (рис. 5).

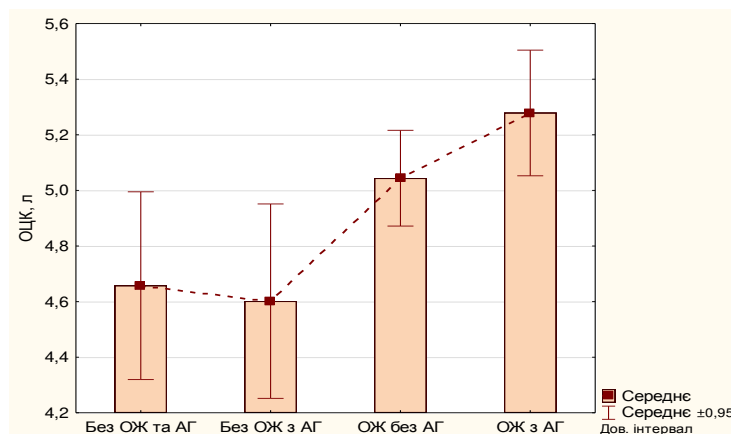


Рис. 5. Рівні ОЦК в залежності від наявності ОЖ та АГ (відмінності множинного порівняння між групами, $p < 0,001$).

Значущим фактором, який обумовлює зростання ОЦК у осіб із ОЖ, є зміни співвідношення в організмі вмісту тканин із різним ступенем кровопостачання (в першу чергу, жирової та м'язової), тому в роботі оцінено жирову та активну клітинну маси тіла представників усіх дослідних груп (табл. 1).

Таблиця 1

Особливості складу тіла осіб середнього віку, які були обстежені в ході дослідження, Mean(SD), Median

Показник	Група, кількість обстежених				Стат. показник, p
	Без ОЖ та АГ, (n=66)	Без ОЖ з АГ, (n=117)	ОЖ без АГ, (n=109)	ОЖ з АГ, (n=58)	
ЖМ, кг	18,74 (6,3)	20,32 (5,04)	38,67 (11,24)	41,79 (14,64)	p *0,0001 p ***0,0001
	20,56	19,35	36,68	39,78	
АКМ, кг	34,77 (6,82)	35,16 (6,41)	40,86 (6,46)	42,42 (7,29)	p *0,0001 p ***0,0001
	33,33	32,40	39,45	41,34	

Примітки:

* – відмінності показників між групами без ОЖ та АГ із ОЖ без АГ;

** – відмінності показників між групами без ОЖ та АГ із ОЖ з АГ.

Для уточнення характеру зв'язку між особливостями рідинних секторів тіла та його складом проведено кореляційний аналіз взаємовідносин між жировою масою, активною клітинною масою, співвідношенням активної клітинної маси до жирової маси та параметрами гідратації організму (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляційні взаємовідносини (коефіцієнт кореляції r) між параметрами складу та рідинних секторів тіла у дослідженого загалу, (n=273)

Параметр	Показник		
	ЖМ, кг	АКМ, кг	АКМ до ЖМ
Загальна вода, л	0,6200*	0,9723*	-0,1175
Відносна загальна вода, %	-0,8715*	-0,3020*	0,9334*
Загальна рідина, л	0,6518*	0,8872*	-0,227*
Відносна загальна рідина, %	-0,8895*	-0,5167*	0,8332*
Позаклітинна рідина, л	0,4342*	0,6985*	-0,0519
Внутрішньоклітинна рідина, л	0,7189*	0,9153*	-0,2575*
Інтерстиціальна рідина, л	0,4375*	0,6918*	-0,0614
ОЦК, л	0,3631*	0,7141*	0,0452

Примітка. * – значущість кореляції на рівні $p < 0,001$.

Гідратація організму є фактором, що обумовлює особливості гемодинаміки, тому одним із напрямків даного дослідження стала деталізація особливостей цього впливу (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика кореляційних взаємозв'язків між параметрами складу, рідинних секторів тіла та рівнем артеріального тиску у дослідженого загалу, (n =273)

Параметр	САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.	
	r	p	r	p
Жирова маса, кг	0,250	$p=0,038$	0,250	$p=0,032$
Активна клітинна маса, кг	0,275	$p=0,010$	0,301	$p=0,003$
Загальна вода, л	0,275	$p=0,010$	0,307	$p=0,002$
Загальна рідина, л	0,274	$p=0,011$	0,289	$p=0,005$
Позаклітинна рідина, л	0,249	$p=0,034$	0,273	$p=0,012$
Внутрішньоклітинна рідина, л	0,275	$p=0,011$	0,283	$p=0,007$
Інтерстиціальна рідина, л	0,240	$p=0,030$	0,272	$p=0,014$
ОЦК, л	0,252	$p=0,038$	0,270	$p=0,012$

Встановлено статистично значущий прямий зв'язок між усіма параметрами, що характеризують гідратацію організму із САТ та ДАТ, але сила зв'язків між більшістю з них була слабкою. І тільки зв'язки між АКМ та ДАТ, та між ЗВ і ДАТ були середньої сили, що вказує на важливість підтримання

фізіологічного співвідношення ЖМ та АКМ за будь-якого ступеню накопичення жирової тканини в організмі. Отримані дані свідчать, що регуляція АТ – складний багатофакторний процес, який у деякій мірі залежить від ступеня накопичення рідини.

На нього також впливають і гемодинамічні особливості (Драпкіна О. М. та співавт., 2013), які було оцінено на наступному етапі роботи. Визначено, що УО у обстежених із ОЖ, як із АГ ((93,46±1,85) мл), так і без неї ((87,19±1,98) мл), є значуще ($p < 0,001$) вищим, ніж у здорових осіб ((72,83±1,58) мл) та, навіть, у пацієнтів із АГ без ОЖ ((79,23±1,56) мл) (рис. 6).

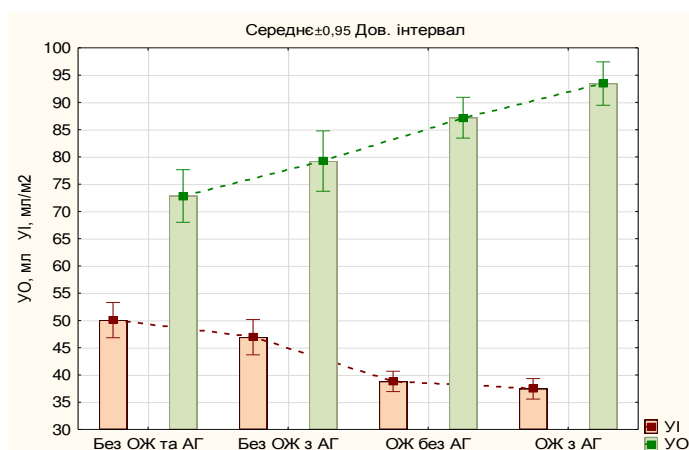


Рис. 6. Значення УО та УІ в залежності від наявності ОЖ та АГ (відмінності множинного порівняння між групами, $p < 0,001$).

Щодо УІ, то виявлено іншу закономірність: із зростанням МТ цей параметр вірогідно знижується як у осіб із нормальним АТ, так і з АГ. У той час, як УІ в групі здорових осіб реєструвався в діапазоні (50,06±1,06) мл/хв, то у пацієнтів із АГ без ОЖ – (46,92±0,91) мл/м², у обстежених із ОЖ без АГ – (38,81±0,99) мл/м², а з ОЖ з АГ – (37,45±0,87) мл/м². Аналогічну тенденцію відмічено і щодо рівнів СВ та СІ в досліджених групах (рис. 7).

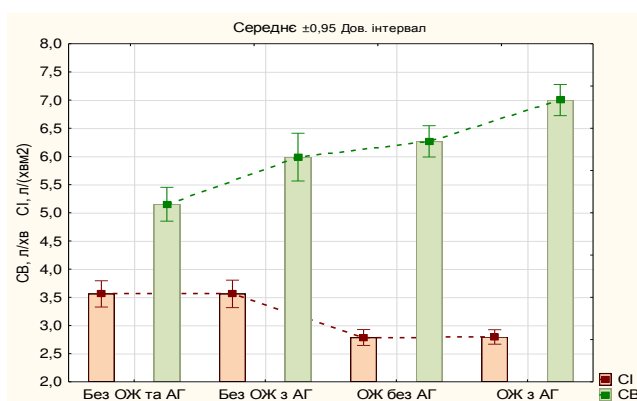


Рис. 7. Значення СВ та СІ в залежності від наявності ОЖ та АГ (відмінності множинного порівняння між групами, $p < 0,001$).

Так СВ у осіб із АГ з ОЖ достеменно зростає у порівнянні як із здоровими особами, так і з пацієнтами з АГ без ОЖ. Цей параметр у осіб із АГ з ОЖ дорівнює $(6,97 \pm 0,12)$ л/хв, у здорових осіб – $(5,15 \pm 0,99)$ л/хв, у пацієнтів з АГ без ОЖ – $(5,99 \pm 0,12)$ л/хв. Важливим є той факт, що середнє значення СВ по групі осіб з ОЖ без АГ $(6,27 \pm 0,14)$ л/хв не є нижчим у порівнянні із пацієнтами з АГ, які не мали ОЖ $(5,99 \pm 0,12)$ л/хв. Сполучення ОЖ і АГ обумовлює вірогідне зменшення СІ, як і УІ в порівнянні як із здоровими особами, так і пацієнтами із АГ, але без ОЖ. Значення СІ по групі здорових осіб визначалося на рівні $(3,56 \pm 0,07)$ л/хв/м², у пацієнтів із АГ без ОЖ – $(3,56 \pm 0,07)$ л/хв/м², у обстежених із ОЖ без АГ – $(2,79 \pm 0,07)$ л/хв/м², а з ОЖ та АГ – $(2,80 \pm 0,06)$ л/хв/м². При проведенні дослідження також було визначено з урахуванням рівнів САТ, ДАТ та пульсового АГ такі параметри, як середній АГ (який вважається інтегральним показником ураження серця при гіпертонічній хворобі (Маковеєва Е. А., 2013) та ЗПСО (який характеризує «жорсткість артерій» (Терегулов Ю. Е., 2014) (табл. 4 та рис. 8).

Таблиця 4

Особливості пульсового та середнього артеріального тиску в осіб середнього віку, Mean(SD), Median

Показник	Група, кількість обстежених			
	Без ОЖ та АГ, (n=46)	Без ОЖ з АГ, (n=34)	ОЖ без АГ, (n=110)	ОЖ з АГ, (n=83)
САТ, мм рт.ст.	119,07 (0,93)	148,76 (1,2)	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 (1,3)	74,50 (1,04)	85,63 (1,15)
	70,00	80,00	70,00	85,00
Пульсовий АГ, мм рт.ст.	47,27 (0,82)	66,09 (1,3)	46,53 (0,95)	65,73 (1,32)
	50,00	65,00	45,00	65,00

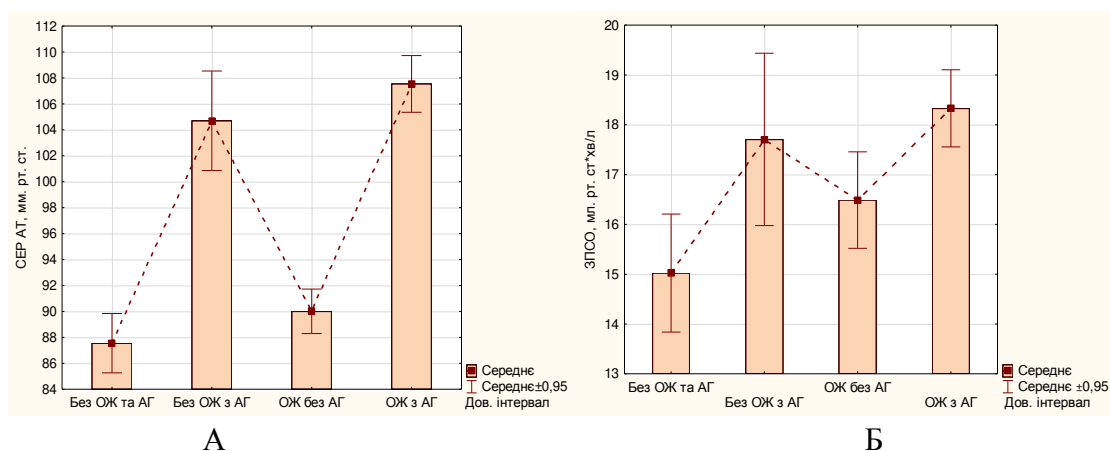


Рис. 8. Значення середнього АТ (СЕР АТ) (А) та ЗПСО (Б) в залежності від наявності ОЖ та АГ (відмінності множинного порівняння між групами, $p < 0,001$).

Отримані дані вказують на зростання у пацієнтів із ОЖ, не залежно від наявності у них АГ, рівнів середнього АТ та ЗПСО у порівнянні із здоровими особами, а ЗПСО – навіть із особами з АГ без ОЖ (вірогідність відмінностей відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,001$).

У обстежених із АГ без ОЖ ЗПСО ($17,71 \pm 0,16$) (мм рт. ст./хв/л) є більшим ($p < 0,05$), ніж у нормотензивних осіб із ОЖ, але вірогідно ($p < 0,05$) нижчим, ніж при сполученій патології ОЖ та АГ.

З метою уточнення інформативності загальноприйнятих антропометричних параметрів щодо розвитку гемодинамічних змін у осіб середнього віку, а також для визначення особливостей впливу на них жирової тканини із різних жирових депо, в процесі роботи проведено аналіз кореляційних взаємозв'язків між рівнями САТ, ДАТ, пульсового та середнього АТ із ІМТ, ОТ, ОС, співвідношенням ОТ до ОС (табл. 5).

Таблиця 5

Характеристика кореляційних взаємозв'язків між гемодинамічними показниками та антропометричними параметрами у дослідженого загалу, (n=273)

Показник	Обвід талії, м		Обвід стегон, м		ІМТ, кг/м ²		ОТ/ОС	
	г	р	г	р	г	р	г	р
САТ, мм рт. ст.	0,3604	0,001	0,2901	0,005	0,2606	0,020	0,2611	0,020
ДАТ, мм рт. ст.	0,3124	0,001	0,3159	0,001	0,2750	0,010	Не виявлено	
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	0,2644	0,017	Не виявлено		Не виявлено		0,2607	0,020
Середній АТ, мм рт. ст.	0,3577	0,001	0,3259	0,001	0,2858	0,006	Не виявлено	

Найбільш пов'язаним із змінами АТ антропометричним параметром є ОТ. Визначено, що ДАТ та середній АТ вірогідно прямо пов'язані також і з ОС. Отримані дані підтверджують результати інших дослідників щодо провідної ролі вісцерального ОЖ у розвитку АГ (Коваль С. М., 2020), але можуть також свідчити і про можливість гліцеофеморального жирового депо впливати на розвиток діастолічної гіпертензії та ураження серця при АГ.

Для деталізації генезу усіх вищезазначених зрушень у осіб із ОЖ і залежності від них АТ було досліджено рівні інсуліну, лептину, реніну та альдостерону, НОМА-ІР у представників усіх чотирьох груп (табл. 6). Середні значення усіх вищезазначених параметрів в групі осіб без ОЖ та АГ вірогідно відрізнялися від таких в групі ОЖ без АГ та в групі пацієнтів із ОЖ та з АГ. Рівні інсуліну крові та значення НОМА-ІР у нормотензивних осіб із ОЖ та пацієнтів із ОЖ з АГ не відрізнялися. Рівень лептину крові обстежених пацієнтів із ОЖ з АГ та без неї був статистично значуще більшим, ніж у осіб без ОЖ з нормальним АТ та навіть із АГ ($p < 0,001$). В групі осіб із ОЖ без АГ та в групі пацієнтів із ОЖ та АГ рівень лептину вірогідно не відрізнявся.

**Результати комплексного обстеження дослідженого загалу щодо
гормональних особливостей та рівня кластерину крові, (n =273),
Mean(SD), Median**

Показник	Група, кількість обстежених				Стат. показник, р
	Без ОЖ та АГ, (n=46)	АГ без ОЖ, (n=34)	ОЖ без АГ, (n=110)	ОЖ з АГ, (n=83)	
Інсулін крові, мкОД/мл	12,29 (2,74)	12,02 (3,00)	19,39 (1,90)	27,17 (2,51)	p*>0,05 p**<0,001
	12,25	11,81	18,99	19,40	p***<0,001
НОМА-IR, ум.од.	2,54 (0,58)	2,45 (0,57)	4,75 (1,25)	6,75 (1,65)	p*>0,05 p**<0,001
	2,49	2,39	4,54	4,59	p***<0,001
Кластерин крові, нг/мл	110,12 (0,57)	115,26 (0,65)	124,91 (0,42)	134,74 (0,81)	p*<0,001 p**<0,001
	110,09	116,37	124,80	133,97	p***<0,001
Ренін крові, пг/мл	16,00 (0,49)	21,27 (0,83)	33,09 (0,15)	37,64 (0,13)	p*<0,001 p**<0,001
	16,25	20,94	32,82	36,34	p***<0,001
Альдостерон крові, пг/мл	103,57 (1,01)	120,65 (1,39)	145,47 (3,50)	161,97 (4,25)	p*<0,001 p**<0,001
	101,88	121,88	152,11	168,46	p***<0,001
Лептин крові, нг/мл	28,52 (0,80)	34,04 (0,93)	46,88 (10,20)	52,75 (13,60)	p*<0,001 p**<0,001
	28,51	34,19	47,53	52,45	p***<0,001

Примітки:

- * – відмінності показників між групою без ОЖ та АГ та АГ без ОЖ;
- ** – відмінності показників між групою без ОЖ та АГ та ОЖ без АГ;
- *** – відмінності показників між групою без ОЖ та АГ та ОЖ з АГ.

Відносно реніну і альдостерону крові, в даному дослідженні було виявлено вірогідне на рівні $p < 0,001$ зростання їх значень у осіб із ОЖ та АГ, у порівнянні із результатами обстеження інших трьох груп. Щодо альдостерону крові, то важливим результатом дослідження стала реєстрація зростання значення цього показника у осіб ОЖ з АГ ($p < 0,001$) та нормотензивних пацієнтів з ОЖ ($p < 0,001$) у порівнянні із обстеженими з АГ, але без ОЖ. При цьому середній рівень кластерину крові в групі пацієнтів з ОЖ та АГ був із високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$) більшим, ніж в групі нормотензивних осіб із ОЖ, що вказує на наявність більш виразного хронічного запалення низької інтенсивності у таких пацієнтів.

В процесі виконання дослідження доведено, що вміст реніну і альдостерону крові вірогідно прямо із помірною силою взаємопов'язані із рівнями інсулін-, лептинемії, ступенем виразності хронічного запалення низької інтенсивності та ІР (табл. 7).

Характеристика кореляційних взаємозв'язків між визначеними параметрами у дослідженого загалу (n =273)

Показник	Ренін крові, пг/мл		Альдостерон крові, пг/мл	
	r	p	r	p
Інсулін крові, мкОД/мл	0,368	0,001	0,381	0,001
НОМА-IR, ум.од.	0,418	0,001	0,427	0,001
Кластерин крові, нг/мл	0,315	0,001	0,339	0,001
Лептин крові, нг/мл	0,435	0,001	0,447	0,001

В даному дослідженні визначено і інформативність оцінки методом ІРГТ різних параметрів відносно можливості приблизної оцінки рівнів реніну та альдостерону у циркуляції шляхом аналізу кореляційних взаємовідносин між ними та параметрами УО, УІ, СВ та СІ. Найбільш інформативним щодо оцінки реніну плазми виявився такий параметр, як УІ, щодо альдостерону – УО. Відповідні рівняння регресії ($p = 0,000001$):

$$\text{Ренін крові (пг/мл)} = 44,7706 - 0,3505 \times \text{УІ (мл/м}^2\text{)};$$

$$\text{Альдостерон крові (пг/мл)} = 88,27 + 0,6129 \times \text{УО (мл)}.$$

Визначені рівняння можна використовувати у подальшому в дослідницькій діяльності та практичній медицині для вірогідної оцінки рівнів цих важливих складових РАС у мешканців України середнього віку.

Отримані при комплексному обстеженні осіб середнього віку – представників української популяції – дані було використано для деталізації особливостей розвитку АГ та ОЖ, а також їх сполучення у дослідженій категорії населення. Для цього було застосовано метод дискримінантного аналізу. При побудові математичної моделі дискримінантного аналізу першим етапом було визначення незалежних змінних (параметрів, які мають найбільш значущі характеристики по відношенню до дискримінантних функцій). Усі незалежні змінні, які були відібрані для подальшої побудови дискримінантних функцій в даному дослідженні (НОМА-IR, ВЖМ, рівень кластерину крові, рівень реніну крові, рівень альдостерону крові, рівень лептину крові, рівень інсуліну крові, САТ, ОЦК, УІ, ЗПСО), високо значимі: загальна статистика лямбда Уїлкса дорівнював 0,079; $F(33,84) = 30,84$; $p < 0,00001$.

В процесі подальшого аналізу було побудовано три незалежні (ортогональні) дискримінантні функції, які мали достатню «розділову» здатність щодо сформованих чотирьох груп (значення статистики Уїлкса, статистики Хі-квадрат значимі з рівнем $p < 0,00001$). Дискримінантні функції було представлено через стандартизовані коефіцієнти β , які дозволяють ранжувати фактори за силою їх впливу. Вважалось, що більш значний вплив мав той фактор, якому відповідає більший за модулем коефіцієнт β .

Важливим результатом проведеного аналізу стало визначення незалежних змінних, які мають вплив на «розділення» пацієнтів з АГ відносно наявності чи відсутності ОЖ (рис. 9). Показано, що пацієнти із АГ з ОЖ відрізняються від осіб із АГ без ОЖ за рівнем волемії, виразністю змін гемодинаміки, обумовленими функціонуванням серця; ступенем ЗПСО та зрушень у системі ренін-альдостерон, виразністю хронічного запалення низької інтенсивності. Також отримані дані вказують на значні відмінності щодо рівня ІР та інсулінемії на тлі зростання відносної жирової маси у пацієнтів із ОЖ та АГ.

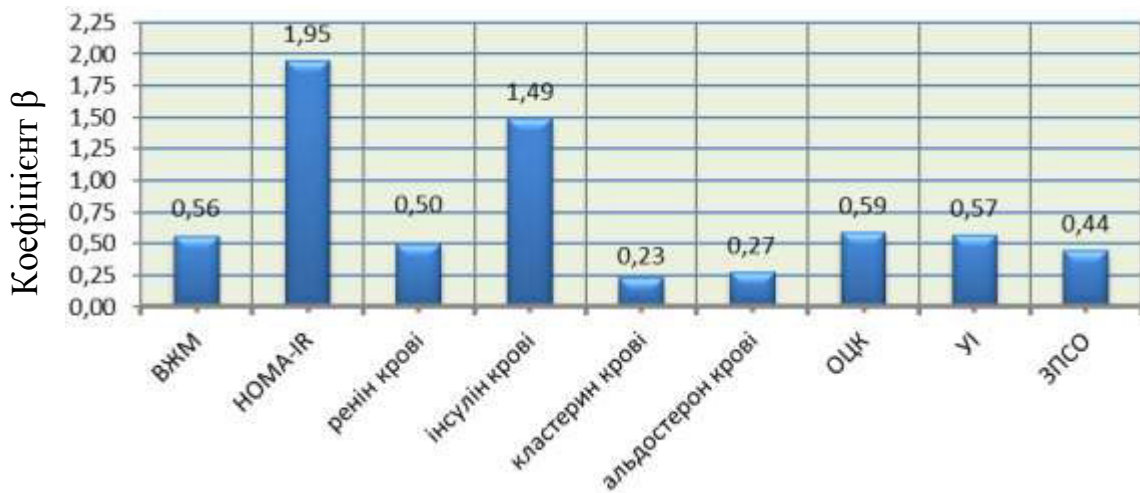


Рис. 9. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі групи пацієнтів з АГ без ОЖ та групи осіб з ОЖ та АГ.

За результатами проведеного аналізу визначено, що найбільший вплив на значення дискримінантної функції, яка розділяє групи ОЖ з АГ та ОЖ без АГ окрім САТ (що є передбачуваними) мають ступінь розвитку хронічного запалення низької інтенсивності та рівень лептину крові. Саме вони є тими факторами, що суттєво відрізняють пацієнтів із ОЖ, які мають АГ від осіб із ОЖ з нормальним АТ (рис. 10).

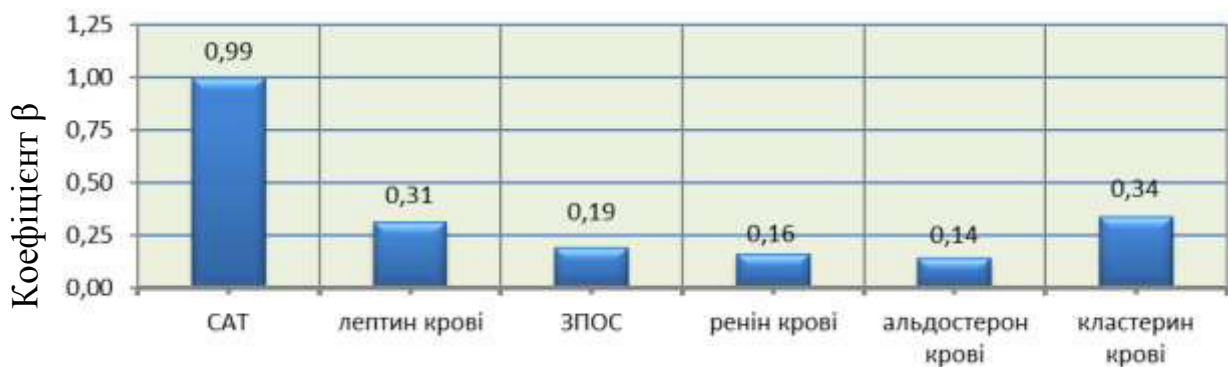


Рис. 10. Модулі стандартизованих коефіцієнтів незалежних змінних дискримінантної функції при аналізі груп осіб ОЖ та АГ і нормотензивних пацієнтів із ОЖ.

Важливо, що ці фактори є такими ж значущими щодо розділення осіб із ОЖ в залежності від наявності чи відсутності АГ, як і особливості ЗПСО та балансу у РААС.

Завданням наступного етапу дослідження стала розробка підходів до прогнозування розвитку ОЖ, АГ та супутньої патології АГ та ОЖ у осіб середнього віку – представників української популяції – за допомогою дискримінантного аналізу. На основі визначених незалежних змінних та коефіцієнтів функцій класифікацій були побудовані функції класифікації, які також вказують на детермінуючу роль хронічного запалення низької інтенсивності, маркером якого є рівень кластерину крові, щодо розвитку АГ у представників української популяції середнього віку із ОЖ. При проведенні порівняльного аналізу даних, отриманих при використанні визначених функцій класифікації, та результатів дослідження по кожному з його учасників доведено їх достатню високу чутливість, специфічність і точність створених прогностичних підходів.

Отримані результати дають змогу визначити основні напрямки оптимізації профілактичної роботи серед населення України середнього віку, яка проводиться натеper в нашій державі. При визначенні лікувальної антигіпертензивної тактики слід пам'ятати, що розвиток АГ у представників української популяції середнього віку за наявності ОЖ виникає при розвитку хронічного запалення низької інтенсивності на тлі ІР, підвищення рівнів лептину та інсуліну, патологічних зрушень у РААС. За даними літератури розвиток хронічного запалення низької інтенсивності можна достатньо ефективно гальмувати за допомогою зміни дієтичного режиму за трьома основними напрямками: зменшення споживання рафінованих вуглеводів та рафінованих рослинних олій, багатих омега-6 жирними кислотами; збільшення споживання довголанцюгових омега-3 жирних кислот (Wellen K. E., Notamisligil G. S., 2003; Sears B. et al., 2011), що необхідно в першу чергу враховувати при наданні медичної допомоги населенню.

Створені в процесі роботи підходи до прогностичної класифікації осіб середнього віку – представників української популяції відносно ризику розвитку у них ОЖ, АГ, сполученої патології ОЖ та АГ можуть стати основою для оптимізації алгоритмів формування серед цієї категорії населення нашої держави групи ризику щодо розвитку сполученої патології – ОЖ та АГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі досягнуто нове вирішення актуального питання ендокринології, яке полягає у верифікації асоціативного патерну гормональних, гемодинамічних та запальних порушень в генезі артеріальної гіпертензії на тлі ожиріння у представників української популяції середнього віку для підвищення ефективності профілактики цієї сполученої патології. Оптимізовано підходи до формування серед цієї категорії населення груп ризику розвитку коморбідної ожирінню артеріальної гіпертензії.

1. Визначено, що найбільша частота виникнення артеріальної гіпертензії у міських мешканців реєструється у віці 40-59 років у чоловіків і у 40-69 років у жінок. У осіб із ожирінням частота артеріальної гіпертензії дорівнює 74 %.

2. Доведено, що у осіб середнього віку зростання волеїї, абсолютне накопичення загальної води, загальної, внутрішньоклітинної, інтерстиціальної рідини є фактором, асоційованим із збільшенням маси жирових та безжирових тканин, розвитком ожиріння. Але у осіб із ожирінням такі зміни гідrataції організму не є детермінуючими щодо розвитку артеріальної гіпертензії.

3. Визначено, що розвиток абдомінального ожиріння у осіб середнього віку супроводжується вірогідним збільшенням систолічної функції серця за визначенням ударного об'єму та серцевого викиду, зростанням середнього артеріального тиску та загального периферичного судинного опору при одночасному зниженні серцевого та ударного індексів. Виявлено наявність негативного впливу накопичення жирової тканини в гліотеофеморальному жировому депо на розвиток діастолічної артеріальної гіпертензії у даної категорії населення.

5. Доведено, що розвиток хронічного запалення низької інтенсивності (маркером якого є зростання рівню кластерину крові) на тлі інсулінорезистентності, зростання рівнів інсуліну та лептину крові можна вважати факторами, пов'язаними у осіб середнього віку із збільшенням виразності ренін-та альдостеронемії.

6. Детермінуючим патогенетичним фактором розвитку артеріальної гіпертензії у представників української популяції середнього віку із ожирінням є розвиток хронічного запалення низької інтенсивності на тлі подібної за виразністю інсулінорезистентністю та підвищеної лептинемії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Міські мешканці середнього віку із ожирінням – представники української популяції – категорія пацієнтів, яка потребує інтенсифікації профілактичної роботи щодо розвитку артеріальної гіпертензії. У чоловіків її треба розпочинати у віці до 40 років.

2. Своєчасне виявлення і лікування хронічного запалення низької інтенсивності на тлі інсулінорезистентності та гіперлептинемії (в першу чергу, завдяки зміни дієтичного режиму) повинно стати основним завданням профілактичних заходів відносно ожиріння та артеріальної гіпертензії.

3. Оцінка за допомогою методу інтегральної реографії тіла змін ударного індексу може бути інформативним маркером розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії у осіб з ожирінням.

4. Непряму оцінку рівнів ренінемії та альдостеронемії у міських мешканців України середнього віку при масових обстеженнях можна проводити шляхом вимірювання ударного індексу та ударного об'єму методом інтегральної реографії тіла із подальшим використанням відповідних рівнянь регресії щодо їх оцінки:

ренін крові (пг/мл) = $44,7706 - 0,3505 \times \text{ударний індекс (мл/м}^2\text{)}$;

альдостерон крові (пг/мл) = $88,27 + 0,6129 \times \text{ударний об'єм (мл)}$.

5. Зростання рівня кластерину крові у осіб середнього віку свідчить про збільшення ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

6. З метою оцінки ризику розвитку артеріальної гіпертензії у представників української популяції середнього віку з ожирінням в системі практичної охорони здоров'я найбільш доцільним є визначення у них рівня кластерину крові. Для детального аналізу такого ризику необхідним є комплексна оцінка рівнів у крові кластерину, реніну, альдостерону, лептину, інсуліну, значень НОМА-IR, відносної жирової маси тіла, систолічного артеріального тиску, об'єму циркулюючої крові, ударного індексу, загального периферичного судинного опору із подальшим використанням розроблених за допомогою методу дискримінантного аналізу функцій класифікації.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Єфіменко Т. І., Місюра К. В., Дунаєва І. П. Особливості рідинних секторів тіла та їх зв'язок із параметрами його складу та гемодинамічними характеристиками у осіб середнього віку із різною масою тіла. *Пробл. ендокрин. патології*. 2020. № 4. С. 48-57. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, ключова роль у зборі даних, їх статистичному аналізі та обговоренні, підготовці статті до друку).
2. Місюра К. В., Єфіменко Т. І. До питання розвитку артеріальної гіпертензії у міських мешканців із ожирінням. *Міжнар. ендокринол. журн.* 2020. № 8 (16). С. 122-132. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, ключова роль у зборі даних, їх статистичному аналізі та обговоренні, підготовці статті до друку).
3. Єфіменко Т. І., Місюра К. В., Дунаєва І. П. Гормональні та гемодинамічні зміни у міських мешканців середнього віку із ожирінням в залежності від артеріального тиск. *Міжнар. ендокринол. журн.* 2016. № 7 (16). С. 56-66. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, ключова роль у зборі даних, їх статистичному аналізі та обговоренні, підготовці статті до друку).
4. Єфіменко Т. І., Місюра К. В. Особливості гемодинаміки у міських мешканців середнього віку з ожирінням в залежності від наявності артеріальної гіпертензії. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2020. Т. 158, вип. 4. С. 126-131. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, ключова роль у зборі даних, статистичному їх аналізі та обговоренні, підготовці статті до друку).
5. Оцінка структури тіла з різною його масою у дорослих пацієнтів / М. О. Балюк, В. П. Варавін, Т. С. Гавриш, Т. І. Єфіменко, Н. О. Кравчун. *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (П'ятнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 10-11 берез. 2016 р. Харків, 2016. С. 86-87. (Дисертантом проведено обстеження пацієнтів, статична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).*
6. Частота хронической неинфекционной патологии у взрослого населения г. Харькова с различной массой тела / Н. А. Кравчун, М. А. Балюк, Т. И. Ефименко, Н. В. Столярова. *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 4 листоп. 2016 р. Харків, 2016.*

С. 105. (Дисертантом запропоновано ідею, здійснено підготовку матеріалів до друку).

7. Зміни рідинних секторів у осіб, хворих на цукровий діабет 2 типу, із різною масою тіла / К. В. Місюра, Т. І. Єфіменко, Н. В. Столярова, В. П. Варавін, Н. О. Кравчун. *Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 22-23 листоп. 2018 р.* Харків, 2018. С. 85-86. (Дисертантом проведено аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторного дослідження, статична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).

8. Факторні пріоритети різних параметрів щодо розвитку кластеру метаболічних ускладнень у осіб із ожирінням / П. П. Кравчун, І. П. Дунаєва, К. Г. Манська, Т. І. Єфіменко, Н. В. Столярова, В. П. Варавін, Н. О. Кравчун. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 28 лют.-1 берез. 2019 р.* Харків, 2019. С. 85-86. (Дисертантом запропоновано ідею, здійснено підготовку матеріалів до друку).

9. Levels of Vaspine and Omentine in Circulation and Topography of Adipose Tissue Deposition / N. Kravchun, T. Iefimenko, K. Misura, M. Alhamid. *American diabetes association (80th scientific sessions): tesis abstract, USA, 12-16 Jun. 2020. USA, J. Diabetes. 2020. №69. Supplement 1. 2317-PUB., DOI: 10.2337/db20-2317-PUB.* (Дисертантом запропоновано ідею, здійснено підготовку матеріалів до друку).

10. Особливості змін об'єму крові у дорослого міського населення з різною масою тіла / Т. І. Єфіменко, К. В. Місюра, О. Г. Дорош, В. П. Варавін, Н. В. Столярова. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання) матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, Харків, 27-28 лют. 2020 р.* Харків, 2020. С. 61. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, ключова роль у зборі даних, їх статистичному аналізі та обговоренні, підготовці статті до друку).

АНОТАЦІЯ

Єфіменко Т. І. Роль гормональних та гемодинамічних порушень в розвитку артеріальної гіпертензії у осіб середнього віку із ожирінням. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено актуальному питанню ендокринології, а саме: верифікації асоціативного патерна гормональних, гемодинамічних та запальних порушень в генезі артеріальної гіпертензії на тлі ожиріння у представників української популяції середнього віку для підвищення ефективності профілактики цієї сполученої патології у даній категорії населення. Доведено, що у осіб середнього віку із ожирінням додаткове накопичення води та рідини в організмі не є детермінуючим фактором щодо

розвитку артеріальної гіпертензії. Встановлено нові підтвердження результатів інших дослідників щодо провідної ролі вісцерального ожиріння у розвитку артеріальної гіпертензії, але й отримано дані, які свідчать про можливість гліотефеморального жирового депо впливати на розвиток діастолічної артеріальної гіпертензії.

Виявлено, що детермінуючим фактором щодо розвитку артеріальної гіпертензії у представників української популяції середнього віку із ожирінням є виразність хронічного запалення низької інтенсивності на тлі однакового збільшення інсулінорезистентності, лептинемії та ренинемії, загального периферичного судинного опору – це відрізняє (згідно з проведеним дискримінантним аналізом) гормонально-гемодинамічний патерн пацієнтів із сполученою патологією ожиріння та артеріальна гіпертензія від нормотензивних осіб з ожирінням. За допомогою методу дискримінантного аналізу визначено функції класифікації, які дозволяють прогнозувати розвиток артеріальної гіпертензії у населення середнього віку із ожирінням.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, ожиріння, кластерин, альдостерон, ренін, лептин, склад тіла, інсулінорезистентність.

АННОТАЦІЯ

Ефименко Т. И. Роль гормональных и гемодинамических нарушений в развитии артериальной гипертензии у лиц среднего возраста с ожирением. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» Харьков, 2021.

Диссертационная работа посвящена актуальному вопросу эндокринологии, а именно: верификации ассоциативного паттерна гормональных, гемодинамических и воспалительных нарушений в генезе артериальной гипертензии на фоне ожирения у представителей украинской популяции среднего возраста с целью повышения эффективности профилактики этой сопряженной патологии у данной категории населения. Доказано, что у лиц среднего возраста с ожирением дополнительное накопление воды и жидкости в организме не является детерминирующим фактором развития артериальной гипертензии. Получены дополнительные доказательства результатов других исследователей относительно ведущей роли висцерального ожирения в развитии артериальной гипертензии, но также получены данные, свидетельствующие о возможности и гліотефеморального жирового депо влиять на развитие диастолической артериальной гипертензии.

Выведено, что детерминирующим фактором развития артериальной гипертензии у представителей украинской популяции среднего возраста с ожирением является выразительность хронического воспаления низкой интенсивности на фоне одинакового увеличения инсулинорезистентности, лептинемии и ренинемии, общего периферического сосудистого сопротивления – это отличает (согласно проведенному дискримінантному

анализу) гормонально-гемодинамический паттерн пациентов с сочетанной патологией (ожирение и артериальная гипертензия) от нормотензивных лиц с ожирением. С помощью метода дискриминантного анализа определены функции классификации, которые позволяют прогнозировать развитие артериальной гипертензии у населения среднего возраста с ожирением.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, кластерин, альдостерон, ренин, лептин, состав тела, инсулинорезистентность.

ANNOTATION

Iefimenko T.I. The role of hormonal and hemodynamic disorders in the development of arterial hypertension in obese middle-aged people. – The manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 01.14.14 – endocrinology. State Institution "Institute of problems of endocrine pathology V. Y. Danilevsky NAMS of Ukraine " Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the topical issue of endocrinology: verification of the associative pattern of hormonal, hemodynamic and inflammatory disorders in the genesis of arterial hypertension against the background of obesity in representatives of the Ukrainian middle-aged population in order to increase the effectiveness of prevention of this associated pathology in this population category. Approaches to the formation among them of risk groups for the development of comorbid obesity of arterial hypertension were optimized.

In two stages, a survey of adult residents of Kharkiv – visitors to clinics who did not complain of the presence of coronary heart disease and hypertension and were not treated in the past for these diseases. The first stage of the study involved 1,094 people aged 18-69 years (men – 243, women – 851). The task of this stage was to determine the frequency of hypertension depending on body weight and age of the subjects. The next stage of work involved 273 people (56 men, 217 women) (56.41 ± 6.93 years). Of these, four groups of subjects were formed according to the value of body mass index, levels of systolic and diastolic blood pressure: 1) patients without obesity and hypertension (46 people: men – 13, women – 33); 2) patients without obesity, but with the presence arterial hypertension of 1-2 degrees (34 persons: men – 12, women – 22); 3) normotensive patients (without hypertension) with obesity of 1-2 degrees (110 people: men – 19, women – 91); 4) patients with 1-2 degree obesity and 1-2 degree hypertension (83 people: men – 12, women – 71). There were no significant age differences between the groups. All examined women were in the postmenopausal period, which had the same duration. All subjects who formed the four study groups had abdominal obesity, which was diagnosed according to the criteria of the working version of the International Diabetes Federation (2009). Prior to the study, all patients gave written informed consent to participate in it.

Priority data were obtained on the characteristics of the fluid sectors of the body in middle-aged people with obesity and arterial hypertension. It has been shown that this category has complex direct links between the absolute accumulation of total water, total, intracellular, interstitial fluid and an increase in active cell body mass, levels of systolic and diastolic blood pressure, and the volume of blood circulating,

but they are rather weak. It was shown that the additional accumulation of water and fluid in the body is not the dominant factor in the development of arterial hypertension in middle-aged people.

The features of hemodynamics in representatives of the Ukrainian middle-aged population with different body weights and blood pressure have been determined. It has been shown that in the presence of obesity in this population category, significant changes in parameters such as stroke volume, stroke index, cardiac output, cardiac index develop, which progress with the addition of arterial hypertension and indicate preload on the heart with a simultaneous decrease in its contractile function relative to the body area in obese individuals.

It was registered that the links between the levels of renin and aldosterone in the blood and the degree of insulin- and leptinemia, the severity of low-intensity chronic inflammation, the degree of sensitivity of peripheral tissues to insulin in middle-aged people - representatives of the Ukrainian population – are highly probable, direct, of moderate strength.

It has been shown that the presence of obesity in patients with arterial hypertension is a factor that causes an additional increase in the total peripheral vascular resistance.

New confirmations of the results of other researchers on the leading role of visceral obesity in the development of arterial hypertension have been revealed, but data have also been obtained indicating the possibility of gluteofemoral fat to influence the development of diastolic arterial hypertension and heart damage in hypertension.

The informativeness of the assessment by the method of integrated rheography of the body of different parameters regarding the possibility of approximate assessment of renin and aldosterone levels in the circulation by analyzing the correlation between them and the parameters of stroke volume, shock index, cardiac output and cardiac index. The most informative for the evaluation of plasma renin was such a parameter as the shock index, for aldosterone – the stroke volume. Relevant regression equations have been identified that can be used later in research and practical medicine to reliably estimate the levels of these important components of the renin-angiotensin-aldosterone system in middle-aged Ukrainians.

It has been established that the level of blood clusterin can be considered a marker of the risk of developing arterial hypertension in obese Ukrainian population.

It was revealed that the determining factor for the development of arterial hypertension in representatives of the Ukrainian middle-aged population with obesity is the severity of chronic low-intensity inflammation against the background of the same increase in insulin resistance, leptinemia and reninemia, total peripheral vascular resistance – this distinguishes (according to the discriminant analysis) hormonal-hemodynamic patients with concomitant pathology, obesity and arterial hypertension from normotensive obese individuals.

Using the method of discriminant analysis, the classification functions have been determined, which allow predicting the development of arterial hypertension in the middle-aged population with obesity. Certain classification functions are characterized by sufficient sensitivity, specificity and accuracy.

Key words: overweight, obesity, clusterin, aldosterone, renin, leptin, body composition, insulin resistance.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АКМ	– активна клітинна маса
АТ	– артеріальний тиск
БЖМ	– безжирова маса
БІА	– біоімпедансний аналіз
ВЖМ	– відносна жирова маса
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ЖМ	– жирова маса
ЗВ	– загальна вода
ВЗВ	– відносна загальна вода
ЗПСО	– загальний периферичний судинний опір
ЗР	– загальна рідина
ВЗР	– відносна загальна рідина
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ІРГТ	– інтегральна реографія тіла
МТ	– маса тіла
нМТ	– нормальна маса тіла
надлМТ	– надлишкова маса тіла
ОЖ	– ожиріння
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СВ	– серцевий викид
СЕР АТ	– середній артеріальний тиск
СІ	– серцевий індекс
СО	– серцевий об'єм
УО	– ударний об'єм
УІ	– ударний індекс
НОМА-IR	– Homeostasis Model Assessment – insulin resistance