

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Татарникова Ирина Сергеевна

**КЛИНИКО-НУТРИТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ С РАЗЛИЧНЫМИ СУТОЧНЫМИ ПРОФИЛЯМИ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Шпагина Любовь Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор
Герасименко Оксана Николаевна

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Общая характеристика нарушений суточного профиля артериального давления на современном этапе.	13
1.2 Гормональные и нутригенетические аспекты артериальной гипертензии и суточного профиля артериального давления.	19
1.3 Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии.	26
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	32
2.1 Общая характеристика исследования.	32
2.2 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных.	32
2.3 Методы исследования.	36
2.3.1 Методы клинического исследования.	36
2.3.2 Лабораторные исследования.	37
2.3.2.1 Общеклинические.	37
2.3.2.2 Специальные.	38
2.3.2.3 Генетические.	44
2.3.3 Инструментальные методы исследования.	50
2.3.3.1 Общеклинические.	50
2.3.3.2 Специальные.	52
2.3.4 Статистический анализ результатов исследования.	54
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДИППЕР И НОН-ДИППЕР ПРОФИЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ	57
3.1 Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	57
3.2 Особенности системной гемодинамики у больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	67

3.3 Компонентный состав тела и антропометрические показатели больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	74
3.4 Оценка фактического питания больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	79
ГЛАВА 4 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ДИППЕР И НОН-ДИППЕР	88
4.1 Показатели углеводного, белкового и липидного обмена больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	88
4.2 Адипоцитокиновый статус больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	93
4.3 Показатели уровня 25 ОН витамина D больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля	95
4.4 Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей и суточного профиля артериального давления при артериальной гипертензии.	96
4.5 Нутригенетические полиморфизмы при артериальной гипертензии диппер и нон-диппер профиля	98
ГЛАВА 5 АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, НУТРИТИВНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РАЗРАБОТКА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ.	103
5.1 Многофакторный анализ взаимосвязи антропометрических показателей и суточного профиля артериального давления.	103
5.2 Дополнительные критерии диагностики риска развития профиля нон-диппер при артериальной гипертензии	114
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	125
ВЫВОДЫ.	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	133
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По данным многочисленных исследований артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем не только в России, но и в мире. Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), главным образом определяющих высокую смертность [13].

Общепризнано, что профилактика и лечение АГ более эффективны именно на ранних этапах развития заболевания, а не в стадии формирования органических поражений.

Изучение суточного профиля артериального давления (АД) представляет большой интерес. Наряду с другими исследованиями было показано, что уровень ночного АД сам по себе, независимо от уровня дневного или среднесуточного АД, обладает высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых событий и превосходит в этом отношении дневное АД [125].

В настоящий момент ведется направленный поиск факторов, ассоциированных с феноменом неснижения ночного АД. Так, установлена связь нон-диппинга с такими психологическими особенностями, как высокая тревожность, повышенная депрессия, а также с посттравматическим стрессовым расстройством, как у здоровых лиц, так и у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [65, 81, 89, 132]. Социально значимыми факторами, влияющими на неснижение артериального давления в ночные часы, является курение и употребление алкоголя. Выявлено, что употребление алкоголя ассоциируется с меньшей частотой «нон-диппинга», тогда как курение, наоборот, повышает риск отсутствия снижения артериального давления ночью [89].

Наряду с влиянием вышеупомянутых факторов риска работами последних лет установлено, что продолжительность жизни больных с АГ коррелирует с индексом их массы тела (ИМТ), а также абдоминальным типом ожирения. При

этом нет достаточных данных о наличии или отсутствии нарушений нутритивного статуса у больных с артериальной гипертензией при различных суточных профилях АД [73].

Вместе с тем, не только общая масса тела, но и ее составляющие – жировая и тощая массы тела характеризуют состояние нутритивного статуса пациентов с АГ. Результаты современных научных исследований позволяют рассматривать жировую ткань не только как пассивное хранилище энергетического материала и питательных веществ, но и как активный эндокринный и иммунный орган [112]. Адипоциты вырабатывают огромное количество биологически активных веществ – интерлейкины, гормоны жировой ткани (адипоцитокينات), такие как лептин, адипсин, адипонектин, резистин, грелин, α -меланоцитстимулирующий гормон [67].

В литературе практически не освещены вопросы оценки пищевого статуса, гормонозависимых механизмов дисметаболических нарушений, а также генетических особенностей при различных суточных профилях АД. В клинике внутренних болезней весьма актуальны вопросы ранней диагностики нарушений пищевого статуса и уровня пищевых гормонов с целью коррекции метаболических нарушений, в том числе в формировании подходов к комплексному лечению АГ и профилактике осложнений. На сегодняшний день активно внедряется в практику оценка нутригенетического профиля пациента с целью ранней коррекции питания с учетом генетических особенностей. Представляется актуальным исследование особенностей пищевого статуса у больных АГ с различными суточными ритмами. Важной проблемой является изучение структуры фактического питания, компонентного состава тела, профиля гормонов жировой ткани, а также поиск возможной взаимосвязи данных факторов с генетическими особенностями. Эти положения определили цель и задачи исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Существенный вклад в изучение феномена нон-диппер внесли

Ramón C. Hermida, Karaagac K., Kim B. K., Lee H. T. 2017, 2018, 2019. Из отечественных ученых проблемой нарушения суточного профиля артериального давления занимаются Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Конради А. О., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В. 2017, 2018, 2019 и другие. В частности, метаболическими и генетическими аспектами, вопросами оценки нутритивного статуса и особенностями питания при артериальной гипертензии занимаются Гринштейн Ю. И., Огарков М. Ю., Стародубова А. В. и другие. В их работах показано, что феномен нон-диппер – это многофакторное состояние, которое, в том числе, может быть связано с нутритивным статусом или особенностями генетики. Актуальность и недостаточная разработанность данной проблемы с учетом роста частоты сердечно-сосудистой патологии явились основой для планирования настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Выявить клинические, нутритивные, гормональные и генетические особенности артериальной гипертензии с различными суточными профилями артериального давления и оценить их прогностическое значение в формировании феномена нон-диппер.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональные и нутритивные показатели при артериальной гипертензии диппер и нон-диппер.
2. Изучить уровни адипонектина, лептина, лептин-связывающего рецептора, 25 ОН витамина D при артериальной гипертензии диппер и нон-диппер.
3. Изучить полиморфизмы генов ADIPOQ rs266729, rs6444175, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, VDR rs1544410, NADSYN1 rs3829251 при артериальной гипертензии диппер и нон-диппер.
4. Провести анализ ассоциаций клинико-функциональных, нутритивных, гормональных и генетических параметров при артериальной гипертензии диппер и нон-диппер и определить их значение в нарушении суточного профиля

артериального давления.

Научная новизна

В работе впервые в открытом, описательном, сравнительном исследовании на основе комплексной оценки клинико-функциональных, нутритивных, гормональных параметров и анализа нутригенетических полиморфизмов выделены особенности артериальной гипертензии нон-диппер по сравнению с диппер вариантом суточного профиля АД.

Определено, что для больных артериальной гипертензией нон-диппер варианта характерно снижение показателей активно-клеточной массы и избыток общей воды в организме. Установлено критическое значение содержания активно-клеточной массы, ниже которого повышается риск возникновения феномена нон-диппер.

Показано, что при артериальной гипертензии нон-диппер показатели 25 ОН витамина D соответствуют дефициту, в отличие от варианта диппер.

Выявлено, что структура однонуклеотидного полиморфизма VDR rs2228570 при артериальной гипертензии нон-диппер имеет отличия от варианта диппер и контроля. Отмечено, что варианты полиморфизмов генов ADIPOQ rs266729, ADIPOQ rs6444175, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, VDR rs1544410, NADSYN1 rs3829251 при артериальной гипертензии нон-диппер не имеют отличий от диппер и контроля.

На основе многофакторного анализа с построением логико-математической модели разработаны дополнительные критерии прогнозирования риска развития феномена нон-диппер при артериальной гипертензии, включающие в себя показатели пика Е, НОМА-IR, 25 ОН витамина Д, общей воды организма и активно-клеточной массы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представления о роли нутритивного статуса, особенностей питания, витамина D и

гена рецептора витамина D VDR rs2228570 при артериальной гипертензии нон-диппер варианта, возможности их оценки для выбора оптимальной тактики ведения пациентов и профилактики неблагоприятных исходов.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования полученных данных в профилактике и лечении артериальной гипертензии с вариантом суточного профиля артериального давления – нон-диппер.

Методология и методы диссертационного исследования

Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины. Основной методологии диссертационной работы стали данные ранее проведённых российских и зарубежных исследований в изучении артериальной гипертензии с различными видами суточной регуляции артериального давления. В ходе работы были применены клинические, лабораторные, генетические методы исследования артериальной гипертензии и стандартные статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Для артериальной гипертензии нон-диппер характерно преобладание избыточной массы тела и ожирения с абдоминальным типом распределения жировых отложений в сочетании с нарушением композитного состава тела в виде снижения показателя активно-клеточной массы и повышения показателя общей воды в организме.

2. Артериальная гипертензия нон-диппер характеризуется пониженным уровнем адипонектина, соотношения адипонектин/лептин в сочетании с повышенным индексом свободного лептина и дефицитом 25 ОН витамина D в сравнении с диппер.

3. При артериальной гипертензии нон-диппер в отличие от диппер и контроля чаще встречается аллель А и полиморфизм G/A в rs2228570 гена VDR.

4. Высокой прогностической ценностью риска развития феномена нон-диппер при артериальной гипертензии обладают показатели: пика Е, НОМА-IR, 25 ОН витамина D, общей воды организма и активно-клеточной массы.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов и формированием групп сравнения (160 пациентов – мужчины и женщины, из которых 55 человек – группа контроля, 52 пациента с артериальной гипертензией диппер, 53 пациента с артериальной гипертензией нон-диппер), использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, клиническое питание, традиционные аспекты» (Новосибирск, 2017); научно-практическом образовательном форуме «Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика» (Новосибирск, 2018); международном научно-практическом форуме «Стратегическое партнёрство в решении проблем сохранения и восстановления здоровья населения» (Озеро Карачи, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программе инноваций в области медицины труда «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения, профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2019); IV научно-практическом форуме «Карачинские чтения 2019: Современные аспекты профилактики, реабилитации и курортной медицины – новые подходы и актуальные исследования» (Озеро Карачи, 2019); XII Международном конгрессе ISSAM «От молекулярной биологии к медицинской практике в лечении саркопении» (Новокузнецк, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних

болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-молекулярные, генетические и психосоматические фенотипы коморбидных форм профессиональных и внутренних болезней», номер государственной регистрации 01201463369.

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику поликлинического и терапевтического отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы по результатам научного исследования представлены на научных конференциях, опубликованы в ведущих медицинских журналах, включены в план учебного процесса на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России для студентов, клинических ординаторов и врачей.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

По материалам диссертации оформлено учебное пособие «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней» (Новосибирск, 2016), рекомендованное Координационным советом по образованию Новосибирской области «Здравоохранение и медицинские науки».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 145 источниками, из которых 107 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 38 таблиц и 14 рисунков.

Личный вклад автора

Автором работы лично собран весь материал исследований, осуществлялся осмотр пациентов, объективное и антропометрическое обследование. Автором работы лично проводился анализ литературных источников, сбор клинических материалов, статистическая обработка данных и анализ полученных результатов, а также выполнялось написание работы. Выполнение функциональных исследований и определение лабораторных показателей осуществлялось автором совместно с сотрудниками функционального кабинета и лаборатории ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Генетическое исследование осуществлялось автором совместно с сотрудниками лаборатории ИХБФМ СО РАН. Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор Л. А. Шпагина).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика нарушений суточного профиля артериального давления на современном этапе

Высокая значимость проблемы артериальной гипертонии (АГ) обусловлена ее лидирующей ролью в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от данной патологии [8].

Точное измерение, прогнозирование и лечение высокого артериального давления (АД) являются важными проблемами в течении АГ. Было показано, что суточный мониторинг артериального давления (СМАД) превосходит клинические измерения АД, поскольку СМАД может предоставить следующую важную информацию: средний уровень АД, суточную вариабельность АД и краткосрочную вариабельность АД. Среди этих параметров все больше доказательств того, что средний ночной уровень АД является наиболее чувствительным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Согласно исследованиям: высокое ночное АД или недостаточное снижение АД ночью могут быть не только мощным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и маркером ранее существовавших сопутствующих заболеваний, которые привели к состоянию недостаточного снижения АД [110].

Доказано, что наиболее благоприятным паттерном ритма является суточное варьирование показателей артериального давления, соответствующее режиму сон-бодрствование со снижением артериального давления в ночное время на 10–20 % относительно дневных показателей, и именно этот паттерн постепенно становится терапевтической целью в клинических стандартах. Выраженность двухфазного суточного ритма артериального давления день-ночь рассчитывается по суточному индексу, который вычисляется по формуле: $СИ = [(среднее АД дневное - среднее АД ночное) / среднее АД дневное] \times 100 \%$ соответственно для систолического и диастолического давления [7].

Пациентов с суточным индексом 10–20 % называют «дипперами» (dippers),

для них характерен суточный профиль артериального давления, имеющий углубление в виде ковша (dip). Пациенты, не снижающие АД ночью, относятся к категории «нон-дипперов» (non-dippers), для них характерен сглаженный суточный профиль артериального давления без ночного углубления и суточный индекс менее 10 % [7].

Группа пациентов с чрезмерным падением артериального давления в ночное время обозначается как экстремальные дипперы «extreme-dippers», или «over-dippers», суточный индекс у них выше 20 % [7]. Данный суточный профиль является неблагоприятным в плане высокого риска ишемического инсульта в ночное время вследствие гипоперфузии головного мозга (27 % от всех случаев ночных инсультов) [127]. И, наконец, группа пациентов, демонстрирующих отрицательный суточный индекс, – «night-peakers», у которых регистрируется подъем артериального давления в ночное время. У пациентов данной группы наиболее высокий риск геморрагических инсультов – 29 % инсультов [127].

Таким образом, параметры суточного мониторинга артериального давления обладают высокой прогностической значимостью в плане возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее прогностически значимым маркером органических поражений является феномен отсутствия снижения артериального давления в ночные часы.

Типичная картина диппинга объясняется физиологическим уменьшением симпатической активности и увеличением парасимпатической активности нервной системы в ночное время. Эти физиологические изменения активности дневной и ночной автономной нервной системы связаны с супрахиазмальным ядром и его способностью генерировать суточный ритм [129]. С другой стороны, картина нон-диппинга связана с нарушениями циркадного ритма, как независимого фактора под влиянием сопутствующей патологии [60].

В 1988 году О'Брайен предоставил концепцию «non-dippers», описав группу пациентов, у которых снижение АД в ночное время было менее 10 %, а риск инсульта был высоким [111]. Вслед за этим было установлено в нескольких поперечных исследованиях общей популяции пациентов с гипертонией, что

гипертрофия миокарда, нарушение мозгового кровообращения, микроальбуминурия чаще встречаются у нондипперов, чем у дипперов [69, 76, 127]. Помимо прочего синдром неснижения артериального давления ассоциируется с более высокой сосудистой жесткостью, по сравнению с пациентами с диппер статусом, что само по себе является неблагоприятным прогностическим признаком развития ССЗ. Доказана связь между показателями СМАД и поражением органов-мишеней при АГ. Описаны корреляционные связи между показателями СМАД и диастолической функцией ЛЖ [86]. Также отмечено, что данный суточный ритм наиболее часто встречается при реноваскулярной форме симптоматической гипертензии, синдромах Кушинга, Конна, феохромоцитоме [122].

В одной из крупных работ Хансеном было показано, что пациенты с недостаточным снижением артериального давления в ночные часы имели двукратное увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем ССЗ, в которых ассоциация была независимой от офисного и 24-часового уровня АД и других факторов риска ССЗ. Однако при оценке прогностической значимости феномена неснижения артериального давления нужно учитывать плохую воспроизводимость исследований, различие популяций и скорректированных факторов, используемых в каждом исследовании [117]. Систематический обзор Хансена и соавторов показал, что нон-диппер был связан с более высокой суммарной смертностью и сердечно-сосудистыми событиями в целом, по сравнению с 24-часовым уровнем АД, хотя добавил лишь 0,1 % прогностической ценности [117].

Профиль нон-диппер часто сопровождается высоким ночным АД. Однако эти два фенотипа не всегда присутствуют одновременно, и поэтому патофизиологические и клинические последствия каждого могут различаться [71, 72, 117, 118].

Несмотря на многолетние исследования нон-диппинга, нет ни одного четкого механизма возникновения данной патологии. Считается, что вегетативная нервная система играет основную роль в неснижении АД. Помимо вегетативной

дисфункции в этиологии нон-диппинга играет роль ряд клинических предпосылок, таких как солечувствительность, низкое качество сна, нарушение биологических циркадных ритмов и другие факторы [18].

Трудно изменить вегетативную дисфункцию у пациентов, являющихся нон-дипперами, или у пациентов с ночной гипертензией, поскольку это явление в определенной степени отражает неблагоприятное состояние здоровья (например, пациенты с диабетической нейропатией, пациенты с ранее существовавшими цереброваскулярными или нейродегенеративными заболеваниями). Клинические последствия неснижения АД при отсутствии ночной гипертензии могут варьировать в зависимости от возраста, статуса курения, наличия антигипертензивных препаратов и сопутствующих заболеваний, таких как диабет, хронические заболевания почек и ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания [118]. Тем не менее, ученые сходятся во мнении, что неадекватное снижение АД в ночное время при наличии АГ является прогностически неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Фенотипическая картина больных нон-диппер представляется различной. Так, в исследовании Яно, нон-дипперы чаще представлены в более старшей возрастной группе (76 лет), мужским полом и худощавым телосложением. Также нон-дипперы отличались плохими физическими данными и когнитивной дисфункцией. В данном исследовании нон-диппинг рассматривают как маркер общего плохого состояния здоровья, а не как причину такового [62, 77, 119, 127].

Относительно половой дифференцировки встречаются и другие работы, указывающие на преобладание нарушения суточной регуляции АД в большинстве у мужчин [1]. В этом же исследовании и в ряде других [5] показано, что профиль нон-диппинга ассоциируется с повышенным индексом массы тела, в частности, у пациентов с преобладанием абдоминального ожирения. Кроме того, метаболические нарушения при АГ, ассоциированной с метаболическим синдромом, являющиеся потенциальными кардиологическими детерминантами, вызывают особый интерес на сегодняшний день.

Распространенность АГ в сочетании с метаболическим синдромом

составляет 30–40 % среди лиц взрослого населения [5]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС возрастает в 3–4 раза, а сочетание АГ с метаболическими нарушениями одновременно повреждает больше органов-мишеней [21, 96].

Некоторые исследования свидетельствуют об активации симпатической нервной системы у пациентов с ожирением и высококалорийным рационом. Замечена положительная корреляция между концентрацией норадреналина в плазме и периферических тканях с уровнем потребляемых калорий [135]. Ожирение может приводить к увеличению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперинсулинемии, увеличению циркуляции свободных жирных кислот и уровня адипоцитокинов, что в свою очередь приводит к увеличению симпатической активности [129]. Наличие ожирения также вносит свой вклад в нарушение физиологического баланса диуреза и натрийуреза. Задержка натрия у пациентов с ожирением может быть связана с нарушением реабсорбции натрия в связи с гистологическими изменениями в мозговом слое почек в виде сдавливания почечных канальцев и уменьшения их поперечного сечения, что удлиняет время, необходимое для реабсорбции натрия. Обнаружена положительная корреляция между уровнями активности ренина, ангиотензина I и ангиотензина II, альдостерона плазмы и ожирением. Независимо от наличия жидкости и натрия, эту корреляцию можно объяснить жиром, который окружает почки и генерирует давление, вызывающее секрецию ренина [129].

Популяционных исследований по распространенности нон-дипперов среди лиц с метаболическим синдромом (МС) не проводилось, но при исследовании связи между МС и нарушением ночного снижения АД установлено, что распространенность нон-диппинга значительно выше среди пациентов с МС с поправкой на искажающие факторы, включая возраст, уровень креатинина, возраст и курение сигарет, по сравнению с лицами с нормальной массой тела [62]. Повышение 24-часовой нагрузки может быть добавлено к уже имеющимся кардиометаболическим рискам, связанным с метаболическим синдромом [25].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов пересмотра

2018 г., риск сердечно-сосудистых событий зависит как от индекса массы тела (ИМТ), так и от типа ожирения. Известно, что риск сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии, сахарного диабета взаимосвязан с соотношением окружности талии и окружности бёдер (ОТ/ОБ) [31]. При изучении связи суточных ритмов АД у пациентов с наличием метаболического синдрома и абдоминального ожирения (АО) имеются данные о том, что среди пациентов с АГ и АО преобладают нон-дипперы. Недостаточное снижение АД в ночные часы регистрируется не только у больных с АО в сочетании с АГ, но и у больных с АО без АГ [9]. Помимо того, что нон-дипперы имеют более высокие коэффициенты талия/бедро, в этой группе пациентов регистрируются высокие показатели мочевой кислоты, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Анализ рисков показал, что гиперурикемия является фактором риска для возникновения нон-диппинга. Представляется тесная связь между гиперурикемией и нон-диппингом, что может служить основанием для клинициста в формировании соответствующего подхода [12, 28].

Наличие у пациентов с АГ избыточной жировой ткани часто сочетается с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [106], что, в свою очередь, может вести к более серьезным нарушениям углеводного обмена. Установлено, что наличие нарушений углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам) имеет первостепенное значение для всех переменных, оценивающих ночное снижение АД независимо от уровня и тяжести ожирения и дневного АД в случае с тяжелой степенью ожирения. При сравнении пациентов с НТГ и без нарушения толерантности к углеводам выявлено, что в ночное время САД и ДАД были значительно выше, а процентное снижение САД и ДАД были значительно ниже у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [82]. Некоторые авторы утверждают, что непосредственно статус нон-диппинга является независимым фактором НТГ [47, 66, 110]. Развитие гипертонии у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией можно объяснить антидиуретическим эффектом инсулина, активацией симпатической нервной системы, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, почечными

эффектами инсулина, выражающимися в нарушении реабсорбции натрия, описанными выше [103].

Пациенты с сахарным диабетом также имеют более высокий риск развития артериальной гипертензии с феноменом нон-диппер. Корреляции нарушения суточных колебаний с наличием сахарного диабета показаны как при 2-ом, так и при 1-ом типе диабета. Уменьшение вагусной регуляции, выражающейся в нарушении суточного паттерна, в данном случае можно расценивать, как вид автономной нейропатии [93, 108].

1.2 Гормональные и нутригенетические аспекты артериальной гипертензии и суточного профиля артериального давления

Патогенетическая роль ожирения и метаболического синдрома в возникновении артериальной гипертензии неоднократно подтверждена различными исследованиями. Ключевыми механизмами являются: активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентность и развивающийся на этом фоне каскад нарушений углеводного обмена, дисбаланс адипокинов и увеличение цитокинов [88, 114]. На сегодняшний день жировая ткань рассматривается не только как один из крупнейших источников энергии в организме, но и как эндокринный орган, обменные процессы которого регулируются посредством множества нервных импульсов и гуморальных реакций, а также различными биологическими веществами – адипокинами, которые включают в себя адипонектин (ADIPOQ), интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), резистин, васпин, висфатин и многие другие вещества [46, 70, 105].

Некоторые авторы говорят о ключевой роли адипокинов в формировании АГ в условиях избыточной массы тела и ожирения [48]. Говоря о жировой ткани, как эндокринном органе, стоит упомянуть, что на сегодняшний день не только висцеральный жир является фактором риска метаболических заболеваний. Происходит пересмотр этиопатогенеза ожирения, СД 2 типа и ССЗ в связи с

накоплением данных об особенностях периваскулярной жировой ткани – как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний даже при отсутствии висцерального ожирения. Периваскулярная жировая ткань в зависимости от типов адипоцитов, входящих в ее состав, обладает различной паракринной и эндокринной активностью [63]. Соответственно, изучение гормонов жировой ткани, связи их с различными заболеваниями представляет интерес не только у пациентов с избыточной массой и ожирением, но и при нормальной массе тела [57].

Лептин является адипоцит-специфическим гормоном, регулирующим массу тела, относится к семейству цитокинов (сигнальных белков), образуемых жировой тканью пропорционально ее массе. Он имеет тесную связь с ЦНС, влияя на энергетические затраты и на потребность в питании. Являясь сигнальным гормоном для гипоталамуса, действует опосредованно через гипоталамические рецепторы, тем самым, регулируя аппетит [92].

Рецептор лептина, кодируемый геном LEPR, активируется лептином, который прикрепляется (связывается) с рецептором, вписываясь в него как ключ в замке. Рецептор лептина принадлежит к семейству цитокиновых рецепторов gp130, которые, как известно, стимулируют транскрипцию генов посредством активации цитозольных белков STAT. Рецептор лептина участвует в регуляции метаболизма жира, а также способствует гемопоэзу, что необходимо для нормального лимфопоэза. Мутации в гене LEPR были связаны с ожирением, дисфункцией гипофиза [44, 97, 100].

Центральные и периферические эффекты лептина опосредуются посредством активации различных сигнальных путей, таких как каскад JAK2/STAT3 и MAPK/FOS. В гипоталамусе лептин действует как фактор, регулирующий аппетит, который вызывает уменьшение потребления пищи и увеличение потребления энергии за счет индукции анорексигенных факторов и подавления орексигенных нейропептидов, а также регулирует костную массу и секрецию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых гормонов (по сходству) [84]. На периферии он усиливает основной обмен веществ, влияет на репродуктивную

функцию, регулирует функцию бета-клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина, является проангиогенным и влияет на врожденный и адаптивный иммунитет [99]. Контроль энергетического гомеостаза и продукции меланокортинов (стимуляция POMC и полная репрессия транскрипции AgRP) обеспечивается передачей сигналов STAT3, тогда как различные сигналы регулируют NPY и контроль фертильности, роста и гомеостаза глюкозы. Лептин участвует в регуляции контррегуляторного ответа на гипогликемию путем ингибирования нейронов парабрахиального ядра. Оказывает специфическое влияние на ответы T-лимфоцитов, дифференциально регулируя пролиферацию T-клеток памяти. Лептин увеличивает продукцию цитокинов Th1 и подавляет продукцию Th2 (по сходству) [98].

Обычно жировые клетки организма выделяют лептин пропорционально их размеру. Когда жировые клетки становятся больше, они производят больше лептина. Этот рост лептина указывает на то, что запасы жира растут. В гипоталамусе связывание лептина с его рецептором запускает серию химических сигналов, которые влияют на чувство голода и помогают вызвать чувство сытости [140, 143].

Производство лептина при ожирении повышено, уровень лептина в сыворотке крови находится в положительной корреляции с объемом жировой ткани в организме, причем, его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Тем не менее, концентрация лептина широко варьирует у людей с одинаковым показателем индекса массы тела, причиной чему могут служить как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [14, 17, 33].

Экспрессия лептинового рецептора выявлена также в периферических тканях – легких, почках, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках, стволовых клетках гемопоэза и скелетных мышцах. Лептин также вырабатывается гладкомышечными клетками сосудистой стенки и кардиомиоцитами. Кроме этого, влияя на симпатическую нервную систему, лептин повышает артериальное давление, частоту сердечных сокращений,

порождает изменение процессов, связанных с термогенезом [32]. Обнаружено, что плазменный уровень лептина повышен при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда [75]. Считается, что гиперлептинемия вносит определенный вклад в развитие артериальной гипертензии и неблагоприятных последствий метаболического синдрома, а также является спутником МС [11]. Помимо прессорного эффекта лептин стимулирует деление клеток, а также обладает провоспалительным и профибриногенным действием. Имеются данные ассоциации содержания лептина с уровнем холестерина ЛПНП. Выявленные ассоциации могут быть обусловлены гиперактивацией симпатической НС – как одного из путей формирования ИР и в дальнейшем метаболического синдрома [20, 26]. Лептин усиливает процессы ангиогенеза, что при наличии МС способствует поражению сосудов, а стимулирующее действие на симпатодреналовые реакции будет способствовать стойкому повышению АД через реализацию эффектов РААС и гиперсекрецию ренина [6, 101]. В крупном исследовании было показано, что лептин связан с повышением систолического, диастолического, среднего и пульсового давления. Замечено, что взаимосвязи показателей повышения давления и уровня лептина были сильнее у мужчин [90]. Помимо этого, выявлена прямая связь между уровнем лептина и показателями артериальной жесткости артерий, что также приводит к повышению АД [58, 121].

Адипонектин (GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30) по своей структуре является коллагеноподобным белком, схожим с коллагеном X и VIII типа, а также фактором комплемента C1q, участвующим в реализации иммунного ответа организма. Человеческий адипонектин, секретируемый в адипоцитах, существует в трех мультимерных формах: с высокой молекулярной массой (HMW), со средней молекулярной массой (MMW) и с низкой молекулярной массой (LMW) [102]. Ген ADIPOQ, кодирующий данный белок, расположен на хромосоме 3q27, экспрессируется исключительно в жировой ткани, кодируя белок. Кодированный белок циркулирует в плазме и участвует в обменных и гормональных процессах. Мутации в этом гене связаны с дефицитом адипонектина [45, 55].

Адипонектин является одним из важнейших адипокинов, участвующим в контроле жирового обмена и чувствительности тканей к инсулину, обладая прямой антидиабетической, антиатерогенной и противовоспалительной активностями [54]. Данные эффекты реализуются за счет способности адипонектина подавлять индуцированную TNF адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, ингибировать передачу сигналов эндотелиального нуклеарного (ядерного) фактора κ B (карра В – «каппа-би»; NF- κ B) – через аденилатциклазный путь (цАМФ-зависимый путь), а также экспрессировать молекулы адгезии сосудистых клеток и стимулировать фосфорилирование и активацию аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (adenosine monophosphate-activated protein kinase – АМРК) в печени и скелетных мышцах, улучшая утилизацию глюкозы и сжигание жирных кислот [107, 123].

Концентрация данного адипокина в крови обратно коррелирует с массой жировой ткани и его положительные эффекты являются дозозависимыми. Так, при метаболическом синдроме концентрация адипонектина снижается – отрицательная корреляция с ИМТ, причем, отрицательная корреляция уровня адипонектина и выраженности висцерального ожирения сильнее, чем между адипонектином и степенью подкожного ожирения [115].

В организме он выступает противовоспалительным агентом, конкурентным антагонистом ФНО- α , сдерживает активацию макрофагов, повышает чувствительность тканей к инсулину, ускоряет окисление глюкозы в мышцах, подавляет глюконеогенез. Большинство противовоспалительных влияний адипонектина связаны с активацией эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и увеличением продукции оксида азота в эндотелии сосудов. Повышенные уровни адипонектина в плазме увеличивают продукцию NO в плазме и вазодилатацию, оказывая протективный эффект на эндотелий и препятствуя развитию ССЗ [15]. В свою очередь, одним из патологических звеньев развития и прогрессирования ССЗ при метаболическом синдроме является дисфункция эндотелия, маркером которой может служить недостаточный синтез NO в результате дефицита адипонектина [35].

Клинические исследования также показали, что низкие уровни адипонектина были связаны с неблагоприятными метаболическими состояниями, такими как диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистой патологией [14]. В том числе его низкий уровень ассоциирован с атерогенным липидным профилем и высоким уровнем артериального давления. Адипонектин рассматривается как кардиопротективный гормон, нормальное содержание которого ассоциировано со снижением оксидативного стресса, гипертрофии миокарда левого желудочка и воспалением [80, 133].

В ряде исследований было показано, что полиморфизм гена ADIPOQ связан с гипертонией, однако данные противоречивы. По данным метаанализа объединенные результаты полиморфизма rs2241766 показали значительное увеличение риска гипертонии у носителей аллеля G. Кроме того, полиморфизм rs 266729 показал также повышенный риск гипертонии, но в рецессивной модели GG. Полиморфизм rs1501299 показал снижение риска гипертонии при наличии аллели T [56].

Ряд исследователей рассматривает гипoadипонектинемия как результат различных мутаций, так и как самостоятельный маркер метаболического синдрома. Исходя из связи низкого уровня адипонектина с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией, гипoadипонектинемия также рассматривается как независимый фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа у относительно здоровых людей [30, 50, 113, 120]. Тем не менее, данные неоднозначные. Так по материалам отечественных исследователей, гены, определяющие пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2), в гораздо меньшей степени ассоциированы с развитием СД2, чем в зарубежных исследованиях [2].

В свою очередь, данные о влиянии гормонов жировой ткани на суточный ритм артериального давления встречаются редко и они достаточно противоречивы. Так есть данные, что концентрация адипонектина в плазме связана с амбулаторным дневным систолическим давлением, но не с диппер-статусом. Не наблюдалось связей между систолическим синдромом снижения и

уровнем адипонектина [145]. Другие группы авторов публикуют данные о более высоких уровнях инсулина и низких показателях адипонектина в группе пациентов нон-диппер [85], а также более высокую распространенность НАЖБП в данной группе пациентов по сравнению с дипперами при отсутствии основных сердечно-сосудистых факторов риска [95]. Учитывая эти данные, авторы предполагают, что терапевтическая модуляция адипонектина или резистентности к инсулину может обеспечить дополнительное преимущество в обычной антигипертензивной терапии.

Касаемо пищевого рациона нондипперов значимых исследований не проводилось. Употребление большого количества соли, как правило, ассоциируется с высоким АД, но отчетливая зависимость отмечается не всегда. Феномен различного влияния солевой нагрузки на АД получило название солечувствительности. Тем не менее, в контроле над артериальным давлением (АД) ведущую позицию занимает ограничение поступления хлорида натрия – ежедневное употребление соли рекомендуется снизить до 3–5 г в сутки; максимально безопасной верхней границей считается 6 г соли в день [23]. Солечувствительность ассоциируется с нарушениями циркадного ритма АД: среди солечувствительных пациентов с АГ преобладают нон-дипперы в связи с нарушением способности почечной экскреции натрия [1, 124].

Авторы предполагают, что диетическое ограничение соли может предотвратить задержку натрия и восстановить суточный профиль АД (для подтверждения – могут ли эти меры снизить риски, необходимы широкомасштабные исследования) [83]. При ограничении натрия у пациентов с метаболическим синдромом падение артериального давления ночью усиливалось. Распространенность чувствительности к натрию у больных с метаболическим синдромом была значительно выше, чем у пациентов без метаболического синдрома (70,6 % против 36,0 %). Повышенный риск развития ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом может быть связан с чувствительностью к натрию и нон-диппингом [103].

Помимо прочего, установлена связь нон-диппинга с такими

психологическими особенностями как высокая тревожность, повышенная депрессия, а также с посттравматическим стрессовым расстройством, как у здоровых лиц, так и у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [64, 74, 109–116]. Не менее важный аспект нарушений суточного ритма регуляции артериального давления – особенности образа жизни. Показано, что у здоровых испытуемых ночное неснижение АД ассоциируется с низким качеством жизни, низкой социальной поддержкой, симптомами депрессии, жизненного истощения, стрессом аккультурации, короткой продолжительностью и низким качеством сна [109, 128, 141]. Установлено, что работа в ночную смену способствует изменению паттерна циркадного ритма артериального давления в сторону нон-диппер с первых суток смены режима сон/бодрствование, а восстановление благоприятного диппер-профиля происходит не менее чем через 4 дня после окончания работ в ночные смены [37]. Социально значимыми факторами, влияющими на неснижение артериального давления в ночные часы, является курение и употребление алкоголя. Выявлено, что употребление алкоголя ассоциируется с меньшей частотой нон-диппинга, тогда как курение, наоборот, повышает риск отсутствия снижения артериального давления ночью.

1.3 Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии

На сегодняшний день исследование роли витамина D в формировании социально-значимых заболеваний занимает отдельное место. Все больше клинических и экспериментальных данных говорят о связи дефицита витамина D в развитии ряда злокачественных опухолей, сахарного диабета (СД), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, бесплодия, а также некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая артериальную гипертензию [79, 130, 136].

Изучены 2 формы витамина D – эргокальциферол (витамин D₂, который и был открыт первым) и холекальциферол (витамин D₃). Витамин D₂ поступает в основном из пищи и на его долю приходится малое количество. Уровень витамина D₃ зависит от его поступления с пищей, а также от процессов его

биосинтеза из 7-дегидрохолестерола в эпидермисе под влиянием УФ солнечных лучей [91].

Метаболизм холекальциферола в организме человека включает следующие этапы: под воздействием солнечных УФ-лучей из 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) образуется прехолекальциферол (пре-витамин D₃), последний переходит в витамин D₃ (холекальциферол) под действием температуры тела [91]. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Там он метаболизируется с помощью фермента 25-гидроксилазы до 25-гидроксихолекальциферола – 25(OH)D₃. Последний является главным циркулирующим метаболитом витамина D и имеет очень низкую биологическую активность. Посредством определения концентрации 25(OH)D₃ судят о содержании в организме всех форм витамина D. Далее, 25(OH)D₃ в проксимальных почечных канальцах под действием митохондриального фермента 1 α -гидроксилазы подвергается 1- или 24-гидроксилированию с образованием 1,25(OH)₂D₃ (Кальцитриола) или 24,25(OH)₂D₃ (Секакальцифедиола) соответственно [91]. Выяснилось, что главным ферментом, осуществляющим реакцию гидроксилирования витамина D₃ в 25(OH)D₃, является CYP3A4, или, по-другому, 25-гидроксилаза. Гидроксилирование 25(OH)D₃ до 1,25(OH)₂D₃ и 24,25(OH)₂D₃ осуществляют 2 изофермента цитохрома P-450: CYP27A1 и CYP27B1, которые локализованы в проксимальных почечных канальцах [91].

Многоспекторное влияние витамина D в развитии ряда заболеваний связано с тем, что экспрессия рецепторов к витамину D представлена во многих клетках и тканях организма (коже, печени, почках, эндокринной, опорно-двигательной, желудочно-кишечной, репродуктивной, иммунной, дыхательной, центральной нервной системе, а также сердечно-сосудистой, в частности, в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, эндотелии сосудов [142]).

Связь между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и уровнем артериального давления (АД) подтверждает ряд различных исследований [137, 138, 139, 144].

Что касается патогенеза формирования артериальной гипертензии, известно, что ключевым звеном механизма является нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В свою очередь, в исследованиях *in vitro* было установлено, что кальцитриол или 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D) подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов, а также тормозит высвобождение из лимфоцитов цитокинов [3]. Было установлено, что независимо от уровня кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови в условиях дефицита витамина D или при отсутствии его рецепторов, увеличивается экспрессия гена ренина, что влечет за собой повышение уровня ренина и ангиотензина II [3].

Отдельно хочется отметить, что в ряде работ было установлено, что помимо изолированного снижения уровня витамина D, важное значение на регуляцию артериального давления имеет уровень паратгормона, повышающийся в условиях дефицита витамина D. Обнаружено наличие положительных связей между увеличением концентрации ПТГ в крови, параметрами ремоделирования сосудов, степенью гипертрофии кардиомиоцитов [16]. Некоторые авторы указывают на провоспалительные свойства ПТГ, а именно, его влияние на высвобождение цитокинов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [40; 42].

В работах Янковской Л.В. и соавторов встречается информация о связи дефицита витамина D с показателями СМАД в показателях превышения пороговых значений САД/ДАД за сутки, за день, за ночь, индекса САД/ДАД за сутки, за день, повышенную вариабельность САД/ДАД за ночь и ДАД за день [27]. Также данной группой ученых при сравнительном анализе показателей СМАД было получено достоверное повышение вариабельности ДАД только в дневное время при наличии дефицита витамина D. Данная группа исследователей указывает на 70 % специфичность прогнозирования повышенной вариабельности ДАД за ночь при его уровне паратгормона 40,4 пг/мл и выше независимо от уровня общего 25(OH)D плазмы крови. А на фоне дефицита/недостаточности

витамина D в организме определение ПТГ в плазме крови у лиц с АГ позволит со специфичностью 74 % прогнозировать повышенную вариабельность САД и ДАД за ночь при его уровне 41,0 пг/мл и выше [38].

Похожие данные представляют и зарубежные авторы. Так показано, что пациенты с артериальной гипертонией нон-диппер варианта показали более низкий уровень витамина D, чем дипперы и пациенты с нормальным АД ($9,7 \pm 6,1$) против ($14,9 \pm 10,1$) по сравнению с ($16,4 \pm 9,5$) нг/мл, $P = 0,001$) и более высокие уровни ПТГ, чем у дипперов ($74,8 \pm 34,7$) против ($53,3 \pm 19,9$) нг/мл, $P = 0,001$). Наблюдалась положительная корреляция между витамином D и ночным снижением АД ($r = 0,34$, $P = 0,001$), тогда как существенная отрицательная корреляция присутствовала между уровнем паратгормона и ночным снижением АД ($r = -0,26$, $P = 0,006$). В корреляционном анализе уровень ПТГ независимо коррелировал с ночным снижением АД при гипертонии ($\beta = -0,07$, 95 % доверительный интервал: $-0,114 \dots +0,025$, $P = 0,003$) [94].

Исходя из полигенного характера развития АГ, в последние годы предпринимаются попытки выявления так называемых «генов-кандидатов». Одним из таких генов может быть ген рецептора витамина D (VDR) [68]. Это связано с тем, что ген VDR кодирует внутриклеточный рецептор, способный, в том числе, связывать активные формы витамина D, опосредованно влияя на уровни систолического и диастолического давления [78]. Ранее уже обсуждалось, что рецептор витамина D широко представлен во многих клетках и тканях организма, изучены ассоциации его полиморфизмов с развитием хронической обструктивной болезни легких, псориаза, раковых опухолей, сахарного диабета 2 типа, болезни Паркинсона и др. Однако работы, посвященные определению ассоциативной взаимосвязи полиморфных вариантов гена VDR с развитием АГ, немногочисленны, а их результаты, порой, противоречат друг другу [41, 59].

Что касается отечественных исследователей, группа московских ученых представила данные об имеющихся полиморфизмах в сайте FokI гена VDR у больных с АГ и ожирением, а также влияние их на возраст развития АГ, характер течения и частоту развития осложнений [10, 29].

Несмотря на имеющиеся литературные данные, представляется актуальным изучение нутритивного статуса, уровня витамина D и паратгормона, а также нутригенетических полиморфизмов при артериальной гипертензии нон-диппер, что позволит улучшить качество лечебно-диагностических мероприятий и улучшить течение и прогноз заболевания.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в литературе описаны наиболее характерные нутритивные нарушения при АГ, такие, как избыточная масса тела, нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, дисфункция жировой ткани, а также низкий уровень витамина D. У больных АГ нон-диппер, согласно приведённым данным, данные нарушения могут встречаться чаще.

Известно, что жировая ткань, вследствие своей гормональной активности, участвует в развитии проатерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и процессах атерогенеза. Описано, что у лиц с АГ и избытком жировой ткани усилен синтез лептина и снижена функция лептиновых рецепторов в гипоталамусе, что приводит к лептинорезистентности и блокаде чувства насыщения при потреблении пищи. Помимо прочего, у лиц с метаболическим синдромом чаще встречается гиповитаминоз D, что вносит дополнительный вклад в прогрессирование сердечно-сосудистой патологии.

Современная оценка нутритивного статуса включает в себя изучение компонентного состава тела, метаболических показателей и адипоцитокиновой активности жировой ткани. В настоящее время для коррекции нутритивных и метаболических нарушений разработан широкий ряд немедикаментозных мероприятий и лекарственных препаратов.

В литературе недостаточно освещены вопросы комплексной оценки пищевого статуса при АГ нон-диппер, отсутствуют данные о характерных для нон-диппер особенностях нутритивных нарушений, компонентного состава тела, профиля гормонов жировой ткани, уровня витамина D, нутригенетических полиморфизмах, а также взаимосвязи этих факторов с клинико-функциональными

параметрами. Важным представляется определение дополнительных маркёров диагностики нутритивных нарушений при АГ нон-диппер варианта, что определило цель и задачи исследования.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Одобрение на выполнение работы получено в комитете по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 91 от 18.11.2016). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Обследование проводилось с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании комитета по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В условиях амбулаторного консультативно-диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (главный врач – д-р мед. наук, профессор Шпагина Л. А.), клинической базе кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, было проведено обследование 105 пациентов – мужчины и женщины в возрасте 30–60 лет с верифицированными диагнозами артериальной гипертензии (АГ). В качестве группы контроля обследовано 55 пациентов в возрасте 30–60 лет без АГ.

2.2 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

Проведено открытое, описательное, сравнительное исследование в трех параллельных группах, среди которых группа больных АГ диппер варианта АД включала 52 человека, группа больных АГ нон-диппер варианта АД – 53 человека, группа контроля составила 55 человек, соотносящаяся по полу и возрасту с

исследуемыми группами.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

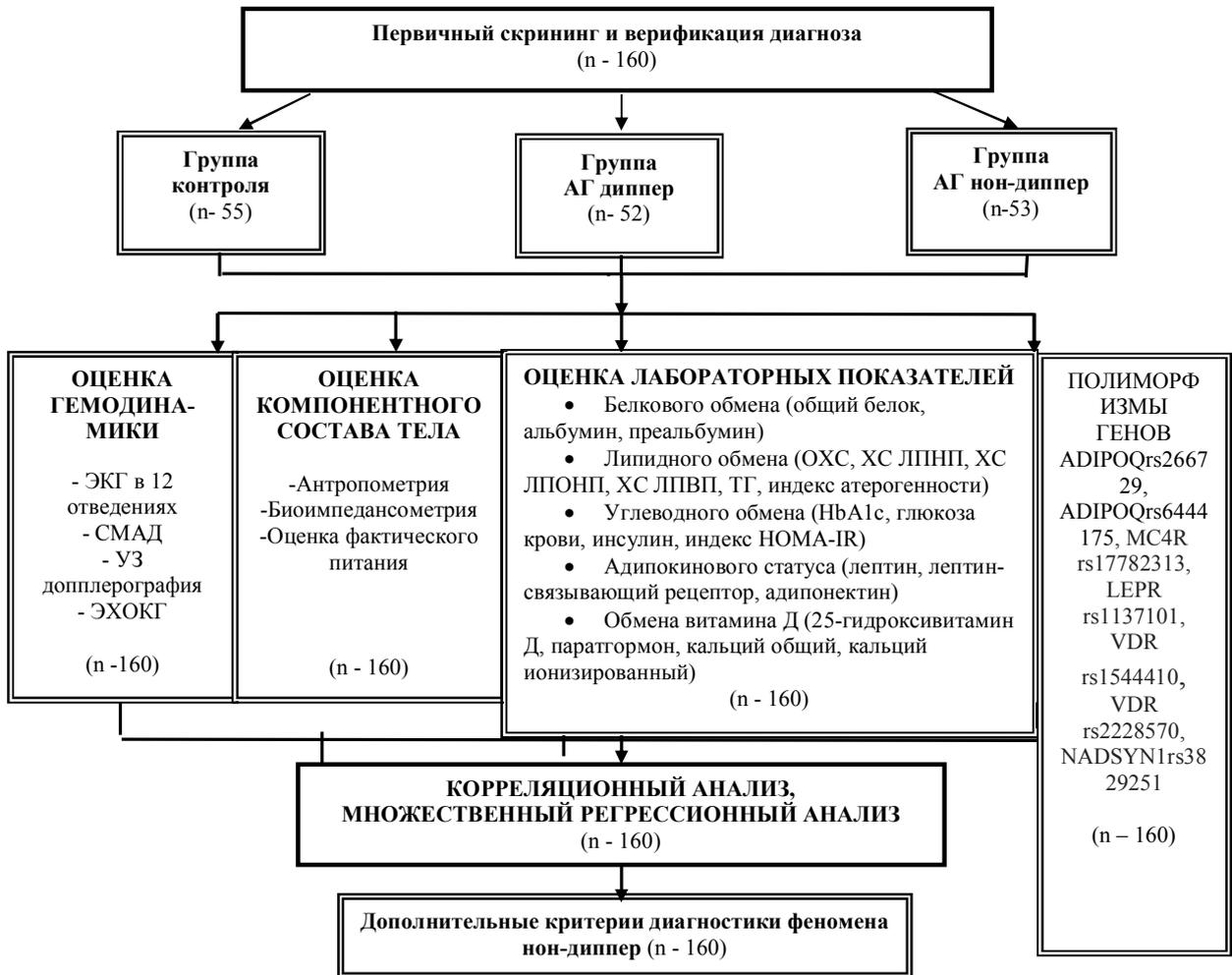


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведено клиническое, функциональное и лабораторное обследование для всех пациентов с занесением данных в карту пациента.

Оценка фактического питания пациентов проводилась с помощью компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» НИИ питания РАМН, 2005.

Для оценки нарушений в состоянии нутритивного статуса у пациентов с артериальной гипертензией с феноменом ночного неснижения артериального давления, помимо расчета индекса массы тела, проведен специальный метод

обследования: оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии аппаратом МЕДАСС АВС-01 (Россия).

Оценка вероятности синдрома обструктивного апноэ сна проводилась с помощью анкеты для первичного опроса пациента – шкалы STOP-BANG.

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, включая оценку функции печени (АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина) и почек (мочевина, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration с использованием креатинина (CKD-EPI). Исследование показателей углеводного (уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови, гликированный гемоглобин), белкового (общего белка, альбумина, преальбумина, трансферрина), липидного (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности) обменов, а также уровень 25 ОН витамина D в сыворотке крови как дополнительный критерий оценки метаболического здоровья при артериальной гипертензии с феноменом ночного неснижения артериального давления.

Нутригенетическое исследование заключалось в определении полиморфизмов генов ADIPOQ rs266729, ADIPOQ rs6444175, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, VDR rs1544410, VDR rs2228570, NADSYN1 rs3829251.

Для анализа лабораторных показателей у всех пациентов был произведен забор крови в специальные охлажденные пробирки с реактивом – ЭДТА.

Гемодинамические параметры оценивались с помощью электрокардиографии, суточного мониторирования артериального давления, ультразвуковой доплерографии сонных артерий, эхокардиографии.

Диагноз артериальной гипертензии, её стадия, степень и риск устанавливались согласно клиническим рекомендациям [13].

Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<p>- пациенты, подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании до проведения каких-либо процедур исследования;</p> <p>- пациенты в возрасте 30–60 лет, мужского и женского пола;</p> <p>- пациенты с артериальной гипертензией I–II степени, стадии 1-3, согласно Рекомендации по ведению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 года (код I10, I11);</p> <p>- Период отмены базисных гипотензивных препаратов перед включением в исследование 2 недели (больные обеспечивались препаратами неотложной помощи);</p> <p>- ИМТ до 40 кг/м²</p>	<p>- отсутствие информированного согласия больного;</p> <p>- наличие любых хронических заболеваний в стадии декомпенсации;</p> <p>- острый коронарный синдром, инсульт в ранней восстановительной стадии, ТИА, любые значимые хирургические вмешательства на сердечно-сосудистой системе (ЧКВ, АКШ, МКШ, каротидная ангиопластика и т. д.) в течение последних 6 месяцев;</p> <p>- гемодинамически значимые пороки сердца;</p> <p>- сердечная недостаточность ФК II стадии и выше по NYHA;</p> <p>- тиреотоксикоз, некомпенсированный гипотиреоз;</p> <p>- заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции;</p> <p>- голодание, низкобелковая диета;</p> <p>- заболевания почек, сопровождающиеся нефротическим синдромом;</p> <p>- заболевания печени, приводящие к нарушению белок-синтезирующей функции;</p> <p>- ревматические заболевания;</p> <p>- бронхиальная астма;</p> <p>- туберкулез и онкологические заболевания;</p> <p>- ХОБЛ и дыхательная недостаточность;</p> <p>- беременность и лактация;</p> <p>- сахарный диабет;</p> <p>- ИМТ > 40 кг/м²;</p> <p>- ВИЧ-инфекция;</p> <p>- психические заболевания</p>

Для группы контроля:

- удовлетворительное стабильное состояние здоровья;
- нормальное артериальное давление (до 140/90 мм рт. ст.);
- сопоставимость по полу и возрасту с группой пациентов с АГ.

Все больные были разделены на группы:

- пациенты с АГ нон-диппер;
- пациенты с АГ диппер;
- группа контроля.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Методы клинического исследования

Клиническая антропометрия включала в себя: измерение роста и массы тела пациента. Для измерения роста применялся ростомер, для измерения массы – напольные весы. Стандартизированная оценка массы тела определялась с помощью вычисления индекса массы тела (ИМТ; или индекс Кетле). Индекс массы тела – отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м). Нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,50–24,99 кг/м², избыточной – 25,0–29,99 кг/м², ожирение 1 степени – 30,0–34,99 кг/м², ожирение 2 степени – 35,0–39,99 кг/м², ожирение 3 степени – более 40,0 кг/м², что соответствует классификации ВОЗ.

Помимо оценки количества жировой массы, определялся тип распределения жировых отложений. С этой целью измеряли окружность талии, окружность бедер и их отношение (ОТ/ОБ). Измерение проводилось с помощью сантиметровой ленты. Отсутствие абдоминального ожирения у мужчин характеризует ОТ/ОБ < 0,9, у женщин – ОТ/ОБ < 0,85.

Для оценки фактического питания пациентов за последний месяц использовалась компьютерная программа «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН). Программа представляет собой компьютеризированный метод частотного анализа питания человека, который

сводит к минимуму риск неадекватной оценки пациентом собственного питания. В качестве иллюстративного материала в программу введен «Атлас пищевых продуктов» – цветные фотографии продуктов, приготовленных блюд в натуральную величину с указанием соответствующего им веса (фото).

Оценивали профиль потребления пищевых веществ, частоту и объем потребления основных продуктов и блюд, уровень двигательной активности в будние и выходные дни.

Рассчитывали общую калорийность рациона, его химический состав, риски недостатка и избытка потребления основных витаминов и минеральных веществ с учетом «Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08).

Итоговый протокол содержит рассчитанный уровень величины основного обмена, рекомендации по калорийности, структуру показателей пищевой ценности по продуктовым группам, а также график характеристик пищевой ценности в отношении к нормам.

2.3.2 Лабораторные исследования

2.3.2.1 Общеклинические

Обязательное клиническое обследование включало в себя проведение лабораторных методов исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи на МАУ, биохимическое исследование крови, включая оценку функции печени (АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы) и почек (мочевина, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации).

Определение СКФ проводилось расчетным методом по формуле СКD-EPI.

Все лабораторные методы исследования проводили в клиничко-биохимической лаборатории ГБУЗ НСО «Городская клиническая

больница № 2».

Для выполнения общего анализа крови использовался автоматический гематологический анализатор Nihon Kohden MEK 6410 (Япония) с реактивами для гематологического анализатора, – производитель «Diagon» (Венгрия). Исследовалось: лейкоциты, лимфоциты (абс. и %), моноциты (абс. и %), гранулоциты (абс. и %), гемоглобин, гематокрит, эритроциты, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в крови, тромбоциты, средний объем тромбоцита, тромбоцитокрит.

Биохимическое исследование крови выполняли на биохимическом анализаторе ERBA (Чехия) при помощи адаптированных реагентов ERBA Lachema (Чехия) по стандартным методикам. Забор венозной крови для анализа проводился по стандартной методике в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, утром строго натощак, из локтевой вены.

Общий анализ мочи выполнялся при помощи анализатора мочи Clinitex Satus Bayer (Германия) и тест-полосок Durui (Китай).

2.3.2.2 Специальные

В перечень специальных лабораторных исследований входила оценка:

- показателей белкового обмена (общего белка, альбумина, преальбумина);
- показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности);
- показателей углеводного обмена (уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина в сыворотке крови, рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR);
- показателей фосфорно-кальциевого обмена (кальций общий, кальций

ионизированный, фосфор, паратгормон);

- уровня адипокинов крови (адипонектина, свободного лептина, лептин-связывающего рецептора);

- уровня витамина Д (25 ОН витамин Д).

Биохимические исследования выполняли на биохимическом анализаторе ERBA (Чехия) при помощи адаптированных реагентов ERBA Lachema (Чехия). Оценка уровня инсулина выполнялась иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «Insulin ELISA» и «C-Peptide ELISA» («DRG Instruments GmbH», Германия).

Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) был рассчитан по формуле: $HOMA-IR = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкМЕд/мл)} / 22,5$.

Определение уровня адипокинов крови проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа на анализаторе (фотометре) Model 680 Microplate Reader в комплекте с инкубатором IPS и устройством для промывки планшет PW 40 (Bio-Rad Laboratories Inc. США) с использованием реактивов фирмы Human (Германия). Концентрацию лептина сыворотки крови оценивали при помощи набора DRG Leptin (Sandwich) ELISA методом иммуноферментного анализа, а лептин-связывающего рецептора – Human Leptin Receptor ELISA. Уровень адипонектина крови определяли с использованием набора Human Adiponectin (HMV) ELISA.

Определение уровня свободного лептина осуществляли при помощи набора DRG Leptin (Sandwich) ELISA (США) для иммуносорбентного анализа с меткой ELISA, основанного на принципе «сэндвич». Были использованы микротитровальные лунки, покрытые моноклональными антителами, специфичными к лептину. На первом этапе образец пациента, содержащий эндогенный лептин, инкубировался в лунке со специфическими кроличьими антителами к лептину для формирования «сэндвич-комплекс». Избыток и несвязавшиеся биотинилированные антитела удаляли на этапе промывки. На втором этапе добавлялся конъюгат стрептавидин-пероксидаза, который

связывался с биотинилированными антителами. После добавления субстрата определяли интенсивность цвета, которая была пропорциональна концентрации лептина в образце. Затем несвязавшийся конъюгат удаляли при промывке. На третьем этапе вносили субстрат ТМБ, который в результате ферментативной реакции образовывал продукт голубого цвета, при этом окраска была прямо пропорциональна количеству присутствующего лептина. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента, в результате чего голубая окраска превращалась в желтую.

Для считывания результатов использовали ридер для микротитровальных панелей, определяющий абсорбцию при (450 ± 10) нм. Абсорбцию измеряли с помощью микропланшетного спектрофотометра. Для построения калибровочной кривой использовали набор стандартов. Данные рассчитывали следующим образом: была построена стандартная кривая, поместив абсорбцию (Y) для каждого референс-стандарта против соответствующей концентрации (X) в нг/мл, затем, используя значения абсорбции для каждого образца, определялась соответствующая концентрация путем простой интерполяции по стандартной кривой. Референсные значения: 2,0–5,6 нг/мл у мужчин; 3,7–11,1 нг/мл у женщин.

Определение уровня рецептора лептина осуществляли при помощи набора «BioVendor Human Leptin Receptor ELISA» (США). Исследование было основано на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа и предназначалось для количественного определения рецептора лептина человека.

Стандарты, контроль и образцы инкубировали в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к рецептору лептина человека. После инкубации в течение 60 минут и промывки, в лунки добавляли конъюгат HRP с моноклональными антителами к рецептору лептина, и лунки инкубировались 60 минут с захваченным рецептором лептина.

После второй инкубации и промывки в лунки добавляли раствор субстрата (H_2O_2 и ТМБ). Энзиматическая реакция привела к образованию голубого продукта. Окрашивание изменилось на жёлтый цвет при добавлении кислого стоп-раствора. Абсорбцию полученного желтого раствора измеряли при длине волны 450 нм.

Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации рецептора лептина человека. Калибровочная кривая была построена по значениям, полученным для стандартов рецептора лептина. Концентрации в образцах определяли с помощью построенной калибровочной кривой.

Калибровочную кривую строили, откладывая полученные значения абсорбции для стандартов по оси Y и соответствующие им значения \log концентраций стандартов по оси X, используя четырехпараметрическую регрессию. Результаты выдавали как концентрацию рецептора лептина в образце, в нг/мл.

Количественное определение адипонектина в сыворотке крови было основано на конкурентном методе иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Bio Vendor Human Adiponectin ELISA» (США). Стандарты, образцы и контроли инкубировали в лунках микропланшета, покрытых мечеными пероксидазой хрена человеческими анти-адипонектин поликлональными антителами. После тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитело-адипонектин добавляли другие моноклональные антитела к адипонектину человека, меченные ферментом пероксидазой хрена (анти-адипонектин). После второй инкубации и процедуры промывки в лунки добавляли субстрат тетраметилбензидин и H_2O_2 , с которым связавшиеся конъюгированные с HRP антитела вступают в реакцию. Реакцию останавливали добавлением раствора кислоты, и абсорбция получившегося желтого раствора определялась спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция была пропорциональна концентрации адипонектина в исследуемом образце. Калибровочную кривую строили с использованием значений, полученных для стандартов, содержащих адипонектин, поставляемых с набором. Концентрацию адипонектина в исследуемых образцах и контролях определяли непосредственно из калибровочной кривой. Референсные значения: 8–30 мкг/мл у мужчин, 12–30 мкг/мл у женщин.

Определение витамина D (25-ОН Витамин D) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест системы

«DRG ELISA, Техсистемс» (Россия), основанного на принципе конкурентного связывания.

На первом этапе образцы предварительно обрабатывались в отдельных пробирках с денатурирующим буфером для извлечения аналита, так как большая часть циркулирующего 25-ОН Витамин D связана в крови с VDRP (белок связывающий Витамин D) в естественных условиях. После нейтрализации добавлялся биотинилированный 25-ОН Витамин D (ферментный конъюгат) и меченный пероксидазой стрептавидин (ферментный комплекс). После аккуратного перемешивания раствор переносился в лунки микропланшета. Эндогенный 25-ОН Витамин D из образца конкурирует с биотинилированным 25-ОН Витамином D за связывание с VDRP, который сорбирован в лунках микропланшета. Связанный 25-ОН Витамин D обнаруживался с помощью ферментного комплекса. Для этого проводили инкубацию с последующей стадией промывки для удаления несвязанных компонентов. Цветную реакцию начинали добавлением субстрата фермента и останавливали после определенного времени. Интенсивность окраски была обратно пропорциональна концентрации 25-ОН Витамина D в образце.

Построение стандартной кривой: откладывались значения абсорбции каждого стандарта напротив их концентраций. Значения абсорбции отмечались на оси Y, концентрации – на оси X. Используя среднее значение абсорбции образцов пациентов, определяли соответствующую концентрацию по стандартной кривой.

Для интерпретации результата принимались значения, основанные на рекомендациях Российской Ассоциации Эндокринологов: < 10 нг/мл – выраженный дефицит; < 20 – дефицит; 20–30 – недостаточность; 30–100 – адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита витамина D – 30–60); > 150 – возможен токсический эффект.

Определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) (целая молекула) проводился методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «DRG ELISA, Техсистемс», Россия.

Метод представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ для измерения биологически интактной 84-аминокислотной цепочки паратиреоидного гормона. Выполнялся с использованием ЭДТА плазмы.

Два различных овечьих антитела к ПТГ гормону человека были очищены методом аффинной хроматографии на специфичность к определенным участкам молекул ПТГ. Одно (биотинилированное) антитело связывается только со средними участками и С-концевой частью белка ПТГ 39–84. Другое антитело (с меткой пероксидазы хрена [HRP] для обнаружения) связывается только с N-концевой частью белка РТН 1–34.

Хотя средний участок и фрагменты С-концевой части связываются с биотинилированным антителом – ПТГ (39–84), только целый ПТГ 1–84 формирует двухсторонний комплекс («сэндвич»), необходимый для детекции. Биотинилированное антитело и лунки, покрытые стрептавидином, показывают незначительную интерференцию неактивных фрагментов, даже при сильно завышенных их уровнях.

В ходе данного анализа калибраторы, контроли, образцы пациентов одновременно инкубировались с антителами с ферментной меткой и с биотинилированными антителами в лунках, покрытых стрептавидином.

После инкубации лунки промывались с целью удаления несвязанных компонентов и фермент, связанный с твердой фазой, инкубировался с субстратом ТМБ. Затем добавлялся стоп-раствор (кислота) для остановки реакции, содержимое лунок при этом приобретало желтое окрашивание. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации исходного ПТГ в образце. Строилась калибровочная кривая зависимости концентрации от единиц абсорбции по результатам, полученным при измерении калибраторов. Концентрации исходного ПТГ контролей и образцов пациентов определялись по этой кривой. За референсные значения принимался интервал 15–65 пг/мл.

2.3.2.3 Генетические

В работе были использованы реактивы: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию не ниже «особо чистой» (о.с.ч.). Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры (таблица 1) были синтезированы в ИХБФМ СО РАН.

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции, как описано в литературе [19].

Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Пробирки с клиническими образцами (лейкоцитарная масса) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора № 1 (100 мМ Tris HCl pH = 8,0; 10 мМ ЕДТА, 100 мМ NaCl). Добавляли 50 мкл раствора № 2 (10 % додецил сульфат натрия (SDS) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55 °С. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного ТЕ и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3М AcNa pH5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на -20 °С. Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75 % EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37 °С в течение 15 мин к осадку добавляли 100 мкл

дистиллированной воды и прогревали при 65 °C 10 минут.

Генотипирование однонуклеотидных замен в генах ADIPOQ (rs266729), ADIPOQ (rs6444175), MC4R (rs17782313), LEPR (rs1137101), CLOCK (rs12649507), CLOCK (rs11932595), VDR (rs1544410), VDR (rs2228570), NADSYN1 (rs3829251), проводили методом генотипирования однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. На рисунке 2 (а, б, в) представлены результаты, полученные с помощью Real-time PCR, иллюстрирующие вид кинетических кривых для каждого из генотипов гена (графики приведены для ADIPOQ (rs266729); остальные – подобно). Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции – RFU) (рисунок 3).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 1. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100–200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96 °C-8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °C-35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

Генотипирование однонуклеотидных замен проводили с использованием флюоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда и анализа кривых плавления.

Типирование полиморфных локусов MC4R (rs17782313) LEPR (rs1137101) проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием

флюоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализа кривых плавления.

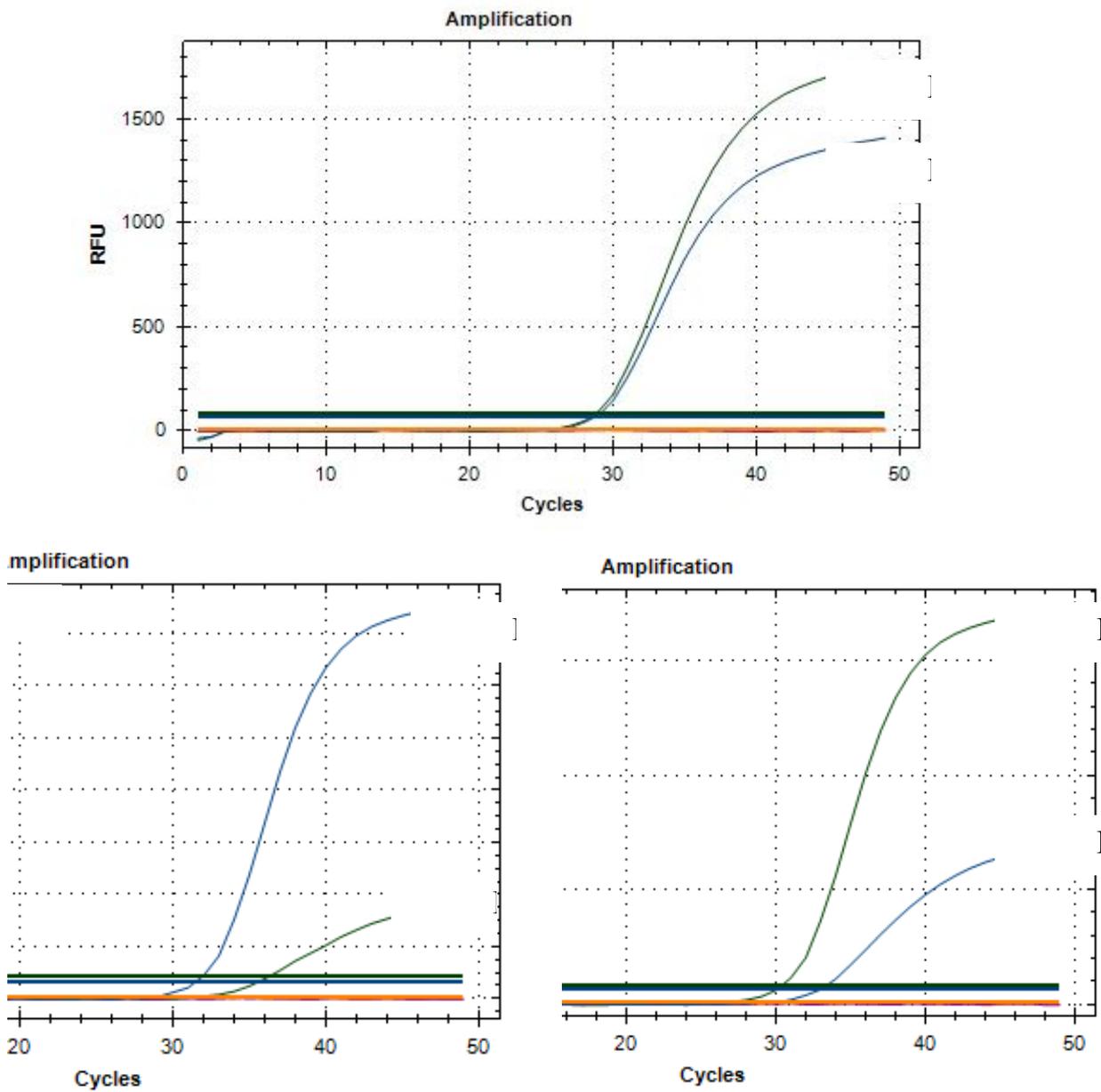


Рисунок 2 – Кинетические кривые накопления продукта амплификации участка гена ADIPOQ (rs266729) для генотипов: а) G/C; б) G/G; в) C/C

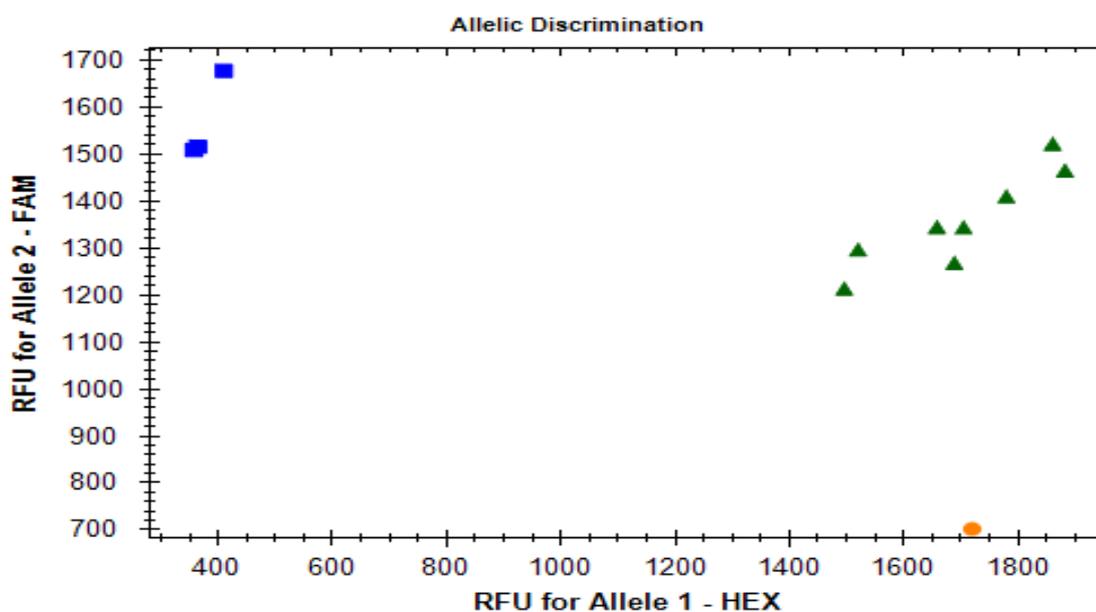


Рисунок 3 – Кластеризация образцов на основании значений RFU(ADIPOQ (rs266729))

Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl, 16 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 0,05 % Tween 20; 3 мМ MgCl_2 , 0,2 мМ dNTP, 20–100 нг ДНК, 1 ед. акт. KlenTaq-ДНК-полимеразы и растворы олигонуклеотидных праймеров и зондов в следующих концентрациях: лимитирующий праймер – 0,1 мМ, избыточный праймер – 1 мМ и зонд – 0,1 мМ.

Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов приведена в таблице 1. Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C ; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 секунд, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58°C – 20 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции используемых флуорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96°C – 20 с, гибридизация с зондом при 40°C – 20 с и съем кривой плавления, полученных гибридных молекул в диапазоне 40°C – 80°C с шагом $0,5^\circ\text{C}$ в течение 10 с.

Таблица 2 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов

Локус	Праймеры	Зонды
ADIPOQ (rs266729)	ADIPOQ-RT-U 5'-CATCAGAATGTGTGGCTTGC-3' ADIPOQ-RT-R 5'-AAGCAGCCTGGAGAACTGGA-3'	ADIPOQ-RT-C 5'-R6G- CAGATCCTGCCCTTCAAAAAC- BHQ-3' ADIPOQ-RT-G 5'-Fam- CAGATCCTGCGCTTCAAAAAC- BHQ-3'
ADIPOQ (rs6444175)	Adipoq-175-RT-U2 5'- TGTTGCTTTTCTGTAGTATACCTG-3' Adipoq-175-RT-R2 5'- ATGCAAGTATCAGAGATGGCAGT-3'	Adipoq-175-RT-G 5'-R6g- AGAAAGACCCACGTTCAACACA- BHQ-3' Adipoq-175-RT-A 5'-FAM- AGAAAGACCCATGTTCAACACA- BHQ-3'
MC4R (rs17782313)	MC4R313-RT-U 5'- TTCTAGTCTTCTCTCCACATGCT-3' MC4R313-RT-R 5'- TTCCAACCTTAAATGTCACCTTC-3'	MC4R313-RT-G 5'-Rox- CATTTCCATCGGGATACAATC- BHQ-3'
LEPR (rs1137101)	LEPR-1137101-ASM-U 5'- ACGACACTCTCCTTATGTGTTTG-3' LEPR-1137101-ASM-R 5'- TCATTTTAGTGCATAACTTACCCA-3'	LEPR-1137101-ASM-G 5'- Fam- CATTAGAGGTGACCGGAA-BHQ- 3'
VDR (rs1544410)	VDR-BsmI-R 5'- GAATGTTGAGCCCAGTTCgC-3' VDR-BsmI-U 5'- AGAGTGTTCAGGCGATTTCGTAG-3'	VDR-BsmI-RT-G 5'-R6G- TGGGAATGCGCAGGCC-BHQ-3' VDR-BsmI-RT-A 5'-FAM- TTGGGAATGTGCAGGCCT-BHQ-3'
VDR (rs2228570)	VDR-2228570-RT-U 5'- TGGCACTGACTCTGGCTCTG-2065-3' VDR-2228570-RT-R 5'-GTTCCGGTCAAAGTCTCCAG-3'	VDR-2228570-RT-T 5'-Fam- CATTGCCTCCATCCCTGTA-BHQ- 3' VDR-2228570-RT-G 5'-Hex- CATTGCCTCCgTCCCTGTA-BHQ- 3'

Продолжение таблицы 2

Локус	Праймеры	Зонды
NADSYN1 (rs3829251)	NADSYN1-RT-U 5'-TGCAGGTCGTATGTGCTCA-3' NADSYN1-RT-R 5'- TAGATAGAACCCAGTCTTTCTTCTC- 3'	NADSYN1-RT-G 5'-Rox- TAGAGAACTGCCCGTGGAAG-- BHQ-3' NADSYN1-RT-A 5'-Cy5- TAGAGAACTGTCCCGTGGAAGA-- BHQ-3'

Типичные кривые плавления для разных генотипов приведены на рисунках 4, 5 и 6.

Для генотипа C/C интенсивность флюоресценции снижалась преимущественно при температуре 54 °С, при генотипе G/G интенсивность флюоресценции снижалась преимущественно при температуре 64 °С, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции снижалась в обоих диапазонах.

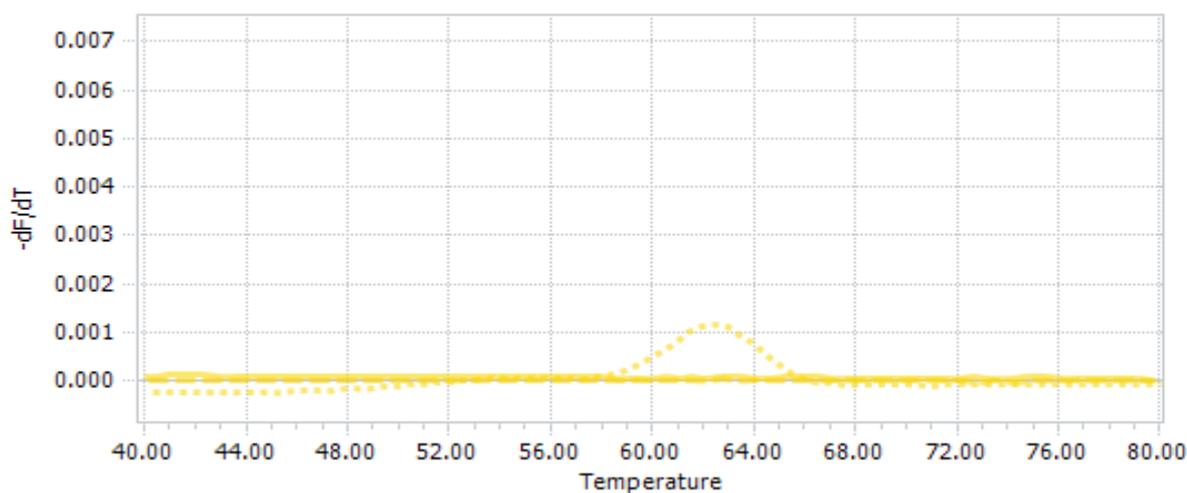


Рисунок 4 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/G MC4R (rs17782313)

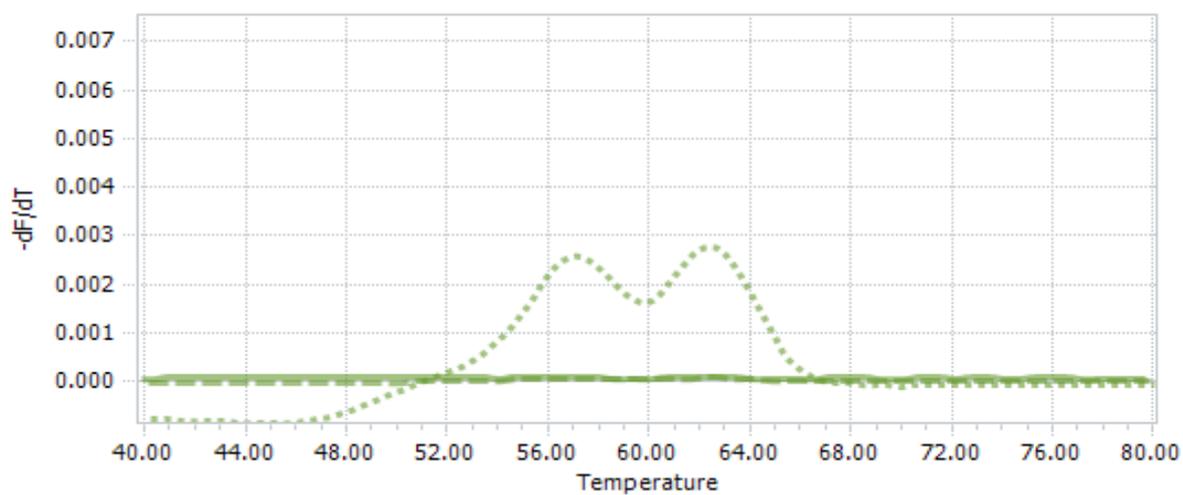


Рисунок 5 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/A MC4R (rs17782313)

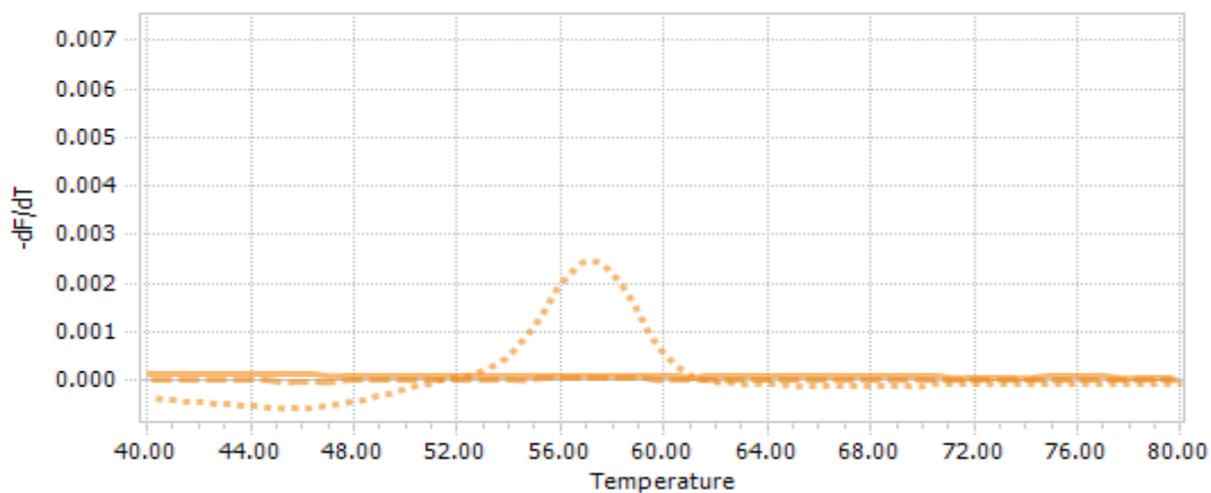


Рисунок 6 – Кривые плавления дуплекса для генотипа A/A MC4R (rs17782313)

2.3.3 Инструментальные методы исследования

2.3.3.1 Общеклинические

Для всех пациентов применялись следующие методы: электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография.

Электрокардиография регистрировалась в положении больного лежа на спине по стандартной методике на 12 канальном электрокардиографе Shiller Cardiovit AT-2 (Швейцария).

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Измерения АД, ЧСС осуществлялись каждые 20 минут днем и каждые 40 минут в ночное время (более частое проведение измерений в ночное время приводит к нарушению сна, что сказывается на достоверности результатов). Оценивались следующие показатели: суточные индексы времени АД; среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД); вариабельность САД; вариабельность ДАД; индекс времени САД и индекс времени ДАД; суточный индекс САД и ДАД; величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Выраженность двухфазного суточного ритма артериального давления день-ночь рассчитывалась по суточному индексу, который вычисляется по формуле: $СИ = [(среднее АД_{дн.} - среднее АД_{ночн.}) / среднее АД_{дн.}] \times 100 \%$ соответственно для систолического и диастолического давления. Пациентов с суточным индексом 10–20 % относят к группе дипперов (dippers), с характерным суточным профилем артериального давления, имеющим углубление в виде ковша (dip). Пациенты, не снижающие АД ночью, относятся к категории «нон-дипперов» (non-dippers), для них характерен сглаженный суточный профиль артериального давления без ночного углубления и суточный индекс менее 10 %. Группа пациентов с чрезмерным падением артериального давления в ночное время обозначается как экстремальные дипперы «extreme-dippers» или «over-dippers», суточный индекс у них выше 20 %. Группа пациентов, у которых регистрируется подъем артериального давления в ночное время, демонстрирует отрицательный суточный индекс – «night-peakers».

Методом верификации гипертрофии левого желудочка служила ЭхоКГ: исследование на аппарате с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР) по стандартной методике (В-режим, М-режим, импульсно-волновая, непрерывно-волновая и цветовая доплер ЭхоКГ в

положении пациентов на левом боку). В М-режиме определяли: толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Фракцию выброса левого желудочка определяли по формуле: $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$ [36].

Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по методу, предложенному американской ассоциацией эхокардиографии (ASE):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^2 - \text{КДР}^3] + 0,6 \text{ (г)}$$

За норму ММЛЖ принимались значения: у мужчин – менее 115 г/м^2 , у женщин – менее 95 г/м^2 [36].

$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S$ тела. Площадь поверхности тела вычислялась по формуле Мостеллера [36].

Для выявления ремоделирования сосудов проведено ультразвуковое исследование сонных артерий на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Оценивались следующие параметры: толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, диаметр общей сонной артерии и их отношение (ТИМ/Д). Методика выполнялась в положении больного лежа на спине. Контрольный объем располагался на равном удалении от стенок сосуда, а его величина соответствовала $2/3$ просвета сосуда.

При анализе доплерографических кривых и состояния комплекса «интима-медиа» периферических артерий были использованы критерии: $\text{ТИМ} < 0,9 \text{ мм}$ – нормальная величина, $(\text{ТИМ} \geq 1,0, \text{ но } < 1,3) \text{ мм}$ – утолщение, $\text{ТИМ} \geq 1,3 \text{ мм}$ ремоделирование сосудов.

2.3.3.2 Специальные

Также всем пациентам проводилась оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии аппаратом МЕДАСС АВС-01 (Россия).

Биоимпедансный анализ – это контактный метод измерения электрической проводимости биологических тканей, дающий возможность оценки широкого спектра морфологических и физиологических параметров организма. В биоимпедансном анализе измеряются активное и реактивное сопротивления тела человека или его сегментов на различных частотах. На их основе рассчитываются характеристики состава тела, такие как жировая, тощая, клеточная и скелетно-мышечная масса, объем и распределение воды в организме [4].

Оценивались абсолютные и относительные показатели состава тела. К абсолютным показателям относили: жировая (ЖМТ) и безжировая (тощая) массы тела (БМТ, ТМ), активная клеточная (АКМ) и скелетно-мышечная массы (СММ), общая вода организма (ОВО), клеточная и внеклеточная жидкости (КЖ, ВКЖ). Наряду с ними рассчитывали относительные (приведенные к массе тела, тощей массе или другим величинам) показатели состава тела, такие как: процент жировой массы $\%ЖМТ = (100 \times ЖМТ / ТМ) \%$, процент безжировой массы $\%БМТ = (100 \times БМТ / ТМ) \%$, процент активной клеточной массы в ТМ $\%АКМ = (100 \times АКМ / ТМ) \%$, процент скелетно-мышечной массы в ТМ $\%СММ = (100 \times СММ / ТМ) \%$. Относительные показатели использовали для сопоставления пациентов и групп пациентов, в том числе различающихся по полу, возрасту, телосложению и состоянию здоровья [4].

В протоколе биоимпедансного обследования состава тела отражались параметры: основной обмен (ОО), фазовый угол, индекс массы тела (ИМТ), жировая масса тела (ЖМТ), безжировая (тощая) масса (БМТ), активная клеточная масса (АКМ), процентное содержание АКМ в безжировой массе (% АКМ), скелетно-мышечная масса (СММ), процентное содержание скелетно-мышечной массы в безжировой массе (% СММ), удельный основной обмен (УО), общая вода организма (ОВО), объем внеклеточной жидкости (ВКЖ), индекс талия-бедро (ИТБ), а также процентное содержание жира в массе тела (% ЖМТ).

Накануне процедуры пациенты получали рекомендации: отказ от употребления алкоголя, чая и кофе за двое суток; последний прием воды и пищи не позднее, чем за 3–4 часа до обследования; за 30 минут до процедуры пациенту

следовало опорожнить мочевой пузырь.

Перед обследованием производились стандартные антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии и бедер. В ходе биоимпедансных измерений пациенты лежали лицом вверх на кушетке с конечностями, разведенными в стороны под углом 30^0 (поза «звезды»), для исключения соприкосновения между внутренними поверхностями бедер и внутренними поверхностями рук и туловищем. Одноразовые электроды крепились на запястье и голеностоп доминантной стороны тела. Во время процедуры пациенты были изолированы от окружающих электропроводящих предметов.

Черные электроды служат для подключения к пациенту измерительной цепи анализатора, а красные – цепи пропускания зондирующего тока. Участки кожи перед прикреплением электродов обрабатывались спиртом. Расположение электродов на верхней конечности: середина красного электрода находилась над сочленением пястных костей и основания фаланг между указательным и средним пальцами. Середина черного электрода располагалась над сочленением костей кисти и предплечья.

Расположение электродов на нижней конечности: середина красного электрода находилась над сочленением костей плюсны и основания фаланг между II и III пальцами. Середина черного электрода располагалась над сочленением костей стопы и голени.

Анализатор подключался с помощью интерфейсного кабеля к порту USB персонального компьютера. Измеренные значения сопротивлений вводились в компьютер и обрабатывались с помощью специального программного обеспечения BIAform.

2.3.4 Статистический анализ результатов исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и

визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.24 (разработчик – IBM Corporation).

Описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – $Me(Q1; Q3)$. Описательные статистики номинальных переменных представлены долей, выраженной в процентах, и абсолютным числом пациентов с исследуемым признаком в группе – % (m/N).

Сравнение количественных показателей в 3-х группах осуществлялось критерием Краскела – Уоллиса, апостериорные тесты (сравнение между собой групп исследования) проводились критерием Коновера – Инмана. Сравнение медианы выборки с нормой проводилось с помощью одновыборочного критерия Уилкоксона. Сравнение номинальных признаков проводилось критерием Хи-квадрат. Апостериорные тесты проводились критерием Хи-квадрат (критерием Фишера, в случае наличия ожидаемых частот менее 5 %) с поправкой Холма.

Корреляция между двумя количественными переменными рассчитывалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для расчета корреляции между количественным и дихотомическим признаками применялся точечно-бисериальный коэффициент корреляции.

Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, указанные в таблице 3:

Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W). В качестве метода выявления критических значений показателей и характера их связи с АГ применялся метод деревьев решений, алгоритм CHAID (основан на критерии Хи-квадрат).

Таблица 3– Характеристика тесноты корреляционной связи по шкале Чеддока

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1–0,3	слабая
0,3–0,5	умеренная
0,5–0,7	заметная
0,7–0,9	высокая
0,9–0,99	весьма высокая

При одновременной проверке группы («семейства») статистических гипотез (одновременный анализ многих биологических параметров, характеризующих один и тот же аспект здоровья) при их числе более 10 применялась поправка на множественные сравнения Бенъямини – Хохберга.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДИППЕР И НОН-ДИППЕР ПРОФИЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

3.1 Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

Пациенты были разделены на 3 группы: группа больных АГ диппер варианта (52 пациента), больные АГ нон-диппер варианта (53 человека) и группа без АГ – группа контроля (55 человек). Экстремальные дипперы и найтпиккеры исключались из исследования на моменте отбора. Группы сопоставимы по полу: доля мужчин в группе контроля 56 % (31/55), в группе АГ, дипперы – 65 % (34/52) в группе нон-диппер – 45 % (24/53), различия статистически не значимы ($\chi^2 = 4,32$, $p = 0,116$). Также группы исследования сопоставимы и по возрасту: медиана возраста в группе контроля 57 (53–58) лет, в группе диппер 54 (50–60) года, в группе нон-диппер 57 (54–59) лет, различия статистически не значимы ($H = 3,84$, $p = 0,147$).

В рамках исследования во всех группах были оценены жалобы пациентов, представленные в таблице 4.

Таблица 4 – Частота предъявляемых жалоб у больных в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Общая слабость, % ¹	32,1 %* (17/53)	26,9 %* (14/52)	10,9 % (6/55)	7,4 (0,024)
Периодические головные боли, %	67,9 %* (36/53)	65,3 %* (34/52)	30,9 % (17/55)	18,7 (< 0,001)
Утренняя головная боль, %	28,3 %* (15/53)	19,2 % (10/52)	7,2 % (4/55)	8,1 (0,017)

Окончание таблицы 4

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Шум в голове, ушах, %	49,1 %* (26/53)	44,2 %* (23/52)	9 % (5/55)	23,1 ($< 0,001$)
Головокружение, %	38,4 %* (20/53)	32,7 %* (17/52)	10,9 % (6/55)	11,2 (0,004)
Нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна, %	28,3 %* (15/53)	19,2 % (10/52)	7,2 % (4/55)	8,1 (0,017)
Храп	56%* (30/53)	40%* (21/52)	12% (7/55)	23,1 ($< 0,001$)
Вероятность ночного АПНОЭ (на основании опросника)	52%* (28/53)	32%* (18/52)	9% (5/55)	24,0 ($< 0,001$)
Быстрая утомляемость, %	52,8 %* (28/53)	48,1 %* (25/52)	10,9 % (6/55)	24,5 ($< 0,001$)
Одышка, %	22,6 % (12/53)	17,3 % (9/52)	7,2 % (4/55)	5,0 (0,08)
Эпизоды с потерей сознания, %	2% (1/53)	—	—	2,0 (0,36)
<p>Примечания:</p> <p>¹ – статистическая значимость различий качественных показателей проводилась критерием Хи-квадрат. Апостериорные тесты проводились критерием Хи-квадрат (критерием Фишера, в случае малой выборки) с поправкой Холма – Бонферрони;</p> <p>* – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.</p>				

При изучении жалоб было обнаружено, что в группах больных АГ отмечалось статистически значимое, в сравнении с группой контроля, преобладание жалоб на периодические головные боли, шум в голове, ушах, быструю утомляемость ($p < 0,05$). Также у больных АГ обеих групп присутствовали жалобы на общую слабость, головокружение ($p < 0,05$) в

сравнении с контролем. Пациенты как диппер, так и нон-диппер вариантов, предъявляли жалобы на храп статистически значимо чаще, нежели пациенты контрольной группы ($p < 0,05$). Помимо этого, на основании опросника по выявлению ночного АПНОЭ в группах АГ вероятность его наличия была также статистически выше ($p < 0,05$), между собой группы АГ статистически значимо не различались, хочется отметить, что в группе нон-диппер пациентов с вероятным наличием АПНОЭ сна было в 1,5 раза больше, чем в группе дипперов.

В группе больных АГ нон-диппер варианта зафиксировано статистически значимое преобладание жалоб на нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна и утренние головные боли по сравнению с контролем, в отличие от варианта диппер ($p < 0,05$). Помимо этого в группе нон-диппер в 1 случае имелся эпизод синкопального состояния в анамнезе.

Проанализированы данные анамнеза больных исследуемых групп (таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в исследуемых группах

Параметр	АГ Н он-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Возраст, лет ¹	57 (54; 59)	54 (50; 60)	57 (53;38)	3,84 (0,15)
Длительность АГ (лет) ²	7,1 (2,0; 13,3)	6,9 (1,7; 11,3)	—	1259 (0,13)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%) ³	66,0 %* (35/53)	63,4 %* (33/52)	21,8 % (12/55)	26,7 ($< 0,001$)
Индекс курения (пачка-лет)	12,5 (3,9; 19,0)	13,7 (4,9; 20,9)	12,3 (2,7; 17,5)	5,16 (0,08)

Продолжение таблицы 5

Параметр	АГ Н он-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Дислипидемия в анамнезе, n (%)	41,5 %* (22/53)	34%* (18/52)	16,3 % (9/55)	8,6 (0,013)
Примечания:				
¹ – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса, с последующими попарными сравнениями критерием Коновера – Инмана с поправкой Холма – Бонферрони;				
² – статистическая значимость различий количественных показателей между 2-мя группами определялась критерием Манна – Уитни;				
³ – статистическая значимость различий качественных показателей проводилось критерием Хи-квадрат. Апостериорные тесты проводились критерием Хи-квадрат (критерием Фишера, в случае малой выборки) с поправкой Холма – Бонферрони;				
* – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.				

Установлено, что пациенты с диагнозом ожирения, а также дислипидемией статистически чаще встречались в группах АГ диппер и нон-диппер вариантов, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Во всех исследуемых группах была оценена структура сопутствующей патологии, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура сопутствующей патологии у больных в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Заболевания опорно-двигательного аппарата, n (%)	39,6 % (21/53)	38,4 % (20/52)	41,8 % (23/55)	0,13 (0,94)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	20,7 % (11/53)	19,2 % (10/52)	21,8 % (12/55)	0,11 (0,95)
Заболевания нервной системы, n (%)	28 % (15/53)	30 % (16/52)	25 % (14/55)	0,37 (0,83)
Заболевания щитовидной железы, эутиреоз, n (%)	9 % (5/53)	11 % (6/52)	10 % (6/55)	0,13 (0,94)
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	7 % (4/53)	9 % (5/52)	10 % (6/55)	0,36 (0,83)
ХБП 1 стадии с рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕРІ)	37 % (20/53)	32 % (17/52)	—	0,29 (0,59)
ХБП 2 стадии с рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕРІ)	43 % (23/53)	28 % (15/52)	—	2,4 (0,12)
Заболевания ЛОР-органов, n (%)	13 % (7/53)	11 % (6/52)	9 % (5/55)	0,46 (0,79)
Метаболический синдром, n (%)	81,1 % (43/53)*^	63,5 % (33/52) *	18,2 % (10/55)	45,9 (< 0,001)
Бессимптомное атеросклеротическое повреждение сосудов, n (%)	77 %* (41/53)	69 %* (36/52)	16 % (9/55)	47,8 (< 0,001)
ИБС: стабильная стенокардия	9 % (5/53)	4 % (2/52)	0	1,32 (0,25)

Примечания:

¹ – статистическая значимость различий качественных показателей проводилась критерием Хи-квадрат. Апостериорные тесты проводились критерием Хи-квадрат (критерием Фишера, в случае малой выборки) с поправкой Холма – Бонферрони;

* – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$;

^ – по сравнению с группой диппер различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.

Доля пациентов с метаболическим синдромом статистически значимо отличается в группах исследования ($p < 0,001$): в группе контроля она статистически значимо ниже, чем в группе диппер ($p < 0,05$) и нон-диппер ($p < 0,05$), в группе нон-диппер доля пациентов с МС выше в 1,27 раза, чем в группе диппер ($p = 0,04$).

Наличие бессимптомного атеросклеротического повреждения сосудов встречалось статистически значимо чаще в группах АГ диппер и нон-диппер вариантов в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Между группами АГ по данному признаку отличий не найдено.

В таблице 7 представлена структура больных артериальной гипертензией по степени. В исследование включены больные 1 и 2 степенью АГ, больные, имеющие АГ 3 степени, которой соответствует САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. в исследование не включались. Статистически значимых отличий между группами диппер и нон-диппер не получено.

Таблица 7 – Структура больных АГ по степени

Артериальное давление (мм рт. ст.)	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Статистическая значимость ¹
АГ 1 степени, САД 140–159 или ДАД 90–99, n (%)	80 % (42/53)	83 % (43/52)	0,20 (0,65)
АГ 2 степени, САД 160–179 или ДАД 100–109, n (%)	20 % (11/53)	17 % (9/52)	0,20 (0,65)
Примечание: ¹ – применялся критерий Хи-квадрат (критерий Фишера, в случае малой выборки).			

В таблице 8 представлены факторы кардиоваскулярного риска у больных в исследуемых группах. Между группами АГ найдено лишь одно отличие в известных факторах риска АГ – в группе нон-диппер статистически чаще встречалось повышение частоты сердечных сокращений в покое > 80 уд./мин, ($p = 0,007$).

Таблица 8 – Факторы риска в группах АГ, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Статистическая значимость ¹
Мужской пол, чел., n (%)	45 % (24/53)	65 % (34/52)	4,32 (0,116)
Курение, чел., n (%)	50,9 % (27/53)	44 % (23/52)	0,47 (0,49)
Возраст (≥ 55 лет у мужчин), чел., n (%)	75 % (18/24)	58 % (20/34)	0,23 (0,63)
Общий холестерин $> 4,9$ ммоль/л, чел., n (%)	90 % (48/53)	78 % (41/52)	1,96 (0,16)
ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, чел., n (%)	90 % (48/53)	71 % (37/52)	5,2 (0,02)
ХС ЛПВП (у мужчин $< 1,0$ ммоль/л), чел., n (%)	16 % (4/24)	14 % (5/34)	— (0,28)
ХС ЛПВП ($< 1,2$ у женщин), чел., n (%)	34 % (10/29)	50 % (9/18)	0,56 (0,45)
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, чел., n (%)	81 % (43/53)	61 % (32/52)	4,9 (0,03)
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, чел., n (%)	43 % (23/53)	51 % (27/52)	0,77 (0,38)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	66,0 % (35/53)	63,4 % (33/52)	0,1 (0,78)
Семейный анамнез ранних ССЗ < 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин, n (%)	76 % (40/53)	67 % (35/52)	0,86 (0,36)
Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье, n (%)	7 % (4/53)	4 % (2/52)	— (0,24)
Малоподвижный образ жизни, n (%)	66 % (35/53)	57 % (30/52)	0,78 (0,38)
Психологические и социально-экономические факторы, n (%)	84 % (45/53)	69 % (36/52)	3,6 (0,06)

Продолжение таблицы 8

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Статистическая значимость ¹
Частота сердечных сокращений (значение в покое > 80 уд./мин), n (%)	13 % (7/53)	0	— (0,007)
Примечания: ¹ – применялся критерий Хи-квадрат (критерий Фишера, в случае малой выборки).			

Частота встречаемости субклинического поражения органов-мишеней при АГ представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Поражение органов-мишеней в группах АГ по данным обследования

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Статистическая значимость ¹
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова – Лайона $SV1 + RV5-6 > 35$ мм; Корнельский показатель $(RAVL + SV3) \geq 20$ мм для женщин, $(RAVL + SV3) \geq 28$ мм для мужчин; Корнельское произведение $(RAVL + SV3) \text{ мм} \times \text{QRS мс} > 2\,440 \text{ мм} \times \text{мс}$)	71 % (38/53)	38 % (20/52)	11,7 (0,001)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс ММЛЖ: $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин]	75 % (18/24)	44 % (15/34)	5,5 (0,02)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс ММЛЖ: $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин (ППТ)]	90 % (26/29)	67 % (12/18)	— (0,05)
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $\geq 0,9$ мм)	71 % (38/53)	38 % (20/52)	11,7 (0,001)
Примечания: ¹ – применялся критерий Хи-квадрат (критерий Фишера, в случае малой выборки).			

Между группами АГ по наличию субклинического поражения органов-мишеней статистически значимых отличий не получено.

В таблице 10 представлена классификация стадий АГ в зависимости от уровней АД, наличия факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней и наличия сопутствующих заболеваний. Между группами статистически значимых отличий не получено.

Таблица 10 – Структура больных АГ по стадии и степени риска

Стадия АГ	Риск	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Статистическая значимость ¹
Стадия 1 (неосложненная), n (%)	низкий риск	1,8 % (1/53)	5,7 % (3/52)	— (0,24)
	умеренный риск	3,7 % (2/53)	7,6 % (4/52)	— (0,23)
	умеренный/ высокий риск	1,8 % (1/53)	9,6 % (5/52)	— (0,09)
	высокий риск	5,6 % (3/53)	11,5 % (6/52)	— (0,16)
Стадия 2 (поражение органов-мишеней), n (%)	умеренный/ высокий риск	22,6 % (12/53)	17,3 % (9/52)	0,47 (0,50)
	высокий риск	54 % (29/53)	44,2 % (23/52)	1,2 (0,28)
	высокий риск/ очень высокий риск	—	—	—
Стадия 3 (установленные заболевания)	очень высокий риск	9 % (5/53)	4 % (2/52)	— (0,17)
Примечания: ¹ – применялся критерий Хи-квадрат (критерий Фишера, в случае малой выборки).				

Сравнительная характеристика гипотензивной терапии у пациентов диппер и нон-диппер групп представлена в таблице 11. В трех случаях в группе нон-диппер нами было выявлено наличие резистентной АГ у пациентов. В остальных случаях между группами статистически значимых отличий не получено.

Таблица 11 – Группы антигипертензивных препаратов у больных в исследуемых группах

Группа препаратов	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Статистическая значимость ¹
Ингибиторы АПФ	16,9 % (9/53)	21,1 % (11/52)	0,09 (0,77)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	20,7 % (11/53)	30,7 % (16/52)	1,4 (0,24)
Блокаторы медленных кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	7,5 % (4/53)	4 % (2/52)	— (0,24)
Бета-адреноблокаторы	15 % (8/53)	6 % (3/52)	1,5 (0,21)
Тиазидные диуретики	9 % (5/53)	3,8 % (2/52)	— (0,17)
Комбинированная терапия из двух препаратов	5,6 % (3/53)	7,6 (4/52)	— (0,28)
Комбинированная терапия из двух препаратов	22 % (12/53)	26 % (14/52)	0,26 (0,61)
Не получали терапию или получали нерегулярно	16,9 % (9/53)	21,1 % (11/52)	0,09 (0,77)
Примечания: ¹ – применялся критерий Хи-квадрат (критерий Фишера, в случае малой выборки).			

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что при нон-диппер варианте АГ статистически чаще встречаются жалобы на нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна и утренние головные боли по сравнению с контролем, в отличие от диппер варианта. В группе нон-диппер чаще встречаются больные, имеющие метаболический синдром. Единственный фактор риска, отличающий нон-диппер от диппер, – это наличие повышения частоты сердечных сокращений в покое > 80 уд./мин. В остальном клиничко-anamnestическая картина диппер и нон-диппер вариантов схожи.

3.2 Особенности системной гемодинамики у больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

Показатели системной гемодинамики в группах исследования представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели системной гемодинамики у больных в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ^{1,2,3}
Систолическое офисное АД, мм рт. ст.	149,0* (140,2; 155,6)	146,8* (141,8; 151,3)	114,3 (111,1; 119,0)	100 ($< 0,001$)
Диастолическое офисное АД, мм рт. ст.	102,6* (96,7; 106,9)	101,5* (97,8; 107,7)	77,8 (71,7; 80,0)	101 ($< 0,001$)
ЧСС, ударов в минуту	83,2*^ (77,7; 91,1)	71,1 (63,5; 73,2)	65,1 (55,1; 71,3)	80 ($< 0,001$)

Примечания:

¹ – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса, с последующими попарными сравнениями критерием Коновера – Инмана с поправкой Холма – Бонферрони;

² – статистическая значимость различий количественных показателей между 2-мя группами определялась критерием Манна – Уитни;

³ – статистическая значимость различий качественных показателей проводилась критерием Хи-квадрат. Апостериорные тесты проводились критерием Хи-квадрат (критерием Фишера, в случае малой выборки) с поправкой Холма – Бонферрони;

* – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$;

^ – по сравнению с группой диппер различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.

В группах АГ диппер и нон-диппер вариантов зафиксировано статистически значимое повышение систолического и диастолического артериального давления в сравнении со средними величинами группы контроля ($p < 0,05$).

При изучении показателей ЧСС установлено статистически значимое

отличие частоты пульса только в группе пациентов с АГ нон-диппер ($p < 0,05$), превышающих в 1,3 раза показатели группы контроля и в 1,2 раза показатели группы диппер варианта.

Показатели СМАД в группах представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели СМАД в исследуемых группах

Показатели СМАД Me(Q1; Q3)		АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость
Среднесуточное, мм рт. ст. ¹	САД	144* (133; 155)	136* (128; 144)	113 (112; 119)	110 ($< 0,001$)
	ДАД	85*^ (76; 96)	77* (75; 81)	67 (59; 70)	81 ($< 0,001$)
Среднедневное, мм рт. ст.	САД	148* (138; 157)	148* (136; 156)	121 (121; 127)	101,11 ($< 0,001$)
	ДАД	87* (79; 98)	83* (81; 88)	71 (63; 74)	73,5 ($< 0,001$)
Средненочное, мм рт. ст.	САД	139*^ (127; 153)	124* (119; 133)	105 (102; 110)	115,7 ($< 0,001$)
	ДАД	82*^ (74; 94)	72* (68; 75)	63 (54; 65)	96 ($< 0,001$)
Индекс времени САД, %	день	68* (38; 100)	56* (29; 96)	0 (0; 0)	110 ($< 0,001$)
	ночь	71* (60; 100)	79* (54; 100)	0 (0; 21)	110 ($< 0,001$)
Индекс времени ДАД, %	день	78* (16; 91)	37* (11; 73)	1 (0; 1)	78 ($< 0,001$)
	ночь	85* (20; 100)	81* (37; 92)	0 (0; 5)	82 ($< 0,001$)

Продолжение таблицы 13

Показатели СМАД Me(Q1; Q3)		АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость
Вариабельность САД, мм рт. ст.	день	12* (11; 15)	14* (11; 17)	9 (9; 12)	38 ($< 0,001$)
	ночь	13* (11; 13)	12* (11; 14)	8 (6; 8)	100 ($< 0,001$)
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	день	10* (8; 10)	10* (9; 10)	8 (8; 9)	30 ($< 0,001$)
	ночь	11* (8; 12)	11* (8; 11)	7 (6; 7)	59 ($< 0,001$)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.		66* (51; 67)	62* (47; 66)	38 (34; 45)	75 ($< 0,001$)
Степень ночного снижения САД, %		6*^ (3; 8)	15 (13; 15)	13 (13; 15)	110 ($< 0,001$)
Степень ночного снижения ДАД, %		3*^ (1; 5)	13* (13; 14)	12 (11; 14)	110 ($< 0,001$)
Примечание: ¹ – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса, с последующими попарными сравнениями критерием Коновера – Инмана с поправкой Холма – Бонферрони; * – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; ^ – по сравнению с группой диппер различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.					

При анализе показателей СМАД, показатели среднесуточного АД, как систолического, так и диастолического, в группах АГ диппер и нон-диппер вариантов статистически значимо превышали показатели группы контроля ($p < 0,05$), значимых отличий по уровню САД в группах диппер и нон-диппер не обнаружено, в обеих группах уровень САД был более 135 мм рт. ст. Тем не менее, показаны статистически значимые отличия по уровню ДАД между группами диппер и нон-диппер, где медиана ДАД составляла 77 мм рт. ст. с интерквартильным размахом 75–81 мм рт. ст. в группе диппер и 85 мм рт. ст. с

интерквартильным размахом 76–96 мм рт. ст. в группе нон-диппер ($p < 0,05$).

Среднедневное АД, как САД, так и ДАД, было статистически значимо выше в группах АГ диппер и нон-диппер вариантов, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Между собой группы АГ по данному признаку статистически значимо не отличались.

Средненочное АД, как САД, так и ДАД, было статистически значимо выше в группах АГ диппер и нон-диппер вариантов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Помимо этого, средненочное АД, как САД, так и ДАД было статистически значимо выше в группе нон-диппер по сравнению с диппер ($p < 0,05$). Индекс времени САД, индекс времени ДАД, вариабельность САД и ДАД, а также среднее пульсовое АД было статистически значимо выше в группах АГ диппер и нон-диппер вариантов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Между собой группы АГ по данным признакам статистически значимо не отличались. Степень ночного снижения САД и ДАД в группе нон-диппер статистически значимо отличалась ($p < 0,05$) от группы диппер и контроля и соответствовала менее 10 %.

Показатели утренней динамики АД представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели утренней динамики АД по данным СМАД в исследуемых группах

Показатели СМАД Me(Q1; Q3)	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст. ¹	33* (24; 37)	37* (28; 50)	21 (16; 30)	67 ($< 0,001$)
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	29* (23; 29)	29* (23; 32)	24 (16; 25)	26 ($< 0,001$)
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст.	10* (10; 16)	11* (10; 21)	9 (6; 12)	18 ($< 0,001$)

Продолжение таблицы 14

Показатели САД Me(Q1; Q3)	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	22* (9; 26)	21* (10; 22)	8 (7; 15)	33 ($< 0,001$)
Примечание: ¹ – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса, с последующими попарными сравнениями критерием Коновера – Инмана с поправкой Холма – Бонферрони; * – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.				

Величина утреннего подъема САД и ДАД, а также скорость утреннего подъема САД и ДАД были выше в группах АГ как диппер, так и нон-диппер и статистически значимо отличались от группы контроля ($p < 0,05$). Между собой группы АГ по данным признакам статистически значимо не отличались.

Результаты исследования структуры и функции левых отделов сердца и крупных сосудов по данным доплер ЭхоКГ представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Структура и функция ЛЖ и крупных сосудов у больных в исследуемых группах

Показатель Me(Q1; Q3)	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость
ММЛЖ, г ¹	234* (207; 272)	203* (180; 241)	121 (97; 140)	87 ($< 0,001$)
ИММЛЖ, г/м ² у мужчин	129* [^] (118; 160)	109* (90; 143)	76 (68; 95)	31,2 ($< 0,001$)
ИММЛЖ, г/м ² у женщин	120* (103; 137)	109* (92; 127)	55 (48; 62)	46,4 ($< 0,001$)
ТМЖП, см	1,2* (1,1; 1,3)	1,1* (1,0; 1,2)	0,9 (0,8; 0,9)	80 ($< 0,001$)

Продолжение таблицы 15

Показатель Me(Q1; Q3)	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость
ТЗСЛЖ, см	1,1* (1,0; 1,2)	1,1* (1,0; 1,1)	0,8 (0,7; 0,8)	81 ($< 0,001$)
КДО, мл	118* (103; 128)	123* (115; 130)	99 (80; 106)	46 ($< 0,001$)
КСО, мл	50* (44; 56)	51* (46; 56)	31 (26; 35)	78 ($< 0,001$)
КДР, см	5,2* (5,1; 5,6)	5,2* (5,1; 5,7)	4,6 (4,2; 5,1)	42 ($< 0,001$)
УО, мл	70* (58; 81)	73* (61; 80)	63 (50; 77)	7 (0,03)
ФВ, %	56* (53; 61)	58* (55; 61)	64 (61; 73)	44 ($< 0,001$)
Пик Е ЛЖ, м/с	0,5* [^] (0,4; 0,6)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)	78 ($< 0,001$)
А ЛЖ, м/с	0,6 [^] (0,6; 0,7)	0,7* (0,6; 0,8)	0,6 (0,6; 0,6)	15 (0,001)
Е/А ЛЖ	0,8* [^] (0,6; 1,0)	1,2* (1,0; 1,4)	1,5 (1,3; 1,6)	77 ($< 0,001$)
ДТ, мс	216* [^] (205; 221)	189* (180; 198)	178 (171; 187)	77 ($< 0,001$)
ТИМ/Д общей сонной артерии, см	1,1* (0,9; 1,3)	1,1* (0,9; 1,2)	0,8 (0,7; 0,8)	75 ($< 0,001$)

Примечание:

¹ – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса, с последующими попарными сравнениями критерием Коновера – Инмана с поправкой Холма – Бонферрони;

* – по сравнению с группой контроля различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$;

[^] – по сравнению с группой диппер различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$.

Показатели массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО), конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, ударный объем (УО) оказались статистически значимо выше в группах АГ диппер и нон-диппер, ($p < 0,05$). В группе пациентов нон-диппер варианта выявлен более высокий, в 1,18 раза, ИММЛЖ у мужчин, нежели у мужчин группы диппер ($p < 0,05$). Фракция выброса (ФВ) левого желудочка статистически значимо ниже в группах АГ как диппер – 58 % (55; 61), так и нон-диппер 56% (53; 61) вариантов, по сравнению с контрольной группой – 64 % (61; 73), ($p < 0,05$), но не ниже нормативных значений (> 55 %).

При исследовании диастолической функции левого желудочка по транстрикуспидальному кровотоку выяснилось следующее: скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (пик E) оказалась ниже в группе АГ нон-диппер варианта, по сравнению с диппер и контролем ($p < 0,05$).

Скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка – A была выше в группе диппер, чем в группе нон-диппер и контроля ($p < 0,05$).

Отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (пик E) к скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка (скорость A) соответствовало диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации (менее 1,2) в группе нон-диппер – 0,8 (0,6; 1,0) и значимо отличалась от диппер и контроля ($p < 0,05$). Случаев диастолической дисфункции по рестриктивному типу (E/A более 2,1) в исследуемых группах установлено не было.

Время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка DT превышало нормативные показатели (> 200 мс) также только в группе нон-диппер – 216 мс (215; 221) и значимо отличалась от диппер и контроля ($p < 0,05$).

Соотношение ТИМ/Д (мм) в общей сонной артерии оказалось статистически значимо больше в группах больных АГ как диппер 1,1 мм (0,9; 1,2), так и нон-диппер 1,1 мм (0,9; 1,3) вариантов по сравнению с контрольной группой

0,8 мм (0,7; 0,8) ($p < 0,05$) и соответствовало показателям утолщения.

На основании проанализированных данных можно сделать заключение, что при АГ нон-диппер варианта определяется более высокий, в 1,2 раза, уровень среднесуточного ДАД, средненочного АД, как САД, в 1,12 раза, так и ДАД, в 1,13, в отличие от диппер.

При оценке состояния функции сердца отмечено, что пациенты группы нон-диппер имеют более низкий, в 1,5 раза, показатель пика Е/А и более высокое, в 1,14 раза, время DT, в отличие от диппер. Данный тип нарушений можно охарактеризовать как диастолическую дисфункцию по типу замедленной релаксации.

Помимо прочего у мужчин группы нон-диппер выявлен более высокий, в 1,18 раза, ИММЛЖ, в отличие от мужчин в группе диппер.

3.3 Компонентный состав тела и антропометрические показатели больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

На основании протокола исследования, всем пациентам проводилась антропометрия и оценка состава тела методом биоимпедансометрии.

На первом этапе исследования проводился бивариантный анализ: выявлялись показатели, уровень которых статистически значимо различался в группах исследования, далее для этих показателей рассчитывалась сила их взаимосвязи с АГ определенного типа.

В таблице 16 приведены описательные статистики показателей антропометрических измерений и состава тела в группах исследования и статистическая значимость различий распределения этих показателей в группах.

Таблица 16 – Антропометрические показатели и состав тела в группах исследования

Показатели нутритивного статуса	Группы исследования			Статистическая значимость
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Вес, кг ¹	83* (67; 97)	82* (69; 92)	72 (66; 82)	8,63 (0,036)
ИМТ	32,3** (28,7; 34,5)	31,2* (27,8; 34)	28,1 (26,1; 29,7)	20,88 ($< 0,001$)
ИМТ норма, % ²	15,1 % (8/53)	17,3 % (9/52)	23,6 % (13/55)	1,37 (0,537)
ИМТ выше нормы, %:	84,9 % (45/53)	82,7 % (43/52)	76,4 % (42/55)	
Из них с избыточной массой, %	22,2 %** (10/45)	23,3 %** (10/43)	71,4 % (30/42)	28,5 ($< 0,001$)
С ожирением 1 ст., %	48,9 % (22/45)	58,1 %* (25/43)	28,6 % (12/42)	7,84 (0,047)
С ожирением 2 ст., %	28,9 %* (13/45)	18,6 %* (8/43)	0 % (0/42)	13,67 (0,003)
Объем талии, см	100** (92; 113)	95,5** (87; 107)	86 (78; 92)	36,71 ($< 0,001$)
Объем бёдер, см	107 (100; 116)	105,5 (101; 110)	105 (101; 108)	0,53 (0,768)
ОТ/ОБ	0,92** (0,85; 1,0)	0,90** (0,85; 0,97)	0,79 (0,76; 0,87)	45,69 ($< 0,001$)
Жировая масса (кг), норма по росту	32,6 (23; 38,8)	35 (22,8; 37,5)	28,1 (21,9; 32,7)	4,84 (0,129)
Процент жировой массы	36 (28,4; 42,2)	39,7 (34; 43,6)	34,1 (27,7; 38,1)	6,62 (0,063)
Тощая масса, кг	45,7 (43,6; 52,5)	49,4 (44,2; 55,4)	49,3 (43,4; 52,9)	3,9 (0,14)
Активно-клеточная масса, кг	23,5* ^ (21,5; 28,3)	26,4 (24; 33,4)	29,6 (24,4; 33,4)	12,9 (0,002)

Продолжение таблицы 16

Показатели нутритивного статуса	Группы исследования			Статистическая значимость
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Процент активно- клеточной массы	53,7 (51,2; 58,1)	53,8 (51,9; 57,1)	53,4 (51; 55,8)	1,84 (0,445)
Скелетно-мышечная масса, кг	19,8 (17,5; 25,8)	21,4 (18,5; 25,7)	21,4 (19,6; 26,2)	2,1 (0,36)
Процент скелетно- мышечной массы	43,7 (42,8; 47,7)	43 (40,6; 46,8)	45,2 (42,4; 47,3)	7,13 (0,059)
Общая вода организма, кг	38,2* (35,2; 41,6)	36,1 (32,3; 40,5)	35,2 (31,9; 37,9)	12,74 (0,005)
Висцеральный жир, кг	16,3 (14,8; 17,9)	15,3 (13,6; 17,6)	14,8 (12,8; 17,5)	6,61 (0,063)
Внутриклеточная жидкость, кг	22,1 (20,5; 24,4)	20,7 (19,5; 23,1)	22,1 (18,5; 25,3)	3,09 (0,27)

Примечание:

1 – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1; Q3), сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга – H(pbh). Апостериорные тесты проводились критерием Коновера – Инмана;

2 – описательные статистики номинальных переменных представлены долей, выраженной в процентах, и абсолютным числом пациентов с исследуемым признаком в группе – $\%(m/N)$, сравнение проводилось критерием Хи-квадрат с поправкой Беньямини – Хохберга – $\chi^2(pbh)$. Апостериорные тесты проводились критерием Хи-квадрат (критерием Фишера, в случае малой выборки) с поправкой Холма;

* – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля на уровне $p < 0,05$;

** – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля на уровне $p < 0,001$;

^ – статистически значимые различия по сравнению с группой диппер на уровне $p < 0,05$.

Выявлены статистически значимые различия между группами по распределению пациентов с разным уровнем ИМТ: в группах диппер и нон-диппер, по сравнению с контролем, статистически значимо меньше пациентов с избыточной массой тела за счет большего числа пациентов с ожирением 1 ст. (группа диппер) и ожирением 2 ст. (группа диппер и группа нон-диппер). Доля пациентов с ИМТ в пределах нормы статистически значимо в группах не различается (таблица 17).

Таблица 17 – Значения для попарных сравнений величин

Показатели	Контроль-диппер	Контроль-нон-диппер	Диппер-нон-диппер
Вес	2,54 (0,028)	2,63 (0,028)	0,07 (0,944)
ИМТ	3,56 (0,001)	4,63 (< 0,001)	1,00 (0,299)
С избыточной массой, %	19,79 (< 0,001)	21,18 (< 0,001)	0,02 (0,89)
С ожирением 1 ст., %	7,56 (0,018)	3,77 (0,104)	0,76 (0,385)
С ожирением 2 ст., %	(0,006)	12,08 (0,003)	1,28 (0,258)
Объем талии	4,92 (< 0,001)	6,58 (< 0,001)	1,62 (0,110)
ОТ/ОБ	6,25 (< 0,001)	7,35 (< 0,001)	1,06 (0,290)
Активно-клеточная масса, кг	0,23 (0,70)	3,5 (0,001)	2,3 (0,04)
Общая вода организма, кг	1,39 (0,166)	3,70 (0,001)	2,22 (0,063)

Выявлено, что и группа диппер, и нон-диппер отличаются от контроля по весу, ИМТ, объему талии и индексу ОТ/ОБ. Между собой группы сравнения по указанным показателям не различаются (рисунок 7).

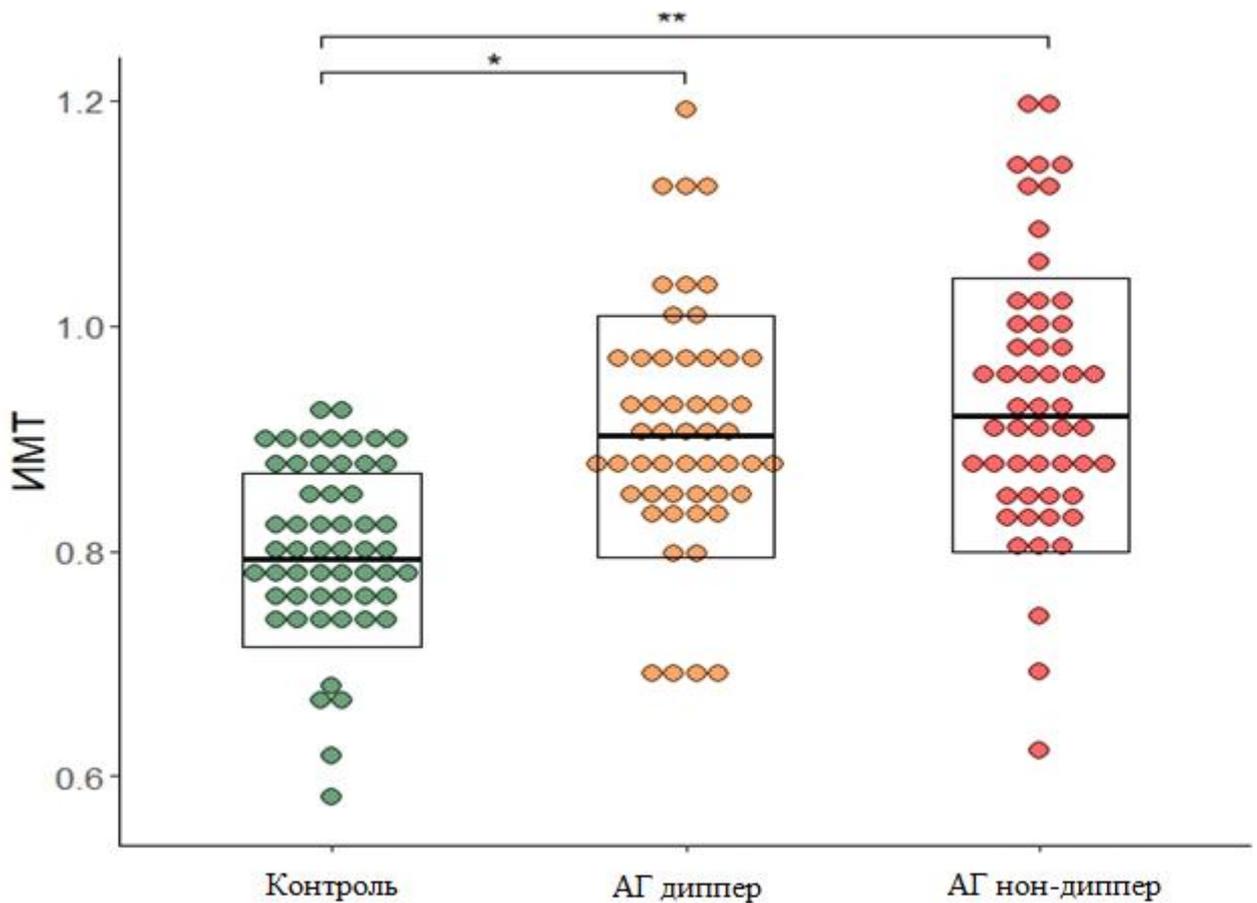


Рисунок 7 – Распределение показателя ИМТ в группах сравнения; Ме(Q1–Q3)

Выявлено, что показатель общей воды в организме статистически значимо выше в группе нон-диппер, по сравнению с контролем ($p = 0,05$), в отличие от диппер. В группах диппер и контроля данный показатель статистически значимо не различался.

По содержанию АКМ выявлены статистически значимые отличия в группе нон-диппер, выражающиеся в снижение доли АКМ по сравнению с контрольной группой, в отличие от группы диппер.

На основании полученных данных, при АГ нон-диппер варианта можно наблюдать склонность к дефициту АКМ, о чем свидетельствует пониженный показатель АКМ в организме, в отличие от АГ диппер. В остальном антропометрическая характеристика и показатели состава тела данных групп схожи.

3.4 Оценка фактического питания больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

Для оценки фактического питания использовалась программа, разработанная НИИ Питания РАМН «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН), которая на основании антропометрических, половозрастных и анамнестических данных (сведения о потреблении продуктов и блюд, физической активности) проводит анализ показателей пищевой ценности по различным группам продуктов для конкретного пациента, а также дает заключение о характере пищевой ценности по отношению к рекомендуемому уровню потребления микро- и макронутриентов.

По уровню двигательной активности пациенты исследуемых групп относились к I группе (очень низкая физическая активность; мужчины и женщины) – работники преимущественно умственного труда, коэффициент физической активности – 1,4.

Рассматриваются как фактические показатели питания, так и их отклонения от нормы. В таблице 18 приведены фактические показатели компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования.

Таблица 18 – Значения отдельных показателей компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3]

Структура питания	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Энергетическая ценность	2 230,1 (1 584; 3 222)	2 346,8 (1 914,1; 2 734,5)	2 049,1 (1 572,3; 2 716,4)	3,34 (0,612)
Белок	66,5 (52,4; 109,2)	68,4 (59,7; 96,3)	61,5 (46,1; 76,5)	4,25 (0,612)
Общий жир	109,4 (71,1; 146)	101,3 (83,5; 136,6)	101,8 (68,7; 119,2)	0,87 (0,701)

Продолжение таблицы 18

Структура питания	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
НЖК	34,6 (24,2; 51,9)	34,2 (27; 51,6)	30,9 (20; 44,6)	1,3 (0,68)
ПНЖК	23,7 (14,9; 32,5)	21,8 (13,2; 28,2)	19,8 (9,5; 31,9)	1,48 (0,68)
n-6 ПНЖК	22,4 (13,3; 29,3)	19,9 (12,1; 25,4)	17,6 (8,6; 28,6)	1,69 (0,68)
n-3 ПНЖК	2,7 (1,6; 3,9)	2,3 (1,6; 3,2)	2,2 (1,2; 3,2)	1,49 (0,68)
Холестерин	236,7 (154,3; 323,4)	206,4 (122,1; 360,8)	236,7 (135,1; 287,1)	1,01 (0,701)
Моно- и дисахара	115,2 (92,3; 161,5)	124,9 (88,9; 169,1)	109,5 (86,5; 189,1)	0,29 (0,866)
Добавленный сахар	44,9 (30,3; 74,4)	44,2 (20,4; 58,3)	44,1 (18,8; 89,7)	1,31 (0,68)
Крахмал	99,6 (59,9; 147,1)	121,8* (78,6; 160,7)	77,4 (52,6; 136,2)	10,66 (0,050)
Общие углеводы	235,7 (155,1; 326,5)	239,2 (204,5; 311,3)	200,5 (131,4; 326,5)	3,91 (0,612)
Пищевые волокна	7,7 (4,8; 9,9)	7,8 (6,3; 10,8)	7,9 (5; 10,4)	2,07 (0,68)
Этиловый спирт	0,9 (0; 2,3)	0,4 (0; 1,3)	0,4 (0; 1,9)	2,81 (0,366)

Примечание: ¹ – сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса с поправкой Беньямини – Хохберга $H(p_{bh})$. Апостериорные тесты проводились критерием Коновера – Инмана с поправкой Холма – Бонферрони.

Апостериорный тест: Контроль = Диппер 3,330376 $p = 0,0032$, Контроль = Нон-диппер 2,07239 $p = 0,0929$, Диппер = Нон-диппер 1,320837 $p = 0,1885$.

Показатель потребления крахмала в группе АГ варианта диппер статистически значимо выше, чем в группе контроля. Анализ взаимосвязи показал статистически значимую корреляцию ($r_{pb} = 0,193$, $p = 0,047$) между потреблением

крахмала и развитием АГ по типу диппер. Но многофакторный анализ с учетом выявленного ранее влияющего фактора (индекса ОТ/ОБ) показал, что непосредственно с АГ показатель крахмала не взаимосвязан (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи потребления крахмала и индекса ОТ/ОБ с АГ диппер

Показатели ¹	Вся выборка	
	W	p
Соответствие ОТ/ОБ норме (1 – да, 0 – нет)	19,11	0
Крахмал	2,91	0,088

Примечание: ¹ – анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W).

Взаимосвязь показателя потребления крахмала с АГ по типу диппер опосредована его взаимосвязью с нормированным индексом ОТ/ОБ ($r_{pb} = 0,168$, $p = 0,050$). Среди пациентов, у которых ОТ/ОБ превышает норму, медиана потребления крахмала составляет 121,8 (78,5–160,9) грамма, а среди пациентов с соответствующим норме индексом ОТ/ОБ – 77,4 (52,6–136,1) грамма.

Фактические показатели потребления витаминов и микроэлементов в зависимости от группы исследования приведены в таблице 20.

Статистически значимых различий между группами в показателях потребления витаминов и микроэлементов не выявлено.

Обращает на себя внимание то, что содержание натрия в группе пациентов с АГ как диппер (3,1 гр), так и нон-диппер (3,1 гр) вариантов хоть и соответствовало нормам суточного потребления для взрослого населения, но превышало рекомендуемое содержание в 2 гр для пациентов с АГ.

Таблица 20 – Показатели потребления витаминов и микроэлементов в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3]

Витамины и микро- элементы	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Na	3,1 (2,1; 4,2)	3,1 (2,6; 4,2)	2,7 (1,5; 3,7)	3,86 (0,269)
K	3 043,8 (2 079,9; 3 994,2)	3 612,1 (2 849,4; 4 939,4)	3 674,6 (1 873,4; 3 971)	3,86 (0,269)
Ca	956,4 (667,4; 1 263,7)	1024,4 (675,8; 1 366,4)	926,5 (543; 1 423,5)	1,05 (0,621)
Mg	317,5 (258,3; 425,7)	370 (290,3; 476,4)	326,1 (220,2; 399,6)	4,03 (0,269)
P	1255,1 (1 013,5; 1 749,5)	1343,1 (1 015,2; 1 805)	1255,1 (826; 1 654,5)	2,37 (0,366)
Fe	17,3 (11,8; 20,9)	19,5 (15,4; 22,2)	16,1 (10,4; 18,7)	9,09 (0,127)
A	1079,7 (768,6; 1583,6)	1377,9 (890,9; 1980,3)	1148,3 (633,6; 1572,9)	2,49 (0,366)
B1	1 (0,7; 1,3)	1,1 (0,8; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	4,09 (0,269)
B2	1,4 (1; 1,9)	1,4 (1; 2)	1,2 (1; 1,8)	0,95 (0,621)
Ниацин	11,2 (8,7; 17,1)	13,4 (11,4; 15,3)	10,7 (7,7; 14,4)	7,66 (0,13)
C	138,9 (70,6; 224,8)	179,8 (141,9; 251,9)	176,9 (73,4; 271,4)	3,7 (0,269)
Примечание: ¹ – сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса с поправкой Беньямини – Хохберга $H(p_{bh})$.				

Далее анализируются показатели, выраженные в процентном отклонении от нормативных значений. Отклонения показателей структуры питания в зависимости от группы исследования приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Процентное отклонение показателей компонентов структуры питания от нормативных значений в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3]

Структура питания, % отклонения от нормы	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Потребность ккал в будни	0 (-20,7; 38)	0 (-1,5; 30,3)	0 (-21,7; 22,1)	2,78 (0,249)
Потребность ккал в выходной день	1,1 (-11,6; 40,5)	6,6 (0; 37,6)	0 (-21,4; 25,8)	3,48 (0,175)
Белок	0,2 (-22,7; 51,6)	2,6 (-15,8; 34,3)	-7,7 (-32,4; 16,1)	4,22 (0,121)
Белок, процент от дневной калорийности	-0,6 (-9,8; 18,3)	4,7 (-11,1; 19,3)	2,4 (-17,4; 19,5)	0,08 (0,96)
Жиры	35,2* (-2,6; 94,4)	26,6* (1,1; 81,2)	31,7* (-6,8; 62,3)	1,02 (0,6)
Жиры, процент от дневной калорийности	37,2* (24,5; 51,3)	27,8* (18,5; 49,9)	31,7* (21,8; 48,3)	0,57 (0,75)
ПНЖК, процент от дневной калорийности	0 (0; 9,9)	0 (-2,3; 10,5)	0 (-19,2; 6,1)	1,66 (0,436)
n-6 ПНЖК, процент от дневной калорийности	0 (-3,1; 24,9)	0 (-3,4; 26,2)	0 (-17,4; 20,3)	0,76 (0,685)
n-3 ПНЖК, процент от дневной калорийности	-2,8* (-26,9; 0)	-4,8* (-35,3; 0)	-7,4* (-43; 0)	1,42 (0,492)
Сахар, процент от дневной калорийности	0 (0; 1,3)	0 (0; 0)	0 (0; 2,6)	2,98 (0,225)
Общие углеводы	-28,2* (-49,8; -7,4)	-29* (-43,1; -4)	-40,2* (-60,6; -8,4)	4,51 (0,105)
Пищевые волокна	-61,4* (-76,2; -50,3)	-61,2* (-68,7; -45,9)	-60,6* (-75,1; -47,9)	2,07 (0,356)

Примечание: ¹ – сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса с поправкой Беньямини – Хохберга $H(p_{bh})$;

* – медиана процентных отклонений от нормы статистически значимо отлична от 0 на уровне $p \leq 0,05$ (отклонения от нормы в среднем по группе статистически значимы), применялся одновыборочный критерий Уилкоксона.

Во всех группах регистрируется нормальное потребление калорий в сутки в будние и выходные дни.

Уровень потребления белка также соответствует норме.

Зарегистрировано повышенное содержание жира в питании во всех группах, при дефиците омега-3 ПНЖК в рационе всех трех групп.

Содержание общих углеводов во всех группах было статистически значимо ниже рекомендуемой потребности во всех трех группах. При этом показатель потребления крахмала в группе АГ по типу диппер статистически значимо выше, чем в группе контроля. При анализе добавленного сахара в рационе, его содержание составляло менее 10 % от калорийности суточного рациона, в соответствии с рекомендуемыми нормами в Российской Федерации во всех группах. В группу пищевых волокон входят полисахариды, в основном растительные, которые перевариваются в толстом кишечнике в незначительной степени и существенно влияют на процессы переваривания, усвоения, микробиоценоз и эвакуацию пищи. Обнаружено статистически значимое отличие в содержании клетчатки во всех трех группах. Физиологическая потребность в пищевых волокнах для взрослого человека составляет 20 г/сутки.

Выявленные статистические различия в процентном отклонении показателей компонентов структуры питания от нормативных значений не влияют на риск развития АГ диппер или нон-диппер варианта.

Отклонения показателей потребления витаминов и микроэлементов в зависимости от группы исследования приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Процентное отклонение показателей потребления витаминов и микроэлементов от нормативных значений в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3]

Витамины и микроэлементы, % от нормы	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Калий	21,8 (-16,8; 59,8)*	44,5 (14; 97,6)*	47 (-25,1; 58,8)*	3,86 (0,256)
Кальций	-4,4 (-33,3; 26,4)	2,4 (-32,4; 36,6)	-7,4 (-45,7; 42,3)	1,05 (0,621)
Магний	-20,6 (-35,4; 6,4)*	-7,5 (-27,4; 19,1)	-18,5 (-45; -0,1)*	4,03 (0,256)
Фосфор	56,9 (26,7; 118,7)*	67,9 (26,9; 125,6)*	56,9 (3,3; 106,8)*	2,37 (0,382)
Железо	12,8 (-23,4; 62,9)*	38,3 (11,9; 96,8)*	13 (-22,9; 66,4)*	9,73 (0,077)
Витамин А	20 (-14,6; 76)*	53,1 (-1; 120)*	27,6 (-29,6; 74,8)*	2,49 (0,382)
Витамин В1	-33,3 (-53,3; -16)*	-26 (-47,3; -18)*	-39,3 (-56; -25,3)*	4,09 (0,256)
Витамин В2	-25 (-43,9; 3,9)*	-20,8 (-46,1; 8,9)*	-33,9 (-45; 1,7)*	0,95 (0,621)
Ниацин	-13,2 (-40,6; 36,5)	-23,6 (-42; 34,2)	-35,5 (-51,6; 7,8)*	5,35 (0,256)
Витамин С	54,3 (-21,6; 149,8)*	99,7 (57,7; 179,8)*	95,1 (-28,2; 201,6)*	3,75 (0,256)

Примечания:

¹ – сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга $H(p_{bh})$;

* – медиана процентных отклонений от нормы статистически значимо отлична от 0 на уровне $p \leq 0,05$ (отклонения от нормы в среднем по группе статистически значимы), применялся одновыборочный критерий Уилкоксона.

Анализ взаимосвязей между показателями нутритивного статуса и фактическими показателями питания в группах сравнения выявил в группе контроля обратную взаимосвязь показателя внеклеточной жидкости и натрия ($r_s = -0,36$, $p_{bh} = 0,044$), железа ($s = -0,37$, $p_{bh} = 0,044$), витамина В1 ($s = -0,37$, $p_{bh} = 0,044$) и ниацина ($s = -0,37$, $p_{bh} = 0,044$), то есть, чем больше их потребление, тем выше показатель внеклеточной жидкости. Данная взаимосвязь наблюдается только в группе контроля, в группах АГ подобной корреляции не выявлено.

На основании полученных данных, питание больных АГ нон-диппер варианта можно назвать несбалансированным, но значимых отличий от варианта диппер и контроля не получено, что может свидетельствовать об отсутствии влияния характера питания на развитие нарушения суточного профиля АД.

РЕЗЮМЕ

При АГ нон-диппер выявлена наиболее высокая частота специфических и неспецифических жалоб, таких как головные боли, шум в голове, головокружение, общая слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна, в отличие от диппер.

По результатам СМАД больные АГ обеих групп диппер и нон-диппер вариантов характеризуются повышенными показателями среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, как систолического, так и диастолического, высоким индексом времени САД, индексом времени ДАД, вариабельностью САД и ДАД, высоким средним пульсовым АД, более высокой величиной и скоростью утреннего подъема САД и ДАД статистически значимо отличающимися от группы контроля.

Больных группы нон-диппер отличает от группы диппер более высокий уровень среднесуточного ДАД в 1,1 раза, средненочного АД, как САД в 1,2 раза, так и ДАД в 1,13 раза, а также более высокий показатель ЧСС в 1,17 раза.

Больные АГ как диппер, так и нон-диппер вариантов характеризуются высокими показателями ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСО, КДО, КДР, УО и низкой ФВ по сравнению с контрольной группой.

Больные АГ нон-диппер в отличие от группы больных АГ диппер имеют в 1,5 раза более низкий показатель отношения максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий (пика E/A) и в 1,14 раза более высокое время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), соответствующие диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации.

Больные АГ как диппер, так и нон-диппер вариантов характеризуются высокими показателями соотношения ТИМ/Д, указывающими на утолщение стенки сонной артерии, в отличие от группы контроля.

В структуре нутритивных нарушений по индексу массы тела среди больных АГ нон-диппер чаще встречаются пациенты с ожирением 1 и 2 степени, с преобладанием абдоминального типа распределения жировых отложений (на основании соотношения ОТ/ОБ), нежели с нормальной или избыточной массой тела и нормальным объемом талии.

Методом биоимпедансометрии выявлены особенности композитного состава тела: больные в данной группе склонны к задержке жидкости и дефициту АКМ, о чем свидетельствует повышенный показатель общей воды в организме и пониженное содержание АКМ.

Рацион больных АГ нон-диппер можно считать несбалансированным по микро- и макронутриентам за счёт избыточного потребления общего жира на 35,2 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита углеводов –28,2 % с дефицитом пищевых волокон на –61,4 %, а также омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на –2,8 %, микроэлементов (магния) и витаминов группы В. Содержание натрия в рационе питания больных АГ нон-диппер превышает рекомендуемое содержание в 2 гр для больных АГ, что может вносить дополнительный вклад в течение заболевания, учитывая склонность к солечувствительности.

ГЛАВА 4 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ДИППЕР И НОН-ДИППЕР

4.1 Показатели углеводного, белкового и липидного обмена больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

При оценке углеводного обмена, представленного в таблице 23, обнаружены статистически значимые отличия уровня сахара крови в группах АГ диппер и нон-диппер от группы контроля ($p < 0,05$). Между группами нон-диппер - диппер статистически значимых различий не выявлено ($p = 1,000$).

Таблица 23 – Показатели углеводного обмена в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Глюкоза крови, ммоль/л	5,5* (5,1; 6,0)	5,6* (4,9; 6,0)	5,0 (4,1; 5,3)	< 0,001
Инсулин, мкМЕд/мл	12,1***^ (10,3;16,7)	9,2* (8,2; 11,5)	8,5 (7,0; 9,9)	< 0,001
Гликированный гемоглобин, %	5,6***^ (5,2; 5,8)	5,1** (4,9; 5,6)	4,5 (4,2; 4,9)	< 0,001
Индекс НОМА-IR	3,0***^ (2,5; 4,2)	2,3* (2,0; 2,8)	1,8 (1,5; 2,2)	< 0,001

Примечания:

¹ – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1;Q3), сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса, с дополнительным проведением парного сравнения совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферроне;

** – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,001$);

* – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$);

^ – критерий достоверности отличий от группы диппер ($p < 0,05$).

Процент гликированного гемоглобина в исследуемых группах имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении гликированного гемоглобина во всех группах выявлены статистически значимые различия нон-диппер-контроль ($p < 0,001$), диппер-контроль ($p < 0,001$), нон-диппер-диппер ($p = 0,012$).

Содержание ИРИ в группах имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении содержания ИРИ отмечаются статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и нон-диппер-диппер ($p < 0,001$), в группах диппер-контроль ($p = 0,01$).

Показатель НОМА ИР также статистически значимо различается ($p < 0,001$) в группах. При попарном сравнении НОМА ИР в группах нон-диппер-контроль, диппер-контроль и нон-диппер-диппер выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), ($p = 0,001$) и ($p = 0,001$) соответственно.

При анализе белкового обмена (таблица 24) отмечаются статистически значимые различия ($p = 0,004$) по уровню общего белка крови между группами. При попарном сравнении уровня общего белка крови статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль не выявлены ($p = 1,000$), однако выявлены статистически значимые различия в группах диппер-контроль ($p = 0,005$), нон-диппер-диппер ($p = 0,045$).

Уровень альбумина крови у пациентов исследуемых групп статистически значимо различается ($p = 0,005$). При попарном сравнении уровня альбумина крови статистически значимые различия в группе нон-диппер-контроль ($p = 1,000$) не отмечаются, однако выявлены статистически значимые различия в группах диппер-контроль ($p = 0,006$), нон-диппер-диппер ($p = 0,042$).

При определении уровня преальбумина крови статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,501$).

Процентное содержание лимфоцитов в крови исследуемых групп также имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении содержания лимфоцитов крови в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и диппер-контроль ($p < 0,001$) отмечаются статистически значимые различия.

В группе нон-диппер-диппер статистически значимые различия не выявлены ($p = 1,000$).

Уровень трансферрина крови в исследуемых группах не имеет статистически значимых различий ($p = 0,616$).

Таблица 24 – Показатели белкового обмена в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Общий белок, г/л	75,9 [^] (73,2; 78,2)	75,3* (72,7; 76,6)	76,3 (73,3; 80,3)	0,004
Альбумин, г/л	40,9 [^] (33,4; 46,0)	33,9* (20,7; 41,4)	41,0 (34,3; 42,2)	0,005
Преальбумин, мг/дл	20,3 (17,2; 23,7)	20,4 (16,3; 29,1)	22,0 (16,9; 25,4)	0,501
Относительное количество лимфоцитов, %	38,1** (31,6; 44,8)	40,5** (31,9; 47,0)	29,7 (23,7; 34,7)	< 0,001
Трансферрин, мг/дл	257,0 (237,0; 273,0)	237,5 (232,0; 275,0)	249,0 (224,0; 273,0)	0,616
<p>Примечания:</p> <p>¹ – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1;Q3), сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса, с дополнительным проведением парного сравнения совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферроне;</p> <p>** – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,001$);</p> <p>* – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$);</p> <p>[^] – критерий достоверности отличий от группы диппер ($p < 0,05$).</p>				

При анализе липидного профиля пациентов (таблица 25) между группами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) по уровню общего холестерина крови. При попарном сравнении уровня холестерина крови отмечаются статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль

($p < 0,001$), диппер-контроль ($p < 0,001$), в группах нон-диппер-диппер ($p = 0,026$).

Уровень ЛПВП крови между группами имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровня ЛПВП крови выявлены статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и диппер-контроль ($p < 0,001$), в группах нон-диппер-диппер статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,257$).

Таблица 25 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
ОХ, ммоль/л	6,1***^ (5,5; 6,9)	5,7* (5,1; 6,0)	5,1 (4,7; 5,4)	< 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2** (1,1; 1,3)	1,2** (1,1; 1,6)	1,5 (1,4; 1,7)	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8***^ (3,4; 4,6)	3,3 (2,8; 3,8)	3,2 (2,8; 3,5)	< 0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,0** (0,4; 1,4)	1,0** (0,4; 1,4)	0,4 (0,2; 0,7)	< 0,001
ТГ, ммоль/л	2,4***^ (1,8; 2,8)	1,7* (1,3; 2,4)	1,5 (1,2; 1,7)	< 0,001
Индекс атерогенности, у.е.	4,3***^ (3,7; 4,8)	3,5** (2,7; 4,2)	2,0 (1,7; 2,1)	< 0,001

Примечания:

¹ – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1;Q3), сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса, с дополнительным проведением парного сравнения совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферронне;

** – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,001$);

* – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$);

^ – критерий достоверности отличий от группы диппер ($p < 0,05$).

При определении уровня ЛПНП крови в группах отмечаются статистически

значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровня ЛПНП крови в группах нон-диппер-контроль и нон-диппер-диппер выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) и ($p = 0,002$) соответственно. В группах диппер-контроль статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,141$).

Уровень ОХ-ЛПОНП крови между группами статистически значимо различается ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровня ОХ-ЛПОНП крови в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и диппер-контроль ($p < 0,001$) выявлены статистически значимые различия, в группах нон-диппер-диппер – статистически значимы различия не выявлены ($p = 1,000$).

Уровень триглицеридов крови статистически значимо различается ($p < 0,001$) у пациентов исследуемых групп. При попарном сравнении уровня триглицеридов крови также выявлены статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$), диппер-контроль ($p = 0,048$), нон-диппер-диппер ($p = 0,003$).

Индекс атерогенности у пациентов исследуемых групп также статистически значимо различается ($p < 0,001$). При попарном сравнении индекса атерогенности отмечаются статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и диппер-контроль ($p < 0,001$), и в группах нон-диппер-диппер ($p = 0,001$).

На основе анализа полученных показателей углеводного, белкового и липидного обмена пациенты обеих групп АГ имеют значимые отличия от группы контроля. Тем не менее, нон-диппер вариант АГ имеет свои отличия в сравнении с диппер: в превышении показателей ИРИ в 1,3 раза, НОМА-ИР в 1,3 раза, гликированного гемоглобина в 1,09 раза, общего холестерина в 1,07 раза, триглицеридов в 1,4 раза, коэффициента атерогенности в 1,2 раза.

4.2 Адипоцитокиновый статус больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

При анализе уровня адипоцитокинов выявлены статистически значимые отличия по всем исследуемым гормональным параметрам (таблица 26).

Уровень адипонектина имеет статистически значимые различия в группах ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровня адипонектина отмечаются статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$), диппер-контроль ($p < 0,001$) и нон-диппер-диппер ($p = 0,018$).

Таблица 26 – Показатели адипоцитокинового статуса в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
Адипонектин, мкг/мл	6,9**^ (6,7; 9,1)	8,1** (7,2; 11,4)	12,4 (11,2; 14,2)	< 0,001
Свободный лептин, нг/мл	13,5**^ (9,8; 21,0)	11,0 (6,8; 15,3)	9,1 (5,4; 11,9)	< 0,001
Лептин-связанный рецептор, нг/мл (sLR)	14,9** (13,6; 19,9)	16,8** (14,5; 18,3)	23,6 (18,6; 30,6)	< 0,001
Индекс свободного лептина	94,4**^ (59,8; 135,0)	63,1* (33,5; 92,8)	45,1 (21,6; 55,3)	< 0,001
Соотношение адипонектин/лептин	0,51**^ (0,35; 0,8)	0,82* (0,53; 1,63)	1,3 (0,88; 2,81)	< 0,001

Примечания:

¹ – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1;Q3), сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса, с дополнительным проведением парного сравнения совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферроне;

** – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,001$);

* – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$);

^ – критерий достоверности отличий от группы диппер ($p < 0,05$).

Уровень лептина в группах статистически значимо различается ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровня лептина отмечаются статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и нон-диппер-диппер ($p = 0,049$), в группах диппер-контроль статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,323$).

Лептин-связывающий рецептор между группами имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровня лептин-связывающего рецептора в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$) и диппер-контроль ($p < 0,001$) выявлены статистически значимые различия, в группах нон-диппер-диппер статистически значимые различия не отмечаются ($p = 0,876$).

При определении индекса свободного лептина в группах отмечаются статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении индекса свободного лептина в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$), диппер-контроль ($p = 0,002$) и нон-диппер-диппер ($p = 0,036$) отмечаются статистически значимые различия.

Соотношение адипонектин/лептин между группами имеет статистически значимые различия ($p < 0,05$). При попарном сравнении соотношения адипонектин/лептин выявлены статистически значимые различия в группах нон-диппер-контроль ($p < 0,001$), отмечаются статистически значимые различия в группах диппер-контроль ($p = 0,001$) и группах нон-диппер-диппер ($p = 0,001$).

При изучении показателей адипоцитокинов были определены нарушения в адипоцитокиновом статусе у пациентов с артериальной гипертензией обоих типов суточного профиля АД в сравнении с группой контроля. В группе нон-диппер показано снижение адипонектина в 1,2 раза в сравнение с диппер, повышение лептина в 1,2 раза, повышение в 1,5 раза индекса свободного лептина и снижение соотношения адипонектин/лептин в 1,6 раза, что может свидетельствовать о высокой активности жировой ткани в группе нон-диппер.

4.3 Показатели уровня 25 ОН витамина D больных артериальной гипертензией диппер и нон-диппер профиля

При анализе уровня 25 ОН витамина D в исследуемых группах (таблица 27) имеются статистически значимые различия ($p < 0,001$). При попарном сравнении 25 ОН витамина D во всех группах отмечаются статистически значимые различия нон-диппер-контроль ($p < 0,001$), диппер-контроль ($p = 0,003$), нон-диппер-диппер ($p = 0,002$).

Таблица 27 – Показатели 25 ОН витамина D, паратгормона, уровня кальция в исследуемых группах

Показатель	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	Контроль, n = 55	Статистическая значимость ¹
25 ОН витамин D, нг/мл	15,0** [^] (12,0; 18,0)	20,5* (14,0; 23,3)	26,0 (19,5; 30,5)	< 0,001
Паратгормон, пг/мл	45,3** (32,3; 51,2)	39,6** (32,6; 45,6)	31,1 (23,1; 41,1)	< 0,001
Са общий, ммоль/л	2,3 (2,2; 2,3)	2,3 (2,2; 2,3)	2,3 (2,2; 2,3)	0,476
Са ионизированный, ммоль/л	1,2 (1,2; 1,2)	1,2 (1,2; 1,3)	1,2 (1,2; 1,2)	0,084
Примечания: ¹ – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1; Q3), сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса, с дополнительным проведением парного сравнения совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферроне; ** – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,001$); * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); [^] – критерий достоверности отличий от группы диппер ($p < 0,05$).				

Содержание паратгормона также имеет статистически значимые различия ($p < 0,001$) в исследуемых группах. При попарном сравнении содержания

паратгормона в группах нон-диппер-контроль и диппер-контроль отмечаются статистически значимые различия ($p < 0,001$), в группах нон-диппер-диппер ($p = 0,696$) статистически значимые различия не выявлены.

Уровни общего и ионизированного кальция крови в группах не имеют статистически значимых различий ($p = 0,476$) и ($p = 0,084$) соответственно.

Установлено, что уровень витамина D был ниже в группах АГ как дипер, так и нон-диппер вариантов по сравнению с контролем на фоне повышенных уровней паратгормона, но не превышающих референсные значения. Тем не менее, в группе нон-диппер показан значимо более низкий (в 1,4 раза) по сравнению с диппер уровень витамина D, который соответствует дефициту.

4.4 Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей и суточного профиля артериального давления при артериальной гипертензии

Для биохимических показателей, которые статистически значимо различаются в группах исследования, был рассчитан коэффициент корреляции (таблица 28), характеризующий силу взаимосвязи показателя и наличием/отсутствием АГ определенного суточного профиля АД.

Таблица 28 – Точечно-бисериальный коэффициент корреляции между биохимическими показателями и наличием/отсутствием АГ диппер и нон-диппер

Показатели	Диппер/ контроль		Нон-диппер/ контроль		Диппер/ нон-диппер	
	r_{pb}^*	P_h	r_{pb}	P_h	r_{pb}	P_h
Сахар	0,358	< 0,001	0,366	< 0,001	0,024	0,770
Холестерин	0,294	0,002	0,448	< 0,001	0,170	0,038
Общий белок	-0,198	0,039	-0,017	0,837	0,206	0,039
Лимфоциты	0,366	< 0,001	0,342	< 0,001	-0,082	0,318
Альбумин	-0,250	0,006	-0,057	0,481	0,197	0,031
Триглицериды	0,191	0,020	0,513	< 0,001	0,227	0,012
ЛПВП	-0,341	< 0,001	-0,554	< 0,001	-0,116	0,173

Продолжение таблицы 28

Показатели	Диппер/ контроль		Нон-диппер/ контроль		Диппер/ нон-диппер	
	r_{pb}^*	p_h	r_{pb}	p_h	r_{pb}	p_h
ЛПНП	0,150	0,064	0,448	< 0,001	0,265	0,002
ОХ-ЛПОНП	0,317	< 0,001	0,328	< 0,001	0,014	0,858
Индекс атерогенности	0,596	< 0,001	0,700	< 0,001	0,242	0,003
Гликированный гемоглобин	0,480	< 0,001	0,590	< 0,001	0,295	< 0,001
ИРИ	0,207	0,010	0,475	< 0,001	0,343	< 0,001
НОМА	0,352	< 0,001	0,556	< 0,001	0,331	< 0,001
Адипонектин	-0,428	< 0,001	-0,556	< 0,001	-0,273	0,001
Лептин	0,109	0,171	0,304	< 0,001	0,193	0,034
Лептин-связанный рецептор	-0,429	< 0,001	-0,466	< 0,001	-0,110	0,174
Индекс свободного лептина	0,279	0,001	0,439	< 0,001	0,224	0,005
Соотношение адипонектин/лептин	-0,276	0,001	-0,474	< 0,001	-0,251	0,002
25 ОН витамин Д	-0,282	0,001	-0,554	< 0,001	-0,282	0,001
Паратгормон	0,394	< 0,001	0,316	< 0,001	-0,109	0,177
Примечание: * – для анализа корреляции между количественным и дихотомическим признаками применялся точечно-бисериальный коэффициент корреляции с поправкой Холма.						

Артериальная гипертензия варианта диппер ассоциирована с более высоким, чем у пациентов контроля, индексом атерогенности (средняя сила связи), гликированным гемоглобином, паратгормоном, лимфоцитами, сахаром, НОМА-IR и ОХ-ЛПОНП (слабая связь). Также выявлена очень слабая, но статистически значимая, ассоциация АГ по типу диппер с более высоким, чем у пациентов контроля, уровнем холестерина, индексом свободного лептина, ИРИ, триглицеридами.

Выявлена взаимосвязь АГ диппер с более низкими, чем в группе контроля, значениями лептин-связанного рецептора и адипонектина (слабая, близкая к

средней сила связи). И выявлена очень слабая корреляция АГ диппер и пониженных (относительно контрольных) значений ЛПВП, витамина D, соотношения адипонектин/лептин, альбумина и общего белка.

Артериальная гипертензия нон-диппер ассоциирована с более высоким, чем у пациентов контроля, индексом атерогенности (сильная связь), гликированным гемоглобином, НОМА-IR и триглицеридами (средняя сила связи). Также выявлена слабая статистически значимая корреляция АГ по типу нон-диппер с повышенными, относительно группы контроля, значениями показателей: ИРИ, холестерин, ЛПНП, индекс свободного лептина, сахар, лимфоциты, ОХ-ЛПОНП, паратгормон, лептин.

Также выявлена ассоциация АГ нон-диппер и более низких, чем в группе контроля, значений адипонектина, ЛПВП, витамина D (средняя сила связи), соотношения адипонектин/лептин и лептин-связанного рецептора (слабая, близкая к средней сила связи).

На основании проанализированных данных АГ нон-диппер варианта в отличие от АГ диппер, ассоциируется с более высоким уровнем ИРИ, НОМА-IR, гликированным гемоглобином (слабая связь), а также имеет очень слабую корреляцию с повышенными значениями ЛПНП, индексом атерогенности, триглицеридами, индексом свободного лептина, общим белком, альбумином, лептином и холестерином. Также выявлена очень слабая ассоциация АГ нон-диппер и более низких, чем в группе диппер, значений витамина D, адипонектина и соотношения адипонектин/лептин.

4.5 Нутригенетические полиморфизмы при артериальной гипертензии диппер и нон-диппер профиля

Структура гена ADIPOQ rs266729 не имеет статистически значимых различий ($p = 0,068$). В группе нон-диппер на долю генотипа C/C приходится 64,2 % (34), C/G – 24,5 % (13), G/G – 11,3 % (6); в группе диппер удельный вес генотипа составил C/C – 53,8 % (28), C/G – 28,8 % (15), G/G – 17,3 % (9); в

контрольной группе C/C – 49,1 % (27), C/G – 45,5 % (25), G/G – 5,5 % (3).

В структуре гена ADIPOQ rs6444175 статистически значимых различий ($p = 0,253$) не выявлено. В группе нон-диппер на долю генотипа G/A приходится 52,8 % (28), A/A – 3,8 % (2), G/G – 43,4 % (23); в группе диппер удельный вес генотипа G/A составил 36,5 % (19), A/A – 3,8 % (2), G/G – 59,6 % (31); в контрольной группе доля генотипа G/A – 38,2 % (21), A/A – 9,8 % (5), G/G – 52,7 % (29).

Структура гена LEPR rs1137101 A/G-1; A/A-2; G/G-3 не имеет статистически значимых различий ($p = 0,319$). В группе нон-диппер на долю генотипа A/G приходится 62,3 % (33), A/A – 22,6 % (12), G/G – 15,1 % (8); в группе диппер генотип A/G составил 48,1 % (25), A/A – 25,0 % (13), G/G – 26,9 % (14); в контрольной группе A/G – 43,6 % (24), A/A – 32,7 % (18), G/G – 23,6 % (13).

Структура гена MC4R rs17782313 статистически значимых различий ($p = 0,156$) не имеет. В группе нон-диппер на долю генотипа C/C приходится 1,9 % (1), T/C – 37,7 % (20), T/T – 60,4 % (32); в группе диппер удельный вес генотипа C/C составил 9,6 % (5), T/C – 34,6 % (18), T/T – 55,8 % (29); в контрольной группе C/C – 1,8 % (1), T/C – 50,9 % (28), T/T – 47,3 % (26).

Структура гена NADSYN1 rs3829251 не имеет статистически значимых различий ($p = 0,148$). В группе нон-диппер на долю генотипа G/A приходится 37,7 % (20), A/A – 5,7 % (3), G/G – 56,6 % (30); в группе диппер удельный вес генотипа G/A составил 36,5 % (19), A/A – 0,0 % (0), G/G – 63,5 % (33); в контрольной группе G/A – 20,0 % (11), A/A – 5,5 % (3), G/G – 74,5 % (41).

В структуре гена VDR rs1544410 статистически значимых различий ($p = 0,183$) не выявлено. В группе нон-диппер на долю генотипа C/C приходится 35,8 % (19), C/T – 56,6 % (30), T/T – 7,5 % (4); в группе диппер удельный вес генотипа C/C составил 46,2 % (24), C/T – 44,2 % (23), T/T – 9,6 % (5); в контрольной группе C/C – 60,0 % (33), C/T – 36,4 % (20), T/T – 3,6 % (2).

В структуре гена VDR rs2228570 выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). В группе нон-диппер на долю генотипа G/A приходится

49,1 % (26), A/A – 41,5 % (22), G/G – 9,4 % (5); в группе диппер удельный вес генотипа G/A составил 65,4 % (34), A/A – 19,2 % (10), G/G – 15,4 % (8); в контрольной группе G/A – 47,3 % (26), A/A – 10,9 % (6), G/G – 41,8 % (23), представленного в таблице 29.

В структуре гена VDR rs2228570 в группе нон-диппер статистически чаще встречается аллель A/A – 41,5 % по сравнению с диппер 19,2 % и контролем 9,8 %, что также отличается от средне популяционной встречаемости аллели A/A 19,5 % среди Европейского населения (<https://www.snpedia.com>). В группе диппер чаще встречается гетерозиготный вариант G/A – 65,4 %, по сравнению с нон-диппер – 49,1 % и контролем – 45,1 %, в Европейской популяции данный аллель встречается в 43,4 %. В контрольной группе чаще встречается протективный аллель G/G – 47,3 %, по сравнению с диппер – 15,4 % и нон-диппер – 9,4 %, данный полиморфизм также чаще встречается в Европейской популяции – 37,2 %.

Таблица 29 – Структура гена VDR rs2228570 в исследуемых группах

Группа		VDR rs2228570			Всего	Статистическая значимость ¹
		G/A	A/A	G/G		
Нон-диппер	n	26	22	5	53	< 0,001
	%	49,1	41,5	9,4	100,0	
Диппер	n	34	10	8	52	
	%	65,4	19,2	15,4	100,0	
Контроль	n	26	6	23	55	
	%	47,3	10,9	41,8	100,0	
Примечания: ¹ – сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса, с дополнительным проведением парного сравнения совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферроне.						

При изучении полиморфизмов генов больные АГ как диппер, так и нон-диппер вариантов не имеют особенностей в структуре гена ADIPOQ rs266729, ADIPOQ rs6444175, LEPR rs1137101, MC4R rs17782313,

NADSYN1 rs3829251, VDR rs1544410 в сравнении с контролем и между собой.

По результатам анализа полиморфизмов гена рецептора витамина Д VDR rs2228570 найдены статистически значимые отличия во всех трех группах ($p < 0,001$).

В структуре гена в группе нон-диппер чаще встречается аллель А – в 66%, полиморфизм А/А встречается в 41,5 %, G/A в 49,1 %, G/G в 9,4 % случаев.

РЕЗЮМЕ

При артериальной гипертензии как диппер, так и нон-диппер при анализе биохимических параметров характерны нарушения показателей углеводного и липидного обменов, таких как: более высокие уровни глюкозы крови (но не выходящие за пределы нормативных значений), инсулина, гликированного гемоглобина, индекса НОМА-ИР, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и пониженные уровни ЛПВП.

В адипоцитокриновом статусе были определены пониженные значения адипонектина, лептин-связанного рецептора и соотношения адипонектин/лептин при наличии артериальной гипертензии обоих типов, повышенный индекс свободного лептина по сравнению с контрольной группой. Уровень витамина Д был ниже в группах АГ как диппер, так и нон-диппер вариантов и соответствовал недостаточному содержанию по ВОЗ, при повышенных уровнях паратгормона, но не превышающих референсные значения.

Тем не менее, больные АГ нон-диппер варианта имели худший метаболический и адипокиновый статус, в отличие от диппер варианта. В данной группе показаны более высокие уровни биохимических показателей и их ассоциации с феноменом нон-диппер, такие как: инсулин (в 1,3 раза), гликированный гемоглобин (в 1,09 раза), индекс НОМА – ИР (в 1,3 раза), уровни общего холестерина (в 1,07 раза), триглицеридов (в 1,4 раза), коэффициента атерогенности (в 1,2 раза). Выявлены более низкие уровни адипонектина (в 1,2 раза), более высокие уровни свободного лептина (1,2 раза), соотношения адипонектин/лептин (в 1,6 раза), а также наиболее низкий уровень витамина Д

(в 1,4 раза), и их ассоциации с феноменом нон-диппер.

Пациенты с АГ как диппер, так и нон-диппер варианта не имеют особенностей в структуре гена ADIPOQ rs266729, ADIPOQ rs6444175, LEPR rs1137101, MC4R rs17782313, NADSYN1 rs3829251, VDR rs1544410 в сравнении с контролем и между собой и соответствуют средне-популяционным данным.

Структура гена рецептора витамина D – VDR rs2228570 у больных АГ нон-диппер варианта представлена: полиморфизмом А/А, встречающимся в 41,5 % случаев, G/A в 49,1 % случаев, G/G в 9,4 % случаев.

**ГЛАВА 5 АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ,
НУТРИТИВНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ И РАЗРАБОТКА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ**

5.1 Многофакторный анализ взаимосвязи антропометрических показателей и суточного профиля артериального давления

Для показателей нутритивного статуса были выявлены статистически значимые различия между группами, был рассчитан коэффициент силы взаимосвязи (корреляции) между указанным показателем и АГ диппер и нон-диппер – таблица 30.

Таблица 30 – Точечно-бисериальный коэффициент корреляции между показателями нутритивного статуса и наличием/отсутствием АГ диппер и нон-диппер

Показатели ¹	Диппер/ контроль		Нон-диппер/ контроль		Диппер/ нон-диппер	
	гpb 1	ph	гpb	ph	гpb	ph
Вес	0,233	0,048	0,233	0,048	0,01	0,928
ИМТ	0,288	0,006	0,349	< 0,001	0,09	0,359
Объем талии	0,452	< 0,001	0,527	< 0,001	0,14	0,153
ОТ/ОБ	0,502	< 0,001	0,555	< 0,001	0,12	0,227
Общая вода организма	0,136	0,162	0,327	< 0,001	0,21	0,072
Активно-клеточная масса (кг)	-0,10	0,28	-0,33	0,001	-0,25	0,03

Примечание: ¹ – для анализа корреляции между количественным и дихотомическим признаками применялся точечно-бисериальный коэффициент корреляции с поправкой Холма.

Анализ ассоциаций показателей нутритивного статуса с наличием/отсутствием АГ (по сравнению с контролем) показал, что АГ диппер

имеет статистически значимую очень слабую положительную корреляцию с весом и ИМТ, слабую с объемом талии и среднюю с индексом ОТ/ОБ. Все корреляции положительные, то есть с ростом этих показателей увеличивается вероятность развития АГ диппер. АГ нон-диппер имеет очень слабую корреляцию с весом, слабую с ИМТ, общей водой организма, АКМ и среднюю с объемом талии и индексом ОТ/ОБ. Все корреляции, кроме взаимосвязи с АКМ, также положительные, с ростом значений этих показателей увеличивается вероятность развития АГ нон-диппер. Корреляция с АКМ демонстрирует обратный характер взаимосвязи, вероятность АГ нон-диппер увеличивается со снижением показателя АКМ. Анализ ассоциации показателей нутритивного статуса с АГ определенного суточного профиля АД выявил статистически значимую ассоциацию АГ нон-диппер с более низкими значениями АКМ (очень слабая обратная корреляция), по сравнению с АГ диппер.

На втором этапе исследования проводился многофакторный анализ по показателям нутритивного статуса, взаимосвязь которых с АГ выявлена в ходе бивариантного анализа. Целью данного этапа является анализ совместного влияния факторов на риск развития АГ определённого варианта суточного профиля. В ходе анализа выявляются ключевые факторы, непосредственно взаимосвязанные с АГ и конфаундинг-факторы, опосредованно связанные с риском АГ через взаимосвязь с ключевыми факторами. В качестве метода многофакторного анализа применялась логистическая регрессия, выбор метода объясняется дихотомической зависимой переменной. В результате процедуры пошагового отбора на основе значения теста Вальда были выявлены показатели, непосредственно, статистически значимо, взаимосвязанные с АГ, и конфаундинг-факторы, влияющие на результат опосредованно (статистически не значимо).

В таблице 31 приведены результаты многофакторного анализа взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ диппер.

Таблица 31 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ диппер

а) Переменные, включенные в уравнение

Показатели 1	B	W	p	ОШ	95 %ДИ
Индекс ОТ/ОБ	14,04	19,96	< 0,001	1 247 247,7	2 644,0–588 355 540,5

б) Переменные, не включенные в уравнение

Показатели 1	W	p
Вес	1,29	0,259
ИМТ	0,138	0,710
Объем талии	0,033	0,855

1 – анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W)

В результате многофакторного анализа была нивелирована взаимосвязь АГ диппер с весом пациента, ИМТ и объемом талии. Наиболее важным фактором, ассоциированным с АГ диппер, является индекс ОТ/ОБ (абдоминальное ожирение).

Многофакторный анализ с учетом пола пациента показал аналогичные результаты (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ диппер с разбивкой по полу

а) Переменные, включенные в уравнение

Пол	Показатели 1	B	W	p	ОШ	95 % ДИ
Мужчины	Индекс ОТ/ОБ	19,33	14,75	< 0,001	247 501 877,4	12 884,5–4,754E + 12
Женщины	Индекс ОТ/ОБ	8,34	3,83	0,030	4 184,2	2,2–7 681 041,5

Продолжение таблицы 32

б) Переменные, не включенные в уравнение

Показатели 1	Мужчины		Женщины	
	W	p	W	p
Вес	2,98	0,084	0,13	0,719
ИМТ	0,01	0,916	0,39	0,529
Объем талии	0,06	0,813	0,01	0,948

1 – анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W).

Наиболее важным фактором, ассоциированным с АГ диппер как для мужчин, так и для женщин является индекс ОТ/ОБ.

Результаты многофакторного анализа взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ нон-диппер приведены в таблице 33.

Таблица 33 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ нон-диппер

а) Переменные, включенные в уравнение

Показатели 1	B	W	p	ОШ	95 % ДИ
Индекс ОТ/ОБ	15,16	22,4	< 0,001	3 834 235,8	7 234,4–2 032 131 752

б) Переменные, не включенные в уравнение

Показатели 1	W	p
Вес	1,221	0,269
ИМТ	0,111	0,739
Объем талии	0,546	0,460
Общая вода	1,432	0,231
АКМ (кг)	1,499	0,221

1 – анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W).

Как и в случае АГ диппер, риск АГ нон-диппер ассоциирован только с индексом ОТ/ОБ, остальные факторы (вес, ИМТ, объем талии, общая вода) являются конфаундинг-факторами.

Результаты многофакторного анализа взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ нон-диппер с учетом пола пациента приведены в таблице 34.

Таблица 34 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ нон-диппер с разбивкой по полу

а) Переменные, включенные в уравнение

Пол	Показатели ¹	B	W	p	ОШ	95%ДИ
Мужчины	Индекс ОТ/ОБ	14,84	11,8	0,001	2 797 726,3	579,7–1,350E + 10
Женщины	Индекс ОТ/ОБ	16,04	10,5	0,001	9 223 518,3	555,2–1,532E + 11

б) Переменные, не включенные в уравнение

Показатели ¹	Мужчины		Женщины	
	W	p	W	p
Вес	0,295	0,587	0,784	0,376
ИМТ	1,336	0,248	0,151	0,697
Объем талии	0,260	0,610	0,371	0,543
Общая вода	0,570	0,450	1,517	0,218

¹ – анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W).

Наиболее важным фактором, ассоциированным с АГ нон-диппер, как для мужчин, так и для женщин является индекс ОТ/ОБ.

Далее находятся пороговые точки уровня индекса ОТ/ОБ, выше которых риск развития АГ определённого варианта суточного профиля АД максимальный. Для этого применялся ROC-анализ, расчет площади под кривой (AUC) и расчет IU-индекса (минимальное значение которого соответствует оптимальной пороговой точке). Для женщин пороговое значение ОТ/ОБ составляет 0,83

(включительно), как при риске развития АГ диппер ($AUC = 0,715$, $IU = 0,014$), так и нон-диппер ($AUC = 0,851$, $IU = 0,154$).

Для мужчин пороговое значение ОТ/ОБ составляет 0,90 (включительно) как при риске развития АГ диппер ($AUC = 0,85$, $IU = 0,191$), так и нон-диппер ($AUC=0,853$, $IU=0,182$) (рисунок 8).

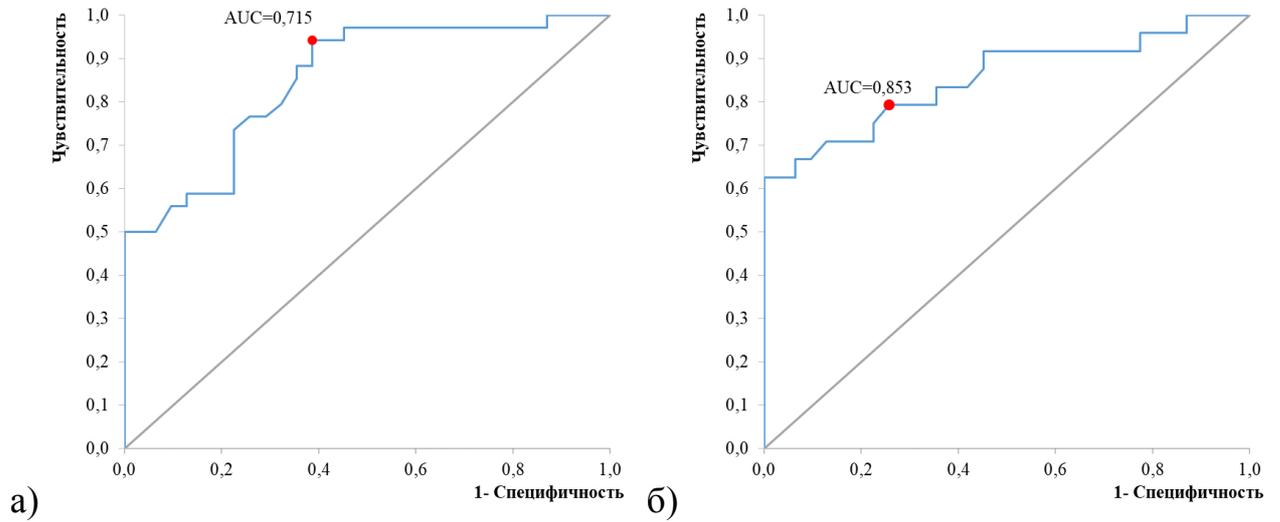


Рисунок 8 – ROC-кривые, характеризующие чувствительность и специфичность взаимосвязи у мужчин индекса ОТ/ОБ и АГ: а) диппер; б) нон-диппер

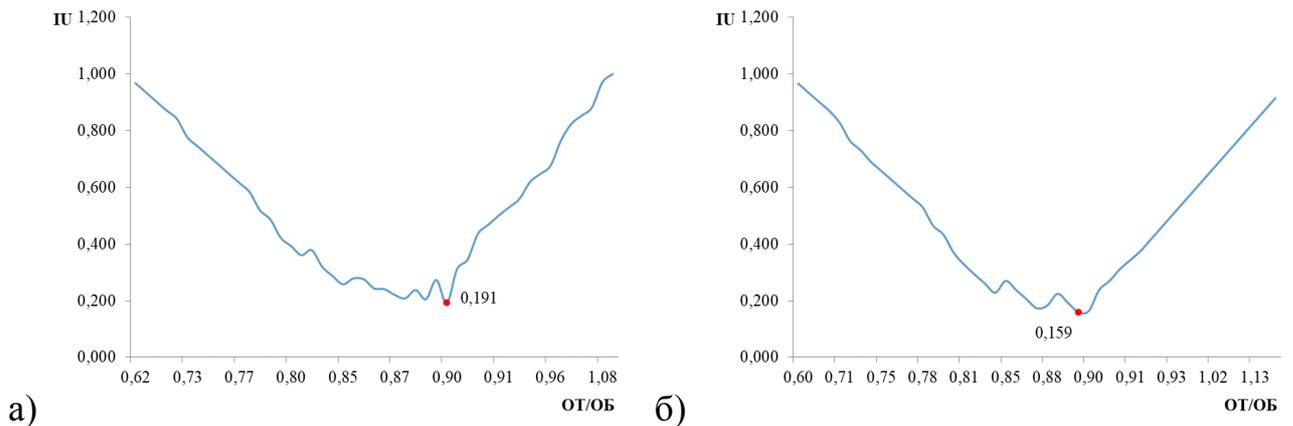


Рисунок 9 – Индекс IU для показателя ОТ/ОБ у мужчин при взаимосвязи с АГ: а) диппер; б) нон-диппер

В группе женщин с АГ диппер процент пациенток с соотношением ОТ/ОБ более 0,83 (включительно) составил 78 % случаев (14/18), в то время как в группе контроля (здоровые женщины) 29 % (7/24), различия статистически значимы ($\chi^2 = 7,88$, $p = 0,005$), отношение шансов равно 8,5 (2,06–35,08). В группе женщин с АГ нон-диппер процент пациенток с соотношением ОТ/ОБ более 0,83 (включительно) составил 83 % случаев (24/29), по сравнению с группой контроля различия статистически значимы ($\chi^2 = 13,40$, $p < 0,001$), отношение шансов равно 11,7 (3,2–43,0). Между женщинами групп сравнения (диппер и нон-диппер АГ) частота встречаемости фактора риска (ОТ/ОБ более 0,83) статистически значимо не различается ($\chi^2 = 0,18$, $p = 0,673$).

Процент пациентов с ОТ/ОБ более 0,90 среди мужчин группы АГ диппер составляет 56 % (19/34), а среди мужчин группы контроля 13 % (4/31), различия статистически значимы ($\chi^2 = 13,10$, $p < 0,001$), отношение шансов равно 8,6 (2,5–29,8). В группе мужчин с АГ нон-диппер процент пациентов с соотношением ОТ/ОБ более 0,90 (включительно) составил 71 % случаев (17/24), по сравнению с группой контроля различия статистически значимы ($\chi^2 = 19,23$, $p < 0,001$), отношение шансов равно 16,4 (4,2–64,5). Между мужчинами групп сравнения (диппер и нон-диппер АГ) частота встречаемости фактора риска (ОТ/ОБ более 0,90) статистически значимо не различается ($\chi^2 = 1,34$, $p = 0,248$) (рисунок 10).

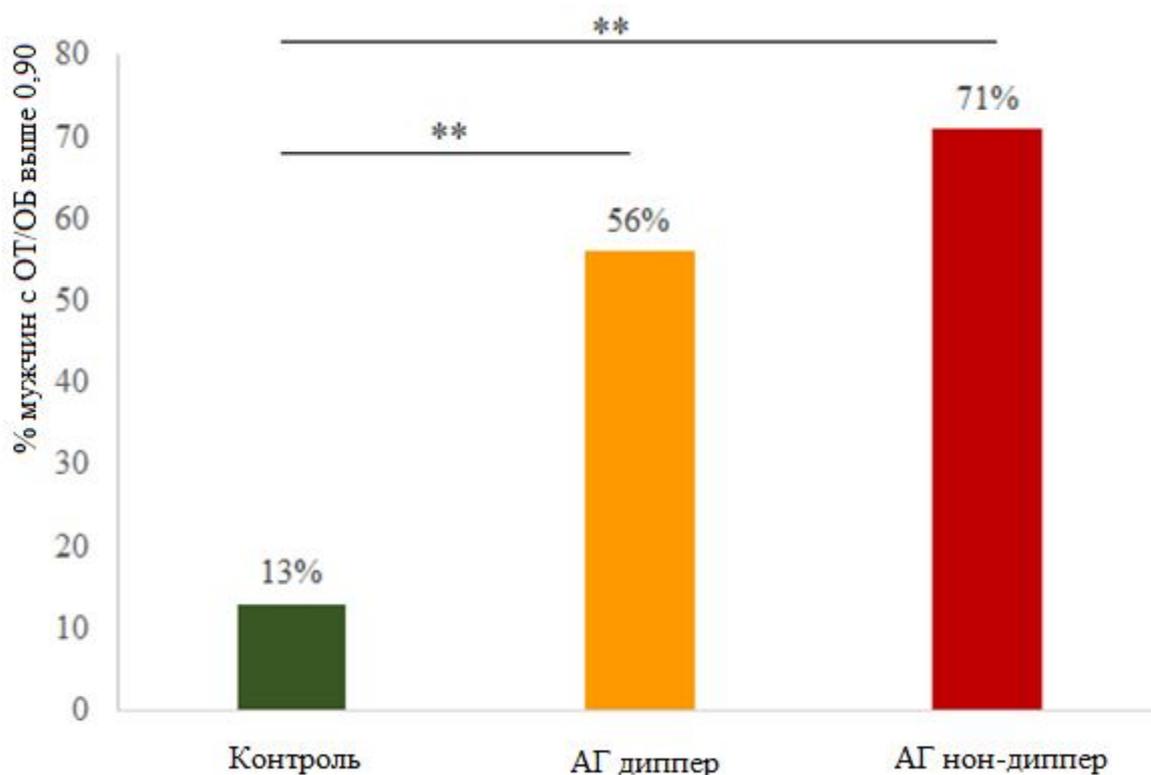


Рисунок 10 – Процент мужчин с ОТ/ОБ более 0,9 в группах сравнения

Таким образом, выявлена статистически значимая взаимосвязь индекса ОТ/ОБ с риском АГ как диппер, так и нон-диппер. Взаимосвязь остальных показателей (вес, ИМТ, окружность талии и общая вода организма) с риском АГ непрямая и объясняется их корреляцией с индексом ОТ/ОБ (таблица 35).

Таблица 35 – Взаимосвязь показателей нутритивного статуса, ассоциированных с АГ, с индексом ОТ/ОБ

Показатели ¹	Вся выборка		АГ нон-диппер		АГ диппер		Контроль	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Вес	0,796	< 0,001	0,710	< 0,001	0,849	< 0,001	0,753	< 0,001
ОТ	0,808	< 0,001	0,652	< 0,001	0,852	< 0,001	0,780	< 0,001
ОТ/ОБ	0,580	< 0,001	0,417	0,002	0,594	< 0,001	0,548	< 0,001
Общая вода	0,445	< 0,001	0,395	0,003	0,488	< 0,001	0,178	0,195
АКМ	0,250	0,030	0,40	0,004	0,290	0,030	0,090	0,529

Примечание: ¹ – применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Все анализируемые показатели имеют статистически значимую прямую корреляцию с индексом ОТ/ОБ как в целом на выборке, так и в отдельных группах исследования (кроме показателя общей воды организма и АКМ в группе контроля).

Анализ распределения конфаундинг-факторов в группах исследования с учетом нормы/отклонения от нормы индекса ОТ/ОБ показал, что распределение показателей в группах исследования статистически значимо не различается (таблица 36). Что является подтверждением того, что взаимосвязь данных факторов с АГ опосредована их корреляцией с индексом ОТ/ОБ.

Таблица 36 – Значения конфаундинг-факторов в группах исследования с учетом нормы/отклонения от нормы индекса ОТ/ОБ и пола пациента; Me [Q1; Q3]

Показатели нутритивного статуса	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Мужчины с индексом ОТ/ОБ в пределах нормы (до 0,87)				
Вес	71 [66; 87]	70 [55; 84,5]	69 [66; 80]	0,29 (0,865)
ИМТ	34 [24,8; 34,5]	29,1 [23,7; 33,1]	27,7 [24; 31,2]	3,60 (0,166)
Объем талии	77 [72; 92]	86 [75,5; 95]	80 [70; 90]	4,06(0,132)
Общая вода	38 [37,9; 38,4]	33,8 [30,1; 38,1]	36,1 [32,8; 36,7]	2,84 (0,241)
АКМ	20,5 [20,6–27,8]	24,2 [20,7–25,9]	25,8 [22,3–33,4]	3,94 (0,136)
Мужчины с индексом ОТ/ОБ выше нормы (0,87 и выше)				
Вес	83 [74; 99]	84,5 [80; 99]	80 [71,5; 96,5]	0,37 (0,830)
ИМТ	32,9 [28,9; 35,1]	31,9 [30,5; 34]	28,8 [28,5; 32,3]	0,69 (0,708)
Объем талии	110 [98; 120]	100 [92; 113]	94 [88,5; 98]	5,74 (0,060)
Общая вода	40,7 [35,2; 44,2]	36,4 [35,6; 40,7]	38,9 [34,6; 42,9]	0,20 (0,906)
АКМ	27,3 [24,1–30,1]	31,5 [26,2–33,5]	32,8 [25,7–32]	1,64 (0,439)
Женщины с индексом ОТ/ОБ в пределах нормы (до 0,83)				
Вес	58 [55; 78]	76 [56,5; 94]	71 [63; 80]	2,75 (0,253)
ИМТ	25,8 [21,6; 29,7]	25,5 [21,3; 29,3]	28 [24; 28,5]	3,68 (0,159)
Объем талии	79 [71; 88]	78,5 [71,5; 85]	84 [78; 86]	4,79 (0,091)
Общая вода	38,1 [28,1;38,2]	40,4 [34,2; 40,5]	31,9 [28,9; 36,7]	2,39 (0,303)

Продолжение таблицы 36

Показатели нутритивного статуса	Группы исследования			Статистическая значимость ¹
	АГ нон-диппер, n = 53	АГ диппер, n = 52	контроль, n = 55	
Женщины с индексом ОТ/ОБ в пределах нормы (до 0,83)				
АКМ	23,2 [19,8–23,5]	25 [20–29,8]	30,2 [26,5–32,9]	4,11 (0,128)
Женщины с индексом ОТ/ОБ выше нормы (0,83 и выше)				
Вес	86 [69; 93,5]	80 [69; 88]	80 [69; 88]	0,39 (0,825)
ИМТ	32,3 [29,3; 34]	30,5 [27; 32,4]	28,9 [28; 30,5]	2,72 (0,256)
Объем талии	102,5 [96,5; 111,5]	93 [87; 110]	93 [87; 95]	4,47 (0,107)
Общая вода	38,2 [35,2; 46,7]	34,4 [32,1; 38,9]	36,1 [31,9; 37,6]	4,95 (0,084)
АКМ	24,2 [21,5–27,4]	26,5 [24–33,5]	31 [27–33,9]	6,45 (0,040)
Примечание: ¹ – сравнение проводилось критерием Краскела – Уоллиса H(p).				

Результаты многофакторного анализа взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ (диппер/ нон-диппер) приведены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ (диппер/нон-диппер)

Показатели 1	B	W	p	ОШ	95 % ДИ
АКМ	-0,7	4,52	0,034	0,93	0,87–0,99

1 – анализ проводился с помощью логистической регрессии метод пошагового включения на основе значения коэффициента Вальда (W)

Далее находятся пороговые точки уровня АКМ, выше которых риск развития АГ нон-диппер максимальный. Пороговое значение АКМ составляет 25 кг (включительно), (AUC = 0,65, IU = 0,014).

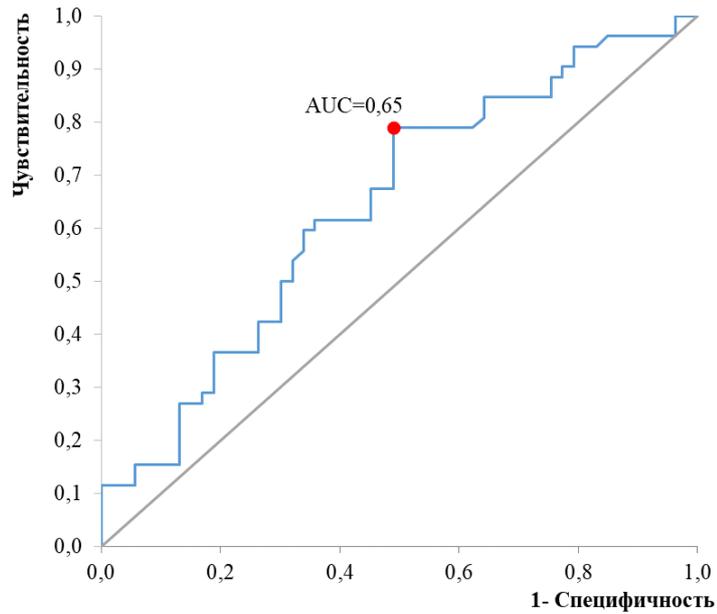


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая чувствительность и специфичность взаимосвязи АКМ с АГ (диппер/нон-диппер)

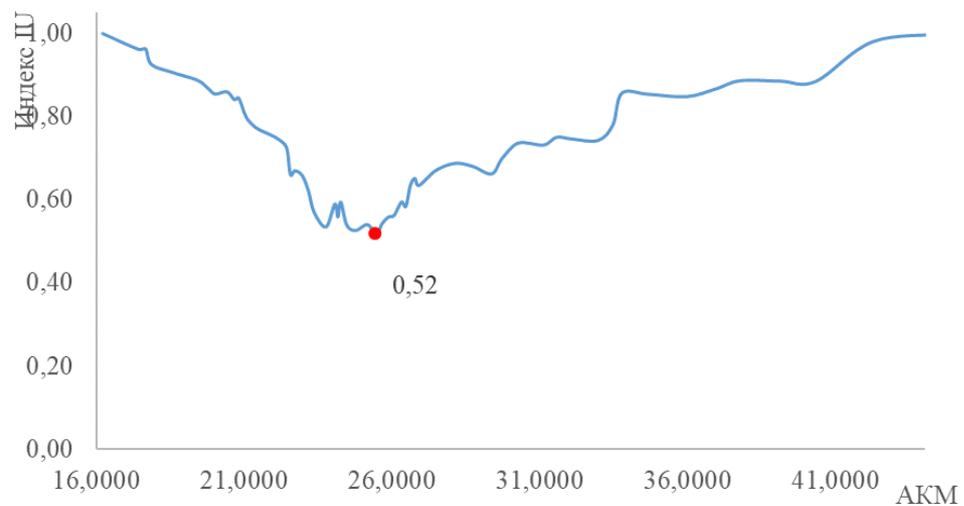


Рисунок 12 – Индекс PU для показателя АКМ при взаимосвязи с АГ (диппер/нон-диппер)

Точность предиктора АКМ более 25 кг составляет 62 % (65/105), чувствительность 64 % (34/53), специфичность 60 % (31/52).

Таким образом, с помощью многофакторного анализа антропометрических

показателей и состава тела значимым критерием диагностики АГ как диппер, так и нон-диппер статуса, в сравнении с контролем, является показатель ОТ/ОБ.

Пороговыми точками уровня индекса ОТ/ОБ выше которых риск развития АГ определённого типа суточного профиля АД максимальный: для женщин пороговое значение ОТ/ОБ составляет 0,83 (включительно), как при риске развития АГ диппер, так и нон-диппер. Для мужчин пороговое значение ОТ/ОБ составляет 0,90 (включительно), как при риске развития АГ диппер, так и нон-диппер.

Анализ ассоциации антропометрических показателей и состава тела с АГ определённого варианта суточного профиля АД выявил статистически значимую ассоциацию АГ нон-диппер с более низкими значениями АКМ, по сравнению с АГ диппер. При показателе активно-клеточной массы в 25 кг включительно повышается риск развития неблагоприятного паттерна нон-диппер.

5.2 Дополнительные критерии диагностики риска развития профиля нон-диппер при артериальной гипертензии

В результате однофакторного анализа были отобраны переменные, статистически значимо взаимосвязанные с вариантом суточного профиля АД при АГ (диппер/нон-диппер). Среди показателей нутритивного статуса это АКМ и общая вода организма (тенденция к статистической значимости – $p = 0,06$). Среди биохимических показателей: холестерин, общий белок, альбумин, триглицериды, ХС ЛПНП, индекс атерогенности, гликированный гемоглобин, ИРИ, НОМА, адипонектин, лептин, индекс свободного лептина, соотношение адипонектин/лептин и 25 ОН витамин Д. Среди показателей ЭХО сердца: ИММЛЖ, Пик Е, А ЛЖ, Е/А, DT.

Как правило, большинство процессов, протекающих в организме, взаимосвязаны между собой, что приводит к сильным корреляциям между анализируемыми показателями. Чтобы это учесть, требуется проведение

многофакторного моделирования, которое позволит выявить показатели с наибольшей диагностической ценностью (для определения варианта АГ диппер или нон-диппер) и отобразить выявленные взаимосвязи в виде конкретной логико-математической модели.

Для определения диагностической ценности отдельных показателей с учетом их взаимосвязи друг с другом рассчитывался индекс Джини. Расчет индекса осуществлялся с помощью построения ансамбля решающих правил (Random Forest) – таблица 38.

Таблица 38 – Оценка диагностической ценности (для определения АГ диппер/нон-диппер) отдельных показателей с учетом их взаимосвязи друг с другом

Показатели	Индекс Джини	p
Пик E	9,22	0,01
НОМА-IR	5,20	0,01
Активно-клеточная масса	2,02	0,03
Общая вода организма	3,94	0,01
25 ОН витамин Д	2,08	0,02
ИРИ	1,94	0,07
A ЛЖ	1,79	0,07
Адипонектин	1,69	0,12
Триглицериды	1,33	0,24
Гликированный гемоглобин	1,22	0,28
Индекс атерогенности	1,20	0,73
Соотношение адипонектин/лептин	1,20	0,66
Альбумин	1,18	0,71
ЛПНП	1,09	0,68
Общий белок	1,00	0,54
Индекс свободного лептина	0,91	0,99
ИММЛЖ	0,74	1,00
Холестерин	0,68	1,00

Продолжение таблицы 38

Показатели	Индекс Джини	p
Е/А ЛЖ	0,63	1,00
Лептин	0,60	1,00
ДТ	0,58	1,00

Таким образом, непосредственно с вариантом суточного профиля АД при АГ связаны: пик Е ($p = 0,01$), НОМА-IR ($p = 0,01$), активно-клеточная масса ($p = 0,03$), общая вода организма ($p = 0,01$) и 25 ОН витамин Д ($p = 0,02$).

На следующем этапе строится логико-математическая модель. Поскольку входные переменные количественные и предполагается наличие сложных нелинейных связей, в качестве метода построения выбран метод деревьев решений, алгоритм CHAID (основан на критерии Хи-квадрат) – нелинейный итерационный метод, разбивающий весь диапазон показателей на большое число интервалов с последующим их объединением таким образом, чтобы максимизировать разницу между группами.

Построение моделей предполагает их последующую проверку, поэтому все больные (группы АГ диппер и АГ нон-диппер) разбиты случайным образом на 2 независимые выборки, в пропорции 8 : 2. Первая выборка (85 больных) – обучающая, на ней проходит построение модели, вторая (20 больных) – тестовая, на ней будут проверяться найденные закономерности.

Минимальный необходимый объем выборки рассчитывался по формуле:

$$N = \frac{10 \times (k - 1)}{p} = \frac{10 \times (5 - 1)}{0,495} = 80$$

где N – объем выборки;

k – число входных переменных, включенных в модель, в данном случае 5 переменные (пик Е, НОМА-IR, АКМ, общая вода организма и 25 ОН витамин Д);

p – минимальное из значений, характеризующих долю «плохих» и «хороших» случаев, в данном случае доля группы диппер – 49,5 % (0,495).

Рассчитанный необходимый объем выборки составляет 80 больных, в нашем случае объем обучающей выборки равен 85 больных, что больше минимального. Дерево решений для расчёта риска выявления АГ non-диппер по сравнению с АГ диппер приведено на рисунке 13.

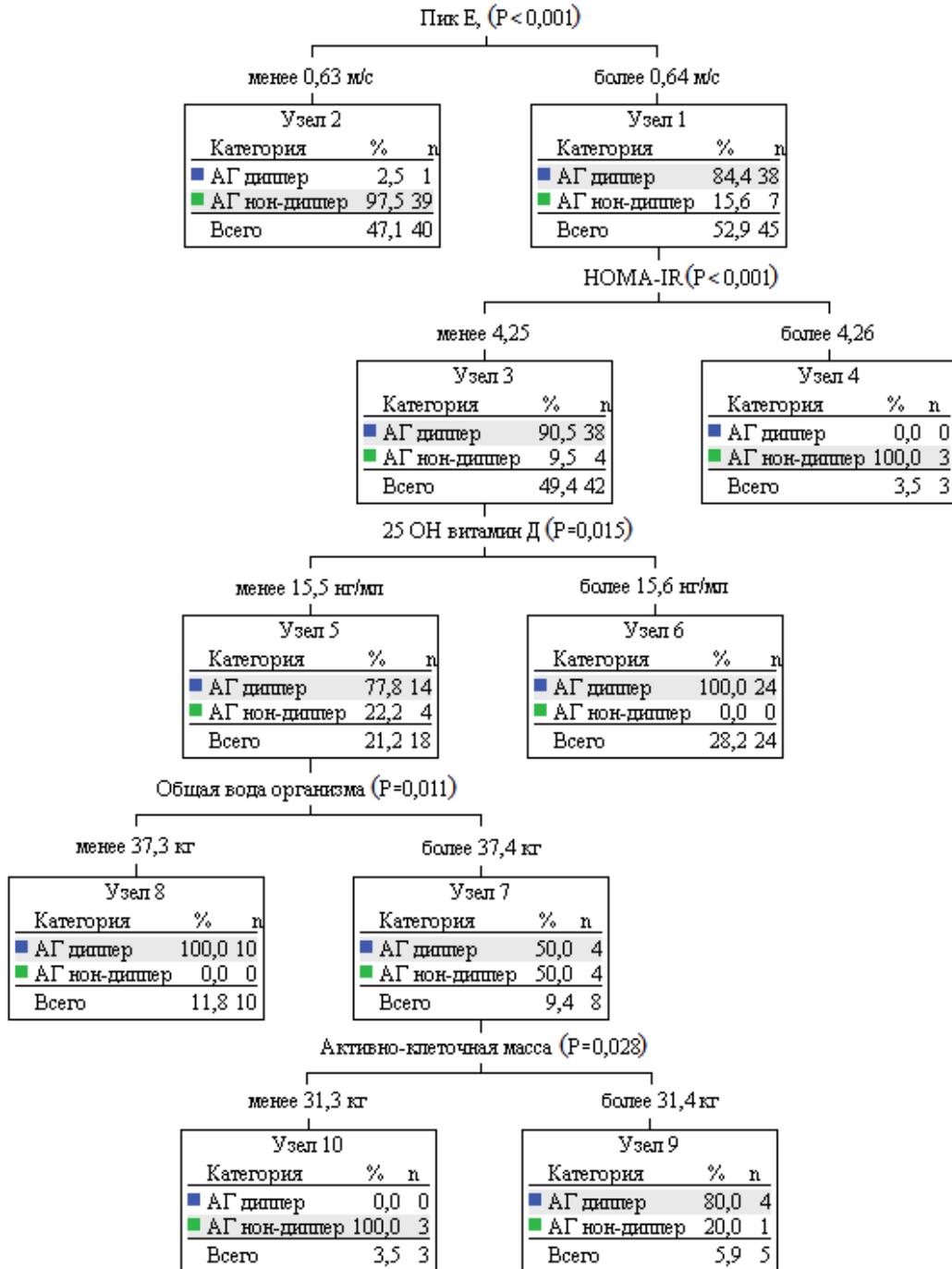


Рисунок 13 – Дерево решений для расчета риска АГ non-диппер по сравнению с АГ диппер

Выявлены следующие группы риска АГ нон-диппер:

- 1) если пик Е менее 0,63 м/с, то вероятность АГ нон-диппер 97,5 %;
- 2) если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR более 4,26, то вероятность АГ нон-диппер 100 %;
- 3) если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR менее 4,26 и 25 ОН витамин Д менее 15,5 нг/мл и общая вода организма более 37,4 кг и активно-клеточная масса менее 31,3 кг, то вероятность АГ нон-диппер 100 %.

Построенное дерево решений на обучающем множестве правильно классифицирует 97,6 % (83/85) больных АГ обоих типов суточного профиля АД, чувствительность составляет 97,8 % (45/46), специфичность 97,4 % (38/39), прогностическая ценность положительного результата (вероятность АГ нон-диппер, если модель это покажет) 97,4 % (38/39), отрицательного результата (вероятность АГ диппер, если модель это покажет) – 97,8 % (45/46).

Построенное дерево решений на обучающем множестве правильно классифицирует 95 % (19/20) больных АГ обоих типов суточного профиля АД, чувствительность составляет 100 % (7/7), специфичность 92,3 % (12/13), прогностическая ценность положительного результата (вероятность АГ нон-диппер, если модель это покажет) 87,5 % (7/8), отрицательного результата (вероятность АГ диппер, если модель это покажет) – 100 % (12/12).

На рисунке 14 представлена ROC-кривая для обучающей и тестовой выборок.

Площадь под ROC-кривой на обучающей выборке составляет: $AUC = 0,99$, $p < 0,001$, доверительный интервал (95 %) – (0,96–1,00). Качество модели характеризуется как отличное. Площадь под ROC-кривой на тестовой выборке составляет: $AUC = 0,97$, $p = 0,001$, доверительный интервал (95 %) – (0,90–1,00). Качество модели характеризуется как отличное.

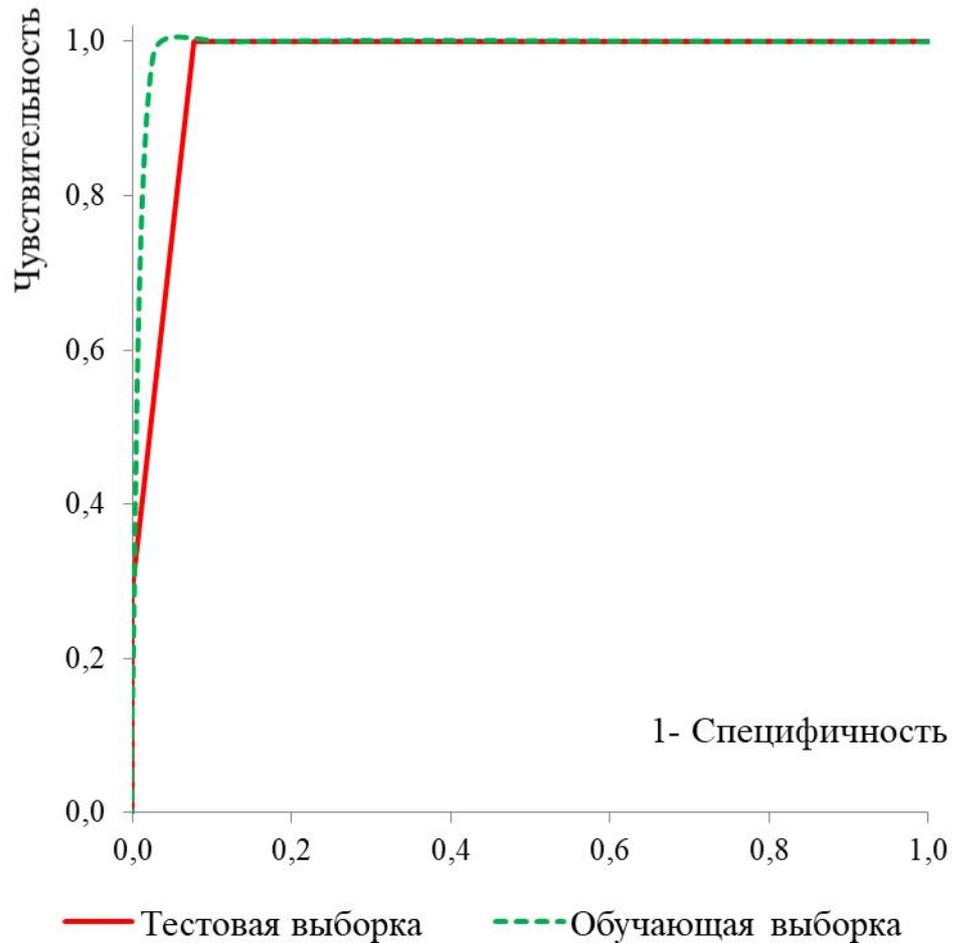


Рисунок 14 – ROC кривые для классификационных правил расчёта риска АГ нон-диппер по сравнению с АГ диппер

Многофакторный регрессионный анализ на основе деревьев решений позволил выявить показатели с наибольшей диагностической ценностью для определения риска нарушения суточного профиля АД при наличии АГ. Показатели качества построенной модели свидетельствуют об отличной классифицирующей способности как на обучающем, так и на тестовом множестве. Анализ полученных моделей позволил выявить группы высокого риска АГ нон-диппер варианта.

РЕЗЮМЕ

Проведённый многофакторный анализ показал, что определение АКМ для диагностики риска развития варианта нон-диппер у больных АГ более информативно, чем рутинная оценка ОТ/ОБ. Так как индекс ОТ/ОБ не обладает

достаточной специфичностью для прогнозирования нарушения суточного профиля АД при АГ, но обладает высокой специфичностью для прогнозирования риска развития непосредственно АГ, имея при этом большее количество достоверных ассоциаций с клинико-функциональными, структурно-компонентными параметрами, показателями липидного, углеводного, белкового обмена и адипоцитокинового статуса, чем ИМТ, вес, ОТ.

Найдено критическое значение показателя активно-клеточной массы в 25 кг включительно, при котором повышается риск развития неблагоприятного паттерна нон-диппер при АГ.

При построении логико-математической модели выявлены следующие группы риска АГ нон-диппер:

- 1) если пик Е менее 0,63 м/с, то вероятность АГ нон-диппер 97,5 %;
- 2) если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR более 4,26, то вероятность АГ нон-диппер 100 %;
- 3) если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR менее 4,26 и 25 ОН витамин Д менее 15,5 нг/мл и общая вода организма более 37,4 кг и активно-клеточная масса менее 31,3 кг, то вероятность АГ нон-диппер 100 %.

Полученные данные могут применяться для прогнозирования риска развития неблагоприятного профиля нон-диппер при артериальной гипертензии в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем не только в России, но и в мире, являясь важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность [13].

Установлено, что в общей популяции больных артериальной гипертензией нон-диппер статуса чаще встречается гипертрофия миокарда, нарушение мозгового кровообращения, микроальбуминурия, чем у дипперов (Guidelines for the Primary Prevention of Stroke). Вариант нон-диппер ассоциируется с более высокой сосудистой жесткостью, по сравнению диппер, а также диастолической дисфункцией ЛЖ [24, 72, 117].

В проведенном исследовании больные АГ нон-диппер характеризуются более высокими показателями ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСО, КДО, КДР, УО и более низкой ФВ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), но не с диппер.

При нон-диппер варианте показан в 1,5 раза более низкий показатель пика Е/А и в 1,14 раза более высокое время DT, соответствующие диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации в отличие от группы дипперов и контроля ($p < 0,05$).

Артериальная гипертензия нон-диппер варианта характеризуется более высокими показателями соотношения ТИМ/Д (в 1,37 раза), указывающими на утолщение стенки сонной артерии, в отличие от группы контроля ($p < 0,05$), но значимо не отличающимися от показателей диппер.

Нон-диппер рассматривается как маркер общего плохого состояния здоровья [62, 77, 119].

По результатам исследования, в группе больных нон-диппер варианта АГ зафиксировано статистически значимое преобладание жалоб на нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна и утренние головные боли по сравнению

с контролем ($p < 0,001$), в отличие от диппер.

Популяционных исследований по распространенности нон-дипперов среди лиц с метаболическим синдромом (МС) не проводилось, но при исследовании связи между МС и нарушением ночного снижения АД установлено, что распространенность нон-диппинга значительно выше среди пациентов с МС [62].

Проведенное исследование также показывает более высокую встречаемость метаболического синдрома среди нон-дипперов, в сравнении с диппер и контролем ($p < 0,05$).

Нон-дипперы имеют более высокие коэффициенты талия/бедро, в этой группе пациентов регистрируются высокие показатели мочевой кислоты, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [9]. Некоторые авторы утверждают, что непосредственно статус нон-диппер является независимым фактором НТГ [145].

По результатам выполненной работы, в структуре нутритивных нарушений по индексу массы тела при АГ нон-диппер варианта чаще встречаются больные с ожирением 1 и 2 степени, с преобладанием абдоминального типа распределения жировых отложений (на основании соотношения ОТ/ОБ), нежели с нормальной или избыточной массой тела и нормальным объемом талии. Что согласуется с литературными данными.

Тем не менее, при нон-диппер варианте показан худший метаболический статус. В данной группе определяются более высокие уровни инсулина, гликированного гемоглобина, индекса НОМА – ИР, уровня общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, нежели при варианте диппер и в контрольной группе соответственно, что также не противоречит приведенным ранее литературным данным.

На сегодняшний день, жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, обменные процессы которого регулируются посредством множества нервных импульсов и гуморальных реакций, а также различными биологическими веществами – адипокинами [46, 70, 105]. Имеются данные о роли адипокинов в формировании АГ в условиях избыточной массы тела и ожирения [48].

В свою очередь, данные о влиянии гормонов жировой ткани на суточный

ритм артериального давления встречаются редко и они достаточно противоречивы.

Одни авторы не наблюдали связей между параметрами суточного профиля АД и уровнем адипокинов [134]. Другие же предоставляют данные об изменении адипоцитокинового профиля у пациентов, показывая более низкие показатели адипонектина в группе пациентов с феноменом нон-диппер.

Исследование продемонстрировало более низкие уровни адипонектина (в 1,2 раза), более высокие уровни свободного лептина (в 1,2 раза), соотношения адипонектин/лептин (в 1,6 раза) в группе больных АГ нон-диппер варианта, в сравнении с диппер ($p < 0,05$).

Витамин D занимает отдельное место в формировании социально-значимых заболеваний, включая артериальную гипертензию [79, 130, 136].

В работах некоторых авторов встречается информация о связи дефицита витамина D и уровня паратгормона с показателями СМАД [27].

В исследовании медиана 25 ОН витамина D в группе нон-диппер составила 15,0 нг/мл с интерквартильным размахом 12,0–18,0 нг/мл, что соответствует дефициту и статистически значимо отличается от группы АГ диппер в 1,4 раза ($p < 0,05$), и в 1,7 раза от группы контроля ($p < 0,001$).

Описана структура гена рецептора витамина D – VDR rs2228570 пациентов АГ варианта нон-диппер: полиморфизм A/A встречается в 41,5 %, G/A в 49,1 %, G/G в 9,4 % случаев, имеющая статистически значимые отличия от группы АГ диппер варианта и группы контроля ($p < 0,001$).

В структуре генов ADIPOQ rs266729, ADIPOQ rs6444175, LEPR rs1137101, MC4R rs17782313, NADSYN1 rs3829251, VDR rs1544410 статистически значимых отличий от группы больных АГ диппер и контроля не обнаружено.

Касаемо оценки пищевого рациона нон-дипперов литературные данные представлены недостаточно. Имеющаяся информация касается в основном солечувствительности, которая ассоциируется с нарушениями циркадного ритма АД: среди солечувствительных больных АГ преобладают нон-дипперы, в связи с нарушением способности почечной экскреции натрия [1, 22, 124].

Авторы делают акцент на содержание соли в рационе пациентов с нон-диппингом и выносят предположение о том, что диетическое ограничение поваренной соли может предотвратить задержку натрия и восстановить суточный профиль АД. В то же время, для подтверждения, могут ли эти меры снизить риски, необходимы широкомасштабные исследования [83].

На основе проведенного анализа питания больных АГ нон-диппер варианта рацион можно считать несбалансированным по микро- и макронутриентам за счёт избыточного потребления общего жира на 35,2 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита углеводов –28,2 % и пищевых волокон на – 61,4 %, а также омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на –2,8 %, микроэлементов (кальция, магния) и витаминов группы В. Но значимых статистических отличий от группы АГ диппер и контроля не установлено.

Не было обнаружено каких-либо особенностей в употреблении поваренной соли в исследуемых группах. Содержание натрия в группе АГ нон-диппер статистически не отличалось от группы АГ диппер и контроля ($p = 0,269$), а также соответствовало рекомендованному суточному потреблению для взрослого населения, но не для больных АГ. Как в группе диппер, так и в группе нон-диппер потребление натрия превышало рекомендованное при АГ в 1,55 раза.

При анализе состава тела методом биоимпедансометрии, выявлено, что при АГ нон-диппер варианта имеется склонность к задержке жидкости, о чем свидетельствует повышенный показатель общей воды в организме. Для уточнения взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования.

Также показано, что определение композитного состава тела методом биоимпедансометрии при АГ имеет важное диагностическое значение: при снижении количества активно-клеточной массы менее 25 кг возрастает риск развития неблагоприятного варианта нон-диппер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема артериальной гипертензии на сегодняшний день остается одной из главных медико-социальных проблем в мире. Особый интерес представляет изучение особенностей суточного профиля артериального давления в контексте прогностического влияния на сердечно-сосудистые исходы.

В настоящий момент ведется направленный поиск факторов, ассоциированных с феноменом неснижения ночного АД. Анализ литературы показал важность комплексного изучения особенностей нутритивного, нутригенетического и адипоцитокинового статуса у пациентов с артериальной гипертензией с феноменом ночного неснижения артериального давления.

Анализ клинической симптоматики позволил выявить в группе больных АГ нон-диппер варианта более высокую, в сравнении с другими группами, встречаемость специфических и неспецифических жалоб: головные боли, шум в голове, головокружение, общая слабость, быстрая утомляемость, нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна.

Анализ показателей системной гемодинамики в группе больных АГ нон-диппер варианта показал более высокий уровень среднесуточного ДАД, средненочного АД, как САД, так и ДАД, в сравнении с диппер и контролем.

При оценке состояния функции сердца отмечено, что пациенты группы нон-диппер имеют более низкий показатель пика E/A и более высокое время DT, соответствующие диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации и отличие от группы дипперов и контроля.

Помимо прочего, больные АГ как диппер, так и нон-диппер вариантов, характеризуются более высокими показателями ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, КСО, КДО, КДР, УО и более низкой ФВ, а также более высокими показателями соотношения ТИМ/Д, указывающими на утолщение стенки сонной артерии по сравнению с контрольной группой.

Питание больных АГ нон-диппер варианта является несбалансированным по микро- и макронутриентам за счёт избыточного потребления общего жира на

фоне дефицита углеводов и пищевых волокон, а также омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов (кальция, магния) и витаминов группы В, но в целом не имеет значимых статистических отличий от питания больных АГ диппер варианта и контрольной группы.

В структуре нутритивных нарушений по индексу массы тела среди пациентов с нон-диппер вариантом АГ чаще встречаются пациенты с ожирением 1 и 2 степени, с преобладанием абдоминального типа распределения жировых отложений (на основании соотношения ОТ/ОБ), нежели с нормальной или избыточной массой тела и нормальным объемом талии, как и при диппер варианте. Больные АГ нон-диппер склонны к задержке жидкости и дефициту активно-клеточной массы, критическим значением которого будет являться показатель в 25 кг включительно, в отличие от диппер.

Наиболее важным антропометрическим критерием, ассоциированным с АГ обоих типов суточного профиля, как для мужчин, так и для женщин является индекс ОТ/ОБ.

Больные АГ нон-диппер варианта имеют худший метаболический и адипокиновый статус. В данной группе показаны более высокие уровни инсулина, гликированного гемоглобина, индекса НОМА – ИР, уровни общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, нежели пациенты диппер группы и контроля соответственно, а также более низкие уровни адипонектина, более высокие уровни свободного лептина, соотношения адипонектин/лептин, а также наиболее низкий уровень витамина D.

Больные АГ нон-диппер варианта не имеют значимых отличий в структуре гена ADIPOQ rs266729, ADIPOQ rs6444175, LEPR rs1137101, MC4R rs17782313, NADSYN1 rs3829251, VDR rs1544410 в сравнении с группой диппер и контролем.

Структура гена VDR rs2228570 больных АГ нон-диппер варианта представлена: полиморфизм А/А встречается в 41,5 %, G/A в 49,1 %, G/G в 9,4 % случаев и имеет статистически значимые отличия от группы АГ варианта диппер и контроля.

При построении логико-математической модели выявлены следующие

группы риска возникновения неблагоприятного паттерна нон-диппер при АГ:

- 1) если пик Е менее 0,63 м/с, то вероятность АГ нон-диппер 97,5 %;
- 2) если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR более 4,26, то вероятность АГ нон-диппер 100 %;
- 3) если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR менее 4,26 и 25 ОН витамин Д менее 15,5 нг/мл и общая вода организма более 37,4 кг и активно-клеточная масса менее 31,3 кг, то вероятность АГ нон-диппер 100 %.

Разработанные в результате исследования дополнительные критерии позволяют оптимизировать подход к прогнозированию риска нарушения суточного профиля АД у больных АГ.

ВЫВОДЫ

1. Вариант нон-диппер при артериальной гипертензии по сравнению с диппер характеризуется низким количеством активно-клеточной массы (менее 25 кг включительно), повышенным показателем общей воды в организме в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.

2. При артериальной гипертензии нон-диппер по сравнению с диппер выявлены пониженный уровень адипонектина и соотношения адипонектин/лептин, повышенный индекс свободного лептина, дефицит витамина D ($p < 0,05$).

3. При артериальной гипертензии нон-диппер в отличие от диппер и контроля чаще встречается аллель А (в 66 %) в rs2228570 гена VDR: полиморфизм А/А встречается в 41,5 %, G/A в 49,1 %, G/G в 9,4 % ($p < 0,001$).

4. Разработана прогностическая модель риска формирования феномена нон-диппер при артериальной гипертензии с вероятностью 97,5–100 %, включающая показатели пика Е, HOMA-IR, 25 ОН витамина D, общей воды организма и активно-клеточной массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным артериальной гипертензией рекомендуется определение состава тела методом биоимпедансометрии с исследованием содержания общей воды и активно-клеточной массы в организме. При показателе активно-клеточной массы в 25 кг включительно повышается риск развития неблагоприятного типа нон-диппер.

2. Для определения риска развития неблагоприятного профиля нон-диппер при артериальной гипертензии рекомендуется определять показатели пика E, НОМА-IR, 25 ОН витамина D, общей воды организма и активно-клеточной массы: при пике E менее 0,63 м/с, вероятность нон-диппер 97,5 %; при пике E более 0,64 м/с и НОМА-IR более 4,26, вероятность нон-диппер 100 %; при пике E более 0,64 м/с и НОМА-IR менее 4,26 и 25 ОН витамина D менее 15,5 нг/мл и общей воды организма более 37,4 кг и активно-клеточной массы менее 31,3 кг, вероятность нон-диппер 100 %.

3. Для оценки метаболического и гормонального статуса при артериальной гипертензии нон-диппер рекомендуется определение: уровня адипонектина, 25 ОН витамина D.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А	скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКМ	активно-клеточная масса
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БМТ	безжировая масса тела
ВКЖ	внутриклеточная жидкость
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАКМ	доля активно-клеточной массы
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСММ	доля скелетно-мышечной массы
ЖМТ	жировая масса тела
ИБМТ	индекс безжировой массы тела
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИР	инсулинорезистентность
ИЖМТ	индекс жировой массы тела
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ИРИ	иммунореактивный инсулин
ИТБ	индекс талия-бедро
ИФА	иммуноферментный анализ
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МС	метаболический синдром
НЖК	насыщенные жирные кислоты
НС	нервная система

ОБ	окружность бёдер
ОВО	общая вода организма
ОЖ	общая жидкость
ОО	основной обмен
ОТ	окружность талии
ОТ/ОБ	индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
ОХС	общий холестерин
пик Е	скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОМТ	показатель отклонения от рекомендуемой массы тела
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РМТ	рекомендуемая масса тела
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СММ	скелетно-мышечная масса
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СПАД	суточный профиль артериального давления
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТГ	триглицериды
ТМ	тощая масса
УО	удельный основной обмен
ФМТ	фактическая масса тела
ФНО	фактор некроза опухоли
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности

ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
DT	время замедления диастолического наполнения левого желудочка
ELISA	иммуноферментный анализ (enzim-linked immunosorbentassay)
ESC	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ESH	Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension)
HbA1c	гликированный гемоглобин
HOMA-IR	индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IVRT	время изоволюмического расслабления левого желудочка
m	ошибка средней арифметической величины
M	средняя арифметическая величина
NO	оксид азота
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Assosiation)
P	различный уровень значимости
PPAR	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)
r	коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеенкова, Щ. А. Влияние факторов риска на показатели суточного профиля артериального давления у молодых пациентов с артериальной гипертензией / Щ. А. Агеенкова, О. В. Чудаева // *Соврем. проблемы науки и образования*. – 2015. – № 6. – С. 34.
2. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа / Д. С. Ходырев [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2015. – № 18 (2). – С. 5–11.
3. Балашова, Н. В. Роль D-гормона в регуляции артериального давления / Н. В. Балашова, И. А. Барсуков, Ю. Н. Матвеев // *Российский медицинский журнал*. – 2018. – № 1. – С. 60–64.
4. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев [и др.]. – М. : Наука, 2009. – 392 с.
5. Бойцов, С. А. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ – РФ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. – 2014. – № 4. – С. 4–14.
6. Бояринова, М. А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М. А. Бояринова, О. П. Ротарь, А. О. Конради // *Артериальная гипертензия*. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 422–432.
7. Горбунов, В. М. Суточное мониторирование артериального давления. Современные аспекты / В. М. Горбунов // *Логосфера*. – 2015. – 240 с.
8. Демографический ежегодник России [Электронный доступ] / Стат. сб. М.: Росстат, 2017 // Режим доступа : Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312
9. Драпкина, О. М. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // *Рос. мед. вести*. – 2013. – № 18 (1). – С. 26–32.

10. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека / М. А. Бухалко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (6). – С. 23–28.
11. Керимкулова, А. С. Лептин и параметры углеводного обмена у этнических кыргызов / А. С. Керимкулова // Вестник кыргызско-российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 7. – С. 78–81.
12. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка и циркадных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой / Н. Н. Кушнаренок [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 2. – С. 80–84.
13. Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC, 2018.
14. Ковалева, Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю. В. Ковалева // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (4). – С. 356–370.
15. Коваль, С. Н. Современные представления о возможности прогнозирования течения АГ при метаболическом синдроме / С. Н. Коваль // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 6. – С. 34–39.
16. Курзанов, А. Н. Паратиреоидный гормон-родственный белок – современные представления о структуре, биохимических характеристиках и физиологической роли в организме / А. Н. Курзанов, И. М. Быков, М. Ю. Ледванов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 52.
17. Лубяко, Е. А. Показатели лептина у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска, страдающих метаболическим синдромом / Е. А. Лубяко, Т. Я. Корчина // Приоритетные направления развития науки и образования. – 2015. – № 3(6). – С. 51–54.
18. Лямина, Н. П. Патогенетические аспекты и особенности вегетативной регуляции при маскированной артериальной гипертензии в женской популяции зрелого возраста / Н. П. Лямина, А. В. Наливаева, Е. В. Котельникова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (часть 8) – С. 1722–1729.

19. Маниатис, Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич Дж. Сэмбрук. – М. : Мир, 1984. – 480 с.
20. Маркеры дисфункции жировой ткани у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна / А. В. Яковлев [и др.] // Казан. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 137–137.
21. Метаболический синдром как результат образа жизни / Ю. Н. Беленков [и др.]. – М. : Медицинское информ. агентство, 2015. – 240 с.
22. Модификация образа жизни и диетическое питание больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом: рекомендации европейских консенсусов и реалии жизни (обзор литературы) // Д. К. Милославский [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 182–193.
23. Молчанова, О. В. Снижение потребления натрия и проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / О. В. Молчанова, А. Н. Бритов, Е. В. Платонова // Профилактическая медицина. – 2018. – № 4. – С. 44–51.
24. Ночная гипертензия: есть ли связь с состоянием магистральных сосудов? / А. Г. Полупанов [и др.] // Вестник КРСУ. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 114–118.
25. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением / О. Д. Остроумова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (5). – С. 693–698.
26. Патогенетические механизмы лептинорезистентности / Г. А. Чумакова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2015. – № 4 (120). – С. 107–110.
27. Прогностическая значимость уровня эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией при разном уровне витамина D / Л. В. Янковская [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 49–56.
28. Пятченков, М. О. Особенности суточного профиля артериального давления у больных подагрой / М. О. Пятченков, С. Г. Бологов // Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – С. 68.

29. Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена VDR при артериальной гипертензии у больных ожирением / Т. Б. Сенцова [и др.] // Вопросы диетологии. – 2017. – Т. 7, № 4 – С. 11–15.
30. Роль дисбаланса адипоцитокинов в формировании метаболических нарушений и артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением / С. А. Ушакова [и др.] // Мед. наука и образ. Урала. – 2015. – Т. 16, № 1(81). – С. 24–29.
31. Самородская, И. В. Ожирение: оценка и тактика ведения / И. В. Самородская. – СПб. : СпецЛит, 2016. – 103 с.
32. Сметнев, С. А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С. А. Сметнев, А. Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 522–528.
33. Смирнова, Е. Н. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Артериальная гипертензия. – 2016. – С. 382–388.
34. Современные методы оценки состава тела / Д. С. Русакова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 08. – С. 71–81.
35. Стаценко, М. Е., Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Рос. кардиол. журн. – 2019. – № 1. – С. 7–11.
36. Функциональная диагностика: национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.
37. Цфасман, А. Профессия и гипертензия / А. Цфасман. – Профессиональная медицина. – 2017. – 2843 с.
38. Янковская, Л. В. Роль паратиреоидного гормона в регуляции

вариабельности артериального давления у лиц с артериальной гипертензией при разном статусе витамина D в организме / Л. В. Янковская // Кардиология в Беларуси. – 2014. № 4(35). – С: 75–85.

39. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy / T. D. O'Connell [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – № 272. – № 4 (Pt 2). – P. 1751–8.

40. 25-hydroxyvitamin D3-1-alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds / D. Somjen [et al.] // Circulation. – 2005. – № 111 (13). – P. 1666–1671.

41. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men / L. Wang [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2013. – № 7. – P. 1771–1779.

42. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study / D. Durup [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100, Issue 6. – P. 2339–2346.

43. Adiponectin improves NF-κB-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice / W. Xuemei [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2016. – Vol. 15. – P. 33.

44. ADIPOQ -11377C>G Polymorphism Increases the Risk of Adipokine Abnormalities and Child Obesity Regardless of Dietary Intake / J. Gajewska [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2016. – № 62 (1). – P. 122–1229.

45. ADIPOQ and IL6 variants are associated with a pro-inflammatory status in obeses with cardiometabolic dysfunction / R. de Oliveira [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2015. – № 7. – P. 34.

46. Agita, A. Inflammation, Immunity, and Hypertension / A. Agita, M. T. Alsagaff // Acta Med Indones. – 2017. – № 49 (2). – P. 158–165.

47. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Study / G. Florence [et al.] // Current Hypertension Reviews. – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 135–143.

48. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension / A. R. Sabbatini [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – № 33 (3). – P. 435–444.
49. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? / S. Tsai [et al.] // *Diabetes.* – 2015. – № 64(6). – P. 1886–1897.
50. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications / C. Palombo // *Vascular Pharmacology.* – 2016. – Vol. 77. – P. 1–7.
51. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / Pan Yu [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – № 11. – P. 1121–1130.
52. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome / S. Thomas [et al.] // *Indian. J. Clin. Biochem.* – 2015. – № 30 (2). – P. 155–160.
53. Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis / C. M. Ghantous [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2018. – № 32 (4). – P. 259–267.
54. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis / J. F. Lu [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2014. – № 75 (10). – P. 1062–1068.
55. Association of ADIPOQ single nucleotide polymorphisms with the risk of intracranial atherosclerosis / M. Cui [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2017. – № 127 (5). – P. 427–432.
56. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis / W. Fan [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – № 7. – P. 41683.
57. Associations of ADIPOQ and LEP Gene Variants with Energy Intake / C. Kroll [et al.] // *A Systematic. Review Nutrients.* – 2019. – № 11 (4). – P. E750.
58. Barbosa, Vde S. Leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations / Vde S. Barbosa, P. L. Francescantônio, N. A. Silva // *Rev Bras Reumatol.* – 2015. – № 55 (2). – P. 140–145.

59. Basit, S. Vitamin D in health and disease: a literature review / S. Basit // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2013. – № 4. – P. 161–172.
60. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction / V. Spallone // *Current Diabetes Reports.* – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 1.
61. Blüher, M. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century/ M. Blüher, C. S. Mantzoros // *Metabolism.* – 2015. – № 64 (1). – P. 131–176.
62. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – the «normotensive non-dipper» paradox / R. C. Hermida [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2013. – № 30. – P. 87–98.
63. Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models [Electronic resource] / T. C. L. Bargut [et al.] // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2017. – № 31 (1). – URL : <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0051>
64. Brudey, Chevelle Autonomic and inflammatory consequences of posttraumatic stress disorder and the link to cardiovascular disease / Chevelle Brudey, Jeanie Park, Jan Wiaderkiewicz // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2015. – № 309. – P. R315–R321.
65. Cangwisch, J. E. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension / J. E. Gangwisch. – *Am. J. Hypertens.* – 2014. – № 27 (10). – P. 1235–1242.
66. Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure / A. Rahman [et al.] // *Hypertension Research.* – 2017. – Vol. 40. – P. 535–540.
67. Carobbio, S. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome / S. Carobbio, V. Pellegrinelli, A. Vidal-Puig // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 960. – P. 161–196.
68. Chen, S. Vitamin D deficiency and essential hypertension / S. Chen, Y. Sun, D. K. Agrawal // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2015. – № 9 (11). – P. 885–901.
69. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / P. Verdecchia [et al.] // *Circulation.* – 1990. – № 81. –

P. 528–536.

70. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome / S. R. Mirhafez [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2015. – № 113 (12). – P. 1911–1919.

71. Decreasing Sleep-Time Blood Pressure Determined by Ambulatory Monitoring Reduces Cardiovascular Risk / C. Ramón [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – Vol. 58, Iss. 11, № 6. – P. 1174–1175.

72. Decreasing sleeptime blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk / R. C. Hermida [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – № 58. – P. 1165–1173.

73. DeMarco, V. G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V. G. DeMarco, A. R. Aroor, J. R. Sowers // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – № 10 (6). – P. 364–376.

74. Depression and anxiety are associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients / M. Sunbul [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2014. – № 36 (5). – P. 354–358.

75. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System / C. M. Ghantous [et al.] // *International Journal of Endocrinology Volume.* – 2015. – Article ID 534320. – P. 1–13.

76. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension / K. Shimada [et al.] // *J. Hypertens.* – 1992. – № 10. – P. 875–878.

77. Draman, M. S. The importance of night-time systolic blood pressure in diabetic patients: Dublin Outcome Study / M. S. Draman [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – № 33. – P. 1373–1377.

78. Effect modification by vitamin D receptor genetic polymorphisms in the association between cumulative lead exposure and puls pressure: a longitudinal study / M. A. Jhun [et al.] // *Environ. Health.* – 2015. – № 13. – P. 14–15.

79. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial / S. Pilz [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – № 65 (6). –

P. 1195–1201.

80. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update / P. M. Vanhoutte [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2015. – Vol. 219, Issue 1. – P. 22–96.

81. Even mild depression is associated with among-day blood pressure variability, including masked non-dipping assessed by 7-d/24-h ambulatory blood pressure monitoring / K. Okajima [et al.]. – *Clin. Exp. Hypertens.* – 2015. – № 27, Vol. 37 (5). – P. 426–432.

82. Flores. L. Glucose abnormalities associated with impaired nocturnal fall in blood pressure in normotensive severely obese patients / L. Flores // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2013. – № 101 (2). – P. 153–161.

83. Fukuda, M. Salt sensitivity and nondippers in chronic Kidney disease / M. Fukuda, G. Kimura // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2012. – № 14 (5). – P. 382–491.

84. Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations / A. Nunziata [et al.] // *J. Endocr. Soc.* – 2018. – № 3 (1). – P. 27–41.

85. Gerasimenko, O. N. Role of adipocytokines in the integrated assessment of nutritional status of patients with a combination of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease / O. N. Gerasimenko, N. A. Sukhaterina, I. S. Shpagin. – *Vopr Pitan.* – 2017. – № 86 (4). – P. 29–36.

86. Giuseppe, M. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure Evidence and Limits / M. Giuseppe, P. Verdecchia // *Circulation Research*, March. – 2015. – № 13. – P. 1034–1045.

87. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. – American Stroke Association, 2014. – 71 p.

88. Gurgonian, S. V. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathophysiological aspects / S. V. Gurgonian, S. Kh. Vatinian, P. A. Zelveian // *Ter. Arkh.* – 2014. – № 86 (8). – P. 128–132.

89. Health behaviors, nocturnal hypertension and non-dipping blood pressure: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults and Jackson Heart Study / S. Sakhuja [et al.] – *Am. J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 32 (8). – P. 759–768.

90. Higher leptin is associated with hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. A. Allison [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, № 10. – P. 617–622.

91. Hollis, B. W. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes / B. W. Hollis, C. L. Wagner // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (12). – P. 4619–4628.

92. Increased serum leptin levels are associated with metabolic syndrome and carotid intima media thickness in premenopausal systemic lupus erythematosus patients without clinical atherosclerotic vascular event / Ss. Demir [et al.] // *Epub.* – 2018. – Vol. 27 (9). – P. 1509–1516.

93. Is there an association between non-dipping blood pressure and measures of glucose variability in type 1 diabetes? / M. Jaiswal [et al.] // *J. Diabetes. Complications.* – 2018. – Vol. 32 (10). – P. 947–950.

94. Karadag, M. K. Relationship of vitamin D and parathyroid hormone with the nocturnal blood pressure decline in hypertension / M. K. Karadag, O. Secen // *Blood. Press. Monit.* – 2017. – Vol. 22 (6). – P. 322–327.

95. Latea, L. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients / L. Latea, S. Negrea, S. Bolboaca // *Australas. Med. J.* – 2013. – Vol. 30. – № 6 (6). – P. 325–330.

96. Lechi, A. The obesity paradox: is it really a paradox? Hypertension / A. Lechi // *Eat Weight Disord.* – 2017. – № 22 (1). – P. 43–48.

97. LEP rs7799039, LEPR rs1137101, and ADIPOQ rs2241766 and 1501299 Polymorphisms Are Associated With Obesity and Chemotherapy Response in Mexican Women With Breast Cancer / A. Méndez-Hernández [et al.] // *Clin. Breast. Cancer.* – 2017. – № 17 (6). – P. 453–462.

98. Leptin in autoimmune diseases / C. Procaccini [et al.] // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64, Issue 1. – P. 92–104.

99. Leptin modulates autophagy in human CD4 + CD25-conventional T cells /

S. Cassano [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – № 63 (10). – P. 1272–1279.

100. Leptin receptor gene polymorphisms and sex modify the association between acetaminophen use and asthma among young adults: results from two observational studies / Ali H. Ziyab [et al.] // *Respiratory. Research*. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 179.

101. Leptin and adiponectin: pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke / J. Gairolla [et al.] // *Reviews in the Neurosciences*. – 2017. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 1–5.

102. Low molecular weight adiponectin and high molecular weight adiponectin levels in relation to diabetes / G. Maki [et al.] // *Obesity*. – 2014. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 401–407.

103. Low Salt Diet and Insulin Resistance / H. Oh [et al.]. – *Clin. Nutr. Res*. – 2016. – № 5 (1). – P. 1–6.

104. Marrone, O. Hyperuricemia and non-dipping blood pressure / O. Marrone, M. R. Bonsignore // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. – 2013. – № 6. – P. 269–270.

105. McCracken, E. Pathophysiology of the metabolic syndrome / E. McCracken, M. Monaghan, S. Sreenivasan // *Clin. Dermatol*. – 2018. – Vol. 36 (1). – P. 14–20.

106. Metabolic syndrome and subclinical carotid damage: a meta-analysis from population-based studies / Cuspidi [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 23–30.

107. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension / J. G. Wang [et al.]. // *J. Hypertens*. – 2017. – Vol. 35 (8). – P. 1554–1563.

108. Nocturnal antihypertensive treatment in patients with type 1 diabetes with autonomic neuropathy and non-dipping: a randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over trial / H. Ø. Hjortkjær [et al.]. – *BMJ Open*. – 2016. – № 6 (12). – P. e012307.

109. Nocturnal blood pressure non-dipping, posttraumatic stress disorder, and sleep quality in women / C. S. Ulmer [et al.] // *Behav. Med*. – 2013. – № 39 (4). – P. 111–121.

110. Non-dipping Status in Arterial Hypertension: An Overview / M. Sarigianni [et al.] // *Current Vascular Pharmacology*. – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 527–536.
111. O'Brien E. Dippers and non-dippers / E. O'Brien, J. Sheridan, K. O'Malley // *Lancet*. – 1988. – № 2. – P. 397.
112. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases / A. Vecchié [et al.]. – *Eur. J. Intern. Med.* – 2018. – № 48. – P. 6–17.
113. Park, S. E. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future / S. E. Park, C. Y. Park, G. Sweeney // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2015. – № 52 (4). – P. 180–190.
114. Pathophysiology of hypertension secondary to obesity / G. A. Carcia Casilimas [et al.] // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2017. – Vol. 87 (4). – P. 336–344.
115. Plasma adiponectin levels, ADIPOQ variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study / A. Goto [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 127. – P. 254–264.
116. Posttraumatic Stress Disorder and Cardiometabolic Disease / A.B. Levine [et al.] // *Cardiology*. – 2014. – № 127. – P. 1–19.
117. Predictive role of the nighttime blood pressure / T. W. Hansen [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – № 57. – P. 3–10.
118. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis / G. F. Salles [et al.]. – *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67 (4). – P. 693–700.
119. Prognostic significance of dipping in older hypertensive patients / M. Bendzala [et al.] // *Blood Press*. – 2015. – № 24. – P. 103–110.
120. Relationship between adipog gene polymorphism and lipid levels and diabetes / Y. Sun [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 221–227.
121. Relationship between leptin and regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: preliminary results / D. Margiotta [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – № 20. – P. 636–641.

122. Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Narrative Review / D. Shimbo [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2015. – № 163(9). – P. 691–700.

123. Roles and tissue source of adiponectin involved in lifestyle modifications / Y. Dai [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 68 (2). – P. 117–128.

124. Rust, P. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension / P. Rust, C. Ekmekcioglu // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 956. – P. 61–84.

125. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention / R. C. Hermida [et al.]. – *Sleep. Med. Rev.* – 2017. – Vol. 33. – P. 17–27.

126. Smitka, K. Adipose Tissue as an Endocrine Organ / K. Smitka, D. Marešová // *An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment.* – Prague Medical Report. – 2015. – № 2. – P. 87–111.

127. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives / K. Kario [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – № 38. – P. 852–857.

128. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis / B. Sc Kenneth Lo [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2018. – № 20. – P. 592–605.

129. The current state of knowledge about the dipping and non-dipping hypertension / Z. Dubielski [et al.] // *Arterial Hypertension.* – 2016. – № 20 (2). – P. 33–43.

130. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension / C. Legarth [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (2). – P. E455.

131. The ratio of adiponectin to HOMA as an index of metabolic syndrome in obese women / D. A. de Luis [et al.] // *Ann Nutr. Metab.* – 2011. – № 58. – P. 301–306.

132. Thomas, S. J. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions / S. J. Thomas, D. Calhoun. – *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2017. – Vol. 11 (2). – P. 122–129.

133. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Lower Serum Adiponectin Level in Bangladeshi Population / S. N. Eva [et al.] // *AKMMC J.* – 2015. – № 6 (1). –

P. 10–13.

134. Ukkola, O. Non-dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle-aged subjects / O. Ukkola, R. L. Vasunta, Y. A. Kesäniemi // *Hypertens. Res.* – 2009. – № 32 (11). – P. 1022–1027.

135. Vasodilator responses and endothelin-dependent vasoconstriction in metabolically healthy obesity and the metabolic syndrome / F. Schinzari [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab* 309. – 2015. – № 3. – P. E787–E792.

136. Vishnu, A. Vitamin D and Blood Pressure Among U.S. Adults: A Cross-sectional Examination by Race/Ethnicity and Gender / A. Vishnu, V. Ahuja // *Am. J. Prev. Med.* – 2017. – Vol. 53 (5). – P. 670–679.

137. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis / Dan Qi [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – № 12 (3). – P. e0174298.

138. Vitamin D and inflammation: Evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio / E. M. Akbas [et al.] // *Arch Me d Sci.* – 2016. – № 12. – P. 721–727.

139. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence / M. R. Grübler [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. – № 18 (2). – P. 259–272.

140. Wauman, J. The intracellular domain of the leptin receptor prevents mitochondrial depolarization and mitophagy / J. Wauman, J. Tavernier // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Res.* – 2018. – Vol. 1865 (9). – P. 1312–1325.

141. When time stands still: an integrative review on the role of chronodisruption in posttraumatic stress disorder / Agorastos [et al.] // *Current Opinion in Psychiatry.* – 2014. – Vol. 27, Issue 5. – P. 385–392.

142. Wierzbicka, J. The renaissance of vitamin D / J. Wierzbicka, A. Piotrowska, M. A. Żmijewski // *Acta Biochim Pol.* – 2014. – № 61 (4). – P. 679–86.

143. Yang, Y. A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with Type 2 diabetes risk / Y. Yang, T. Niu // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (1). – P. e0189366.

144. Zhang, W. Administration of exogenous 1,25(OH)₂D₃ normalizes over activation of the central renin-angiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice / W. Zhang [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2015. – Vol. 588. – P. 184–189.

145. Zimlichman, Reuven *Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome* / Reuven Zimlichman, Stevo Julius, Giuseppe Mancia. – Springer International Publishing, 2019 – 674 p.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 33
2. Рисунок 2 – Кинетические кривые накопления продукта амплификации участка гена ADIPOQ (rs266729) для генотипов: а) G/C; б) G/G; в) C/C. С. 46
3. Рисунок 3 – Кластеризация образцов на основании значений RFU(ADIPOQ (rs266729)). С. 47
4. Рисунок 4 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/G MC4R (rs17782313). С. 49
5. Рисунок 5 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/A MC4R (rs17782313). С. 50
6. Рисунок 6 – Кривые плавления дуплекса для генотипа A/A MC4R (rs17782313). С. 50
7. Рисунок 7 – Распределение показателя ИМТ в группах сравнения; Me(Q1-Q3) С. 78
8. Рисунок 8 – ROC-кривые, характеризующие чувствительность и специфичность взаимосвязи у мужчин индекса ОТ/ОБ и АГ: а) диппер б) нон-диппер. С. 108
9. Рисунок 9 – индекс IU для показателя ОТ/ОБ у мужчин при взаимосвязи с АГ: а) диппер; б) нон-диппер. С. 108
10. Рисунок 10 – Процент мужчин с ОТ/ОБ более 0,9 в группах сравнения. С. 110
11. Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая чувствительность и специфичность взаимосвязи АКМ с АГ (диппер/нон-диппер) С. 113
12. Рисунок 12 – Индекс IU для показателя АКМ при взаимосвязи с АГ (диппер/нон-диппер) С. 113
13. Рисунок 13 – Дерево решений для расчета риска АГ нон-диппер по сравнению с АГ диппер. С. 117
14. Рисунок 14 – ROC кривые для классификационных правил расчёта

риска АГ нон-диппер по сравнению с АГ диппер.	С. 119
15. Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения	С. 35
16. Таблица 2 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов	С. 48
17. Таблица 3 – Характеристика тесноты корреляционной связи по шкале Чеддока.	С. 56
18. Таблица 4 – Частота предъявляемых жалоб у больных в исследуемых группах.	С. 57
19. Таблица 5 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в исследуемых группах.	С. 59
20. Таблица 6 – Структура сопутствующей патологии у больных в исследуемых группах.	С. 61
21. Таблица 7 – Структура больных АГ по степени.	С. 62
22. Таблица 8 – Факторы риска в группах АГ, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска.	С. 63
23. Таблица 9 – Поражение органов-мишеней в группах АГ по данным обследования.	С. 64
24. Таблица 10 – Структура больных АГ по стадии и степени риска. . .	С. 65
25. Таблица 11 – Группы антигипертензивных препаратов у больных в исследуемых группах.	С. 66
26. Таблица 12 – Показатели системной гемодинамики у больных в исследуемых группах	С. 67
27. Таблица 13 – Показатели СМАД в исследуемых группах	С. 68
28. Таблица 14 – Показатели утренней динамики АД по данным СМАД в исследуемых группах.	С. 70
29. Таблица 15 – Структура и функция ЛЖ и крупных сосудов у больных в исследуемых группах	С. 71

30. Таблица 16 – Антропометрические показатели и состав тела в группах исследования. С. 75
31. Таблица 17 – Значения для попарных сравнений величин С. 77
32. Таблица 18 – Значения отдельных показателей компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3] С. 79
33. Таблица 19 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи потребления крахмала и индекса ОТ/ОБ с АГ диппер. С. 81
34. Таблица 20 – Показатели потребления витаминов и микроэлементов в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3]. С. 82
35. Таблица 21 – Процентное отклонение показателей компонентов структуры питания от нормативных значений в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3] С. 83
36. Таблица 22 – Процентное отклонение показателей потребления витаминов и микроэлементов от нормативных значений в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3] С. 85
37. Таблица 23 – Показатели углеводного обмена в исследуемых группах. С. 88
38. Таблица 24 – Показатели белкового обмена в исследуемых группах. С. 90
39. Таблица 25 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах. С. 91
40. Таблица 26 – Показатели дипоцитокинового статуса в исследуемых группах. С. 93
41. Таблица 27 – Показатели 25 ОН витамина Д, паратгормона, уровня кальция в исследуемых группах. С. 95
42. Таблица 28 – Точечно-бисериальный коэффициент корреляции между биохимическими показателями и наличием/отсутствием АГ диппер и нон-диппер. С. 96
43. Таблица 29 – Структура гена VDR rs2228570 в исследуемых

группах.	С. 100
44. Таблица 30 – Точечно-бисериальный коэффициент корреляции между показателями нутритивного статуса и наличием/отсутствием АГ диппер и нон-диппер.	С. 103
45. Таблица 31 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ диппер.	С. 105
46. Таблица 32 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ диппер с разбивкой по полу.	С. 105
47. Таблица 33 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ нон-диппер.	С. 106
48. Таблица 34 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ нон-диппер с разбивкой по полу.	С. 107
49. Таблица 35 – Взаимосвязь показателей нутритивного статуса, ассоциированных с АГ, с индексом ОТ/ОБ.	С. 110
50. Таблица 36 – Значения конфаундинг-факторов в группах исследования с учетом нормы/отклонения от нормы индекса ОТ/ОБ и пола пациента; Me [Q1; Q3]	С. 111
51. Таблица 37 – Результаты логистической регрессии взаимосвязи показателей нутритивного статуса с АГ (диппер/нон-диппер)	С. 112
52. Таблица 38 – Оценка диагностической ценности (для определения АГ диппер/нон-диппер) отдельных показателей с учетом их взаимосвязи друг с другом.	С. 115