

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Шпагина Любовь Анатольевна**
доктор медицинских наук, профессор **Герасименко Оксана Николаевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Гринштейн Юрий Исаевич**
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования)

доктор медицинских наук, профессор **Огарков Михаил Юрьевич**
(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д.52; <http://ngmu.ru/dissertation/470>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире, являясь важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность [Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC, 2018].

Показано, что уровень ночного артериального давления (АД) независимо от уровня дневного или среднесуточного АД, обладает высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых событий и превосходит в этом отношении дневное АД [Hermida R. C., 2017].

В настоящий момент ведется направленный поиск факторов, ассоциированных с феноменом недостаточного снижения ночного АД. Установлена его связь с психологическими особенностями, депрессией, посттравматическим стрессовым расстройством как у здоровых лиц, так и у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, курением и употреблением алкоголя [Thomas S., 2017; Gangwisch J., 2014; Sakhuja S., 2019; Okajima R., 2015].

Показаны корреляции суточного профиля нон-диппер с наличием таких состояний, как нарушение толерантности к углеводам, гиперурикемия, ночное АПНОЭ [Hjortkjaer H, 2016; Jaiswal M, 2018], характерных для ожирения и метаболического синдрома.

В литературе практически не освещены вопросы комплексной оценки пищевого статуса, гормонозависимых механизмов дисметаболических нарушений, а также полиморфизмов генов при различных суточных профилях АД.

Ввиду актуальности вопросов ранней диагностики и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы в клинике внутренних болезней представляет научный интерес изучение нарушений пищевого статуса, гормональной активности, нутригенетических полиморфизмов с целью

коррекции метаболических нарушений, в том числе в формировании подходов к комплексному лечению и профилактике АГ с различными суточными профилями артериального давления.

Степень разработанности темы диссертации. Существенный вклад в изучение феномена нон-диппер внесли Ramón C. Hermida, K. Karaagas, В. К. Kim, Н. Т. Lee (2017, 2018, 2019). Из отечественных ученых проблемой нарушения суточного профиля артериального давления занимаются Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. О. Конради, О. Д. Остроумова, Е. В. Ощепкова (2017, 2018, 2019) и другие. В частности, метаболическими и генетическими аспектами, вопросами оценки нутритивного статуса и особенностями питания при артериальной гипертензии занимаются Ю. И. Гринштейн, М. Ю. Огарков, А. В. Стародубова 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.

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 ADIPOQrs266729, ADIPOQrs6444175, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, VDR rs1544410, NADSYN1rs3829251 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 варианта суточного профиля нон-диппер.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методологической основой исследования послужили работы российских и зарубежных авторов в области изучения артериальной гипертензии, в частности особенностей суточного профиля артериального давления.

Для решения поставленных задач проведено открытое, описательное, сравнительное исследование в трех параллельных группах, включая контроль с участием 160 пациентов в условиях амбулаторного консультативно-диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (главный врач — д. м. н., профессор Л. А. Шпагина).

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 показателями: пика Е, НОМА-IR, 25 ОН витамина Д, общей воды организма и активно-клеточной массы.

Степень достоверности. Объем выборки был рассчитан с помощью формулы, приведенной ниже:

$$N_{min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2},$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки больных АГ (диппер и нон-диппер) не менее 92 человек, из них нон-диппер не менее 37 человек.

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), на научно-практическом образовательном форуме «Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика» (Новосибирск, 2018), на Международном научно-практическом форуме «Стратегическое партнёрство в решении проблем сохранения и восстановления здоровья населения» (Озеро Карачи, Новосибирская обл., 2018), на 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), на 4-м научно-практическом форуме «Карачинские чтения 2019: Современные аспекты профилактики, реабилитации и курортной медицины – новые подходы и актуальные исследования» (Озеро Карачи, Новосибирская обл., 2019), на 12-м Международном конгрессе ISSAM «От молекулярной биологии к медицинской практике в лечении саркопении» (Новокузнецк, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом

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

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней», протокол № 5 от 21.06.2019.

Внедрение результатов исследования в практику. 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. Весь материал диссертационного исследования собран, структурирован и оценен лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Л. А. Шпагина).

Одобрение на выполнение работы получено в комитете по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России № 91 от 18 ноября 2016 г. 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».

В условиях амбулаторного консультативно-диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (главный врач – д. м. н., профессор Л. А. Шпагина), 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.

Критерии включения: мужчины и женщины возрасте 30–60 лет, 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); период отмены базисных гипотензивных препаратов перед включением в исследование 2 недели (больные обеспечивались препаратами неотложной помощи); ИМТ до 40 кг/м²; подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании до проведения каких-либо процедур исследования.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия больного; наличие любых хронических заболеваний в стадии декомпенсации; 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; гемодинамически значимые пороки сердца; сердечная недостаточность ФК II стадии и выше по NYHA; тиреотоксикоз, некомпенсированный гипотиреоз; заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции; голодание, низкобелковая диета; заболевания почек, сопровождающиеся нефротическим синдромом; заболевания печени, приводящие к нарушению белок-синтезирующей функции; ревматические заболевания; бронхиальная астма; туберкулез и онкологические заболевания; ХОБЛ и дыхательная недостаточность; беременность и лактация; сахарный диабет; ИМТ > 40 кг/м²; ВИЧ-инфекция; психические заболевания.

Для группы контроля, соответствующей критериям отбора: удовлетворительное стабильное состояние здоровья; нормальное клиническое артериальное давление (до 140/90 мм рт. ст.); сопоставимость по полу и возрасту с группой пациентов с АГ.

Дизайн исследования: открытое, описательное, сравнительное исследование в трех параллельных группах (рисунок 1).

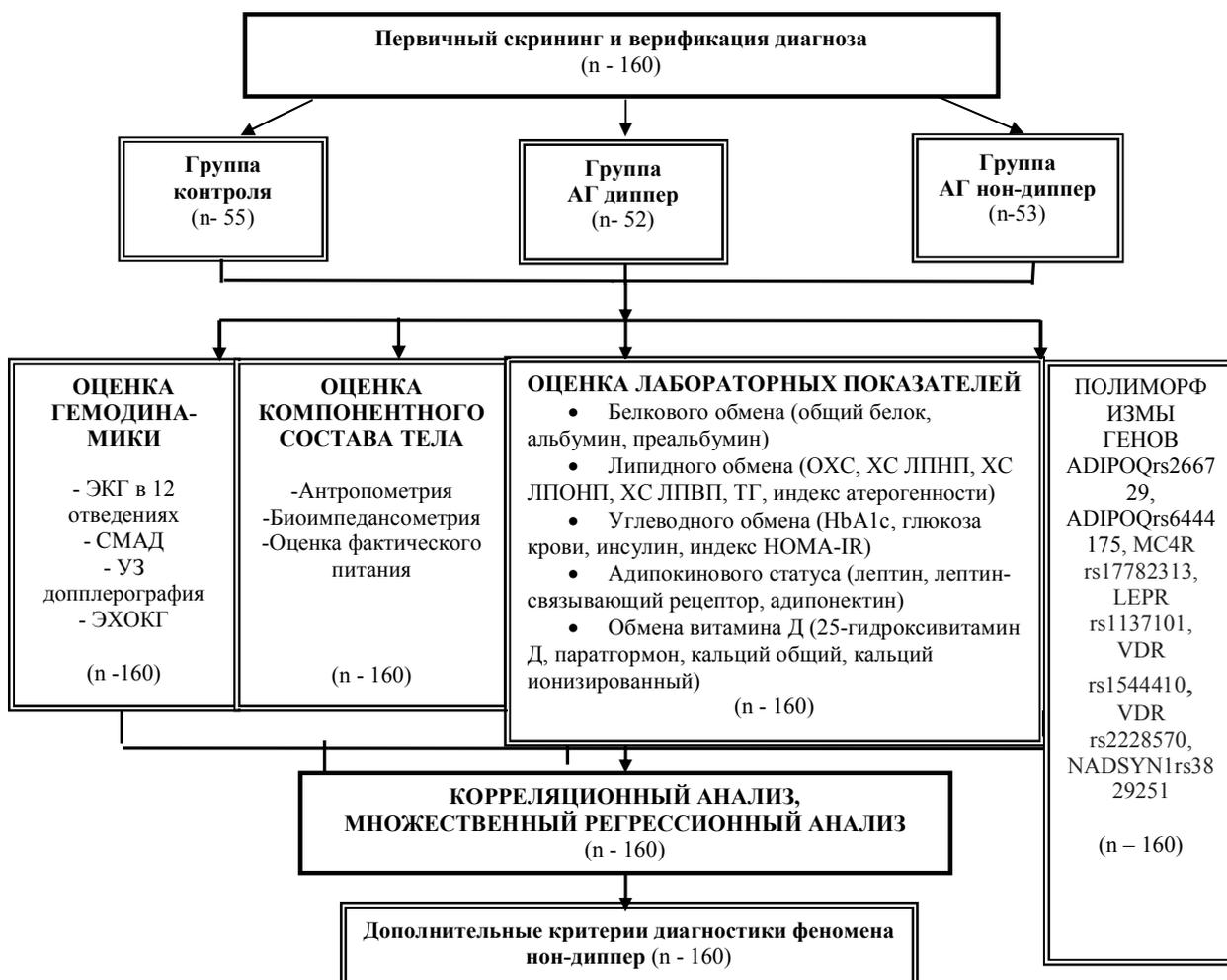


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациенты были разделены на 3 группы: группа больных АГ диппер (52 пациента), больные АГ non-диппер (53 человека) и группа контроля (55 пациентов) – без АГ. 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 non-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 non-диппер 57 (54–59) лет, различия статистически не значимы ($H = 3,84$, $p = 0,147$).

Методы исследования. Всем пациентам проводился комплекс

исследований, который включал в себя: общеклинические стандартные в виде сбора жалоб, анамнеза, проведения антропометрии; общеклинические лабораторные в виде исследования белкового, липидного и углеводного обмена; общеклинические функциональные – ЭКГ, СМАД, УЗ доплерография, эхокардиография.

Специальные – оценка фактического питания пациентов с помощью компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» НИИ питания РАМН (Россия).

Оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии аппаратом МЕДАСС АВС-01 (Россия).

Специальные лабораторные – гормональные – определение уровня адипоцитокинов крови, 25 ОН витамина Д, паратгормона методом ИФА.

Исследование полиморфизмов генов ADIPOQrs266729, ADIPOQrs6444175, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, VDR rs1544410, VDR rs2228570, NADSYN1rs3829251 методом ПЦР праймерами и зондами.

Методы статистического анализа. Накопление, корректировка, систематизация информации, визуализация 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.

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).

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

Верификация статистической части работы проводилась преподавателем кафедры медицинской кибернетики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидатом технических наук Власенко Анной Егоровной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При расспросе 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 ($p < 0,05$).

Клинико-anamnestическая картина, наличие факторов сердечно-сосудистого риска, влияющих на прогноз, структура больных по стадии и риску АГ, а также применяемая гипотензивная терапия до момента

исследования значимо не отличались между группами диппер и нон-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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

По структуре и функции ЛЖ 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 ($p < 0,05$).

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 Е/А) и в 1,14 раза более высокое время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), ($p < 0,05$), соответствующие диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации.

Соотношение ТИМ/Д в группах больные АГ как диппер, так и нон-диппер вариантов выше в 1,37 раза, чем в контрольной группе, что указывает на утолщение стенки сонной артерии ($p < 0,05$).

По антропометрической характеристике 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 группе нон-диппер склонны к задержке жидкости и дефициту активной клеточной массы (АКМ), о чем свидетельствует повышенный показатель общей воды в организме (по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$) и пониженное содержание АКМ (по сравнению с диппер и контрольной группой, $p < 0,05$).

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 % и 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 (3,1 гр) превышает рекомендуемое содержание в 2 гр для больных АГ, что может вносить дополнительный вклад в течение заболевания, учитывая склонность к солечувствительности. Тем не менее, отличия между исследуемыми группами статистически не значимые.

При анализе биохимических параметров для артериальной гипертензии как нон-диппер, так и диппер характерны нарушения показателей углеводного и липидного обменов, такие как: более высокие уровни глюкозы крови, но не выходящие за пределы нормативных значений ($p < 0,05$), инсулина ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), гликированного гемоглобина ($p < 0,001$), индекса НОМА-ИР ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), общего холестерина ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), ЛПОНП ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), коэффициента атерогенности и пониженные уровни ЛПВП ($p < 0,001$) в отличие от контрольной группы.

В адипоцитокриновом статусе были определены пониженные значения адипонектина ($p < 0,001$), лептин-связанного рецептора ($p < 0,001$) при наличии артериальной гипертензии обоих типов суточного давления, повышенный индекс свободного лептина ($p < 0,001$ для нон-диппер и $p < 0,05$ для диппер) по сравнению с контрольной группой. Уровень витамина Д был ниже в группах АГ как диппер ($p < 0,05$), так и нон-диппер вариантов ($p < 0,001$) по сравнению

с контрольной группой и соответствовал недостаточному содержанию по ВОЗ, при более высоких показателях паратгормона, ($p < 0,001$), 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 таких биохимических показателей 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), $p < 0,05$. Выявлен пониженный уровень адипонектина (в 1,2 раза) и соотношение адипонектин/лептин (в 1,6 раза), более высокий индекс свободного лептина (1,5 раза), а также наиболее низкий уровень витамина D (в 1,4 раза), $p < 0,05$.

При изучении нутригенетических полиморфизмов не получено статистически значимых отличий в структуре генов ADIPOQ_rs266729, ADIPOQ_rs6444175, LEPR rs1137101, MC4R rs17782313, NADSYN1 rs3829251, VDR rs1544410 между группами АГ и в сравнении с контролем.

Однако получены статистически значимые отличия между группами по частоте генотипов и аллелей гена рецептора витамина D – VDR rs2228570 между тремя группами ($p < 0,001$). У больных АГ нон-диппер варианта частоты генотипов VDR rs2228570 представлены: полиморфизмом А/А в 41,5 % случаев, G/A в 49,1 % случаев, G/G в 9,4 % случаев.

Многофакторный регрессионный анализ и выявление дополнительных критериев риска развития артериальной гипертензии нон-диппер. 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.

Учитывая то, что большинство процессов, протекающих в организме, взаимосвязаны между собой, что приводит к сильным корреляциям между анализируемыми показателями, был проведен многофакторный анализ с построением логико-математической модели (методом построения дерева решений) с целью выявления показателей с наибольшей диагностической ценностью.

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

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 развития феномена нон-диппер при АГ:

- если пик Е менее 0,63 м/с, то вероятность нон-диппер 97,5 %;
- если пик Е более 0,64 м/с и НОМА-IR более 4,26, то вероятность нон-диппер 100 %;
- 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 нон-диппер 100 %.

Полученные данные можно применять для прогнозирования риска

развития неблагоприятного профиля нон-диппер при артериальной гипертензии в клинической практике.

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, 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, НОМА-IR, 25 ОН витамина Д, 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 и менее повышается риск развития неблагоприятного типа нон-диппер.

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

витамина Д 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 Д.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-нутритивные особенности артериальной гипертензии с феноменом нондиппинга у работающих в условиях малой подвижности / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2017 – № 9. – С. 46–47

2. Нутритивные нарушения при артериальной гипертензии / **И. С. Татарникова** [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2019. – № 1. – С. 34–39

3. **Татарникова, И. С.** Изучение питания и состава тела пациентов с диппинг и нондиппинг вариантами суточной регуляции артериального давления при артериальной гипертензии / **И. С. Татарникова** // **Вопросы диетологии.** – 2019. – № 1. – С. 18–24.

4. **Татарникова, И. С.** Оценка нутритивного статуса при артериальной гипертензии: роль диетолога / **И. С. Татарникова, О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина** // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2019. – № 4. – С. 10–17.

5. **Татарникова, И. С.** Определение статуса витамина Д у пациентов с различными суточными профилями артериального давления при артериальной гипертензии / **И. С. Татарникова, Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко** // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29144>

6. Суточный профиль артериального давления у пациентов с различной массой тела при коморбидном сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / **И. С. Татарникова** [и др.] // Современная стратегия развития курортного природопользования в Сибири:

сборник избранных статей. – Наука, 2019. – С. 47–63.

7. Нутритивно-метаболические аспекты артериальной гипертензии: роль диетолога / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И.С.Татарникова**] // Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика: материалы научно-практического образовательного форума. – Новосибирск, 2018. – С. 50–57.

8. Антропометрические особенности пациентов с нондиппинг вариантом суточной регуляции артериального давления при артериальной гипертензии / **И. С. Татарникова** [и др.] // Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика : материалы научно-практического образовательного форума. – Новосибирск, 2018. – С. 190–192

9. Нутритивные особенности пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией и феноменом ночного неснижения артериального давления / **И. С. Татарникова** [и др.] // Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика : материалы научно-практического образовательного форума. – Новосибирск. – 2018. – С. 192–200.

10. Особенности питания и состава тела пациентов с артериальной гипертензией диппинг и нондиппинг статуса/ **И. С. Татарникова** [и др.] // Материалы 6-го съезда терапевтов Сибири. – Новосибирск, 2018. – С. 77–78.

11. Нутритивно-метаболический статус при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // Журнал Вопросы питания. – Москва, 2018. – № 87 (5). – С. 79.

12. Оценка питания в комплексной программе лечения и профилактики артериальной гипертензии / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // Журнал Вопросы Питания. – Москва, 2018. – № 87 (5). – С. 78.

13. Роль Новосибирского областного центра клинической диетологии и

коррекции веса в профилактике социально-значимых заболеваний / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // Междисциплинарные аспекты многопрофильной клиники: диагностика, лечение, профилактика : материалы научно-практического образовательного форума. – Новосибирск, 2018. – С. 57–59.

14. Оценка питания у пациентов с коморбидной патологией/ **И. С. Татарникова** [и др.] // Мультидисциплинарный больной : материалы Терапевтического форума. – Москва, 2017. – С. 69–70.

15. Суточный профиль артериального давления у пациентов трудоспособного возраста / **И. С. Татарникова** [и др.] // Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения – инновации и перспективы : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Новосибирск, 2017. – С. 138.

16. Нутритивные особенности при артериальной гипертензии с феноменом нондиппинга / **И. С. Татарникова** [и др.] // Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, клиническое питание, традиционные аспекты : материалы 12-й научно-практической конференции. – Новосибирск, 2017. – С. 115–117.

17. Роль диетолога в комплексном лечении и профилактике артериальной гипертензии / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». – Новосибирск, 2017. – С. 190–194.

18. Роль оценки питания в комплексной программе лечения и профилактики артериальной гипертензии / О. Н. Герасименко [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // Неинфекционные заболевания и здоровье населения России : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2017. – С. 64

19. Оценка нутритивного статуса у больных с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией как

основа профилактики метаболических осложнений в системе здравоохранения и общественного здоровья / Л. А. Шпагина [и др., в том числе **И. С. Татарникова**] // Роль первичной медицинской профилактики в укреплении общественного здоровья : материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции. – Новосибирск, 2017. – С. 186–190.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А	— скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АКМ	— активно-клеточная масса
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	— индекс массы тела
ИФА	— иммуноферментный анализ
ММЛЖ	— масса миокарда левого желудочка
ОБ	— окружность бёдер
ОТ	— окружность талии
ОТ/ОБ	— индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
пик Е	— скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
САД	— систолическое артериальное давление
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
ТЗСЛЖ	— толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЧСС	— частота сердечных сокращений
DT	— время замедления диастолического наполнения левого желудочка
ESC	— Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ESH	— Европейское общество по артериальной гипертонии (European Society of Hypertension)
НОМА-IR	— индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IVRT	— время изоволюмического расслабления левого желудочка