

На правах рукописи

АЛЯУТДИНОВА ИРИНА АНИСИМОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТОВ
КАЛЬЦИЯ У СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – Кардиология
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2018 г.

Работа выполнена на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Орлова Наталья Васильевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,

Член - корреспондент РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

Доктор медицинских наук, профессор

Чихладзе Новелла Михайловна

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1 и на сайте <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года

Учёный секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертония (АГ) является самым частым проявлением сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) во всём мире [ESH/ESC, 2018]. Это наглядно демонстрируют многочисленные исследования, в том числе эпидемиологическое исследование ЭССЕ РФ – 2012, проведенное в Российской Федерации, в которых проанализированы распространённость АГ, а также факторов риска ССЗ, к которым относятся низкая физическая активность, ожирение, нарушение липидного обмена, избыточное употребление поваренной соли, курение, чрезмерное употребление алкоголя [Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017»; Небиеридзе Д.В., Бойцов С.А., 2016].

Значимым фактором риска развития АГ является избыточное потребление поваренной соли (ИППС). Данные эпидемиологических исследований показывают связь ИППС с повышенным риском смертности от ССЗ, даже при относительно невысоких показателях артериального давления (АД). Избыток соли не у всех пациентов приводит к повышению АД. Пациентов с АГ, отвечающих на избыточное потребление хлорида натрия повышением АД более чем на 5%, определяют как солечувствительных. Считается, что на развитие солечувствительности могут оказывать влияние такие факторы, как снижение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, низкий уровень предсердного натрий - уретического пептида и калликреина, снижение концентрации эндотелина и оксида азота, уменьшение продукции допамина при дефекте внутрипочечной допаминергической системы и синтеза вазодилататорных простагландинов в почках [Чихладзе Н.М., Чазова И.Е., 2015; Потешкина Н.Г., 2013]. На солечувствительность могут влиять и другие факторы: активация симпатической нервной системы и стимуляция адренергических рецепторов, нарушение внутриклеточного ионного транспорта, инсулинорезистентность. Важную роль в развитии

солечувствительности играют раса, пол, возраст и наследственная предрасположенность [Franco M. et al., 2008]. В связи с этим изучается взаимосвязь полиморфизмов генов с развитием солечувствительной гипертонии. Однако на сегодняшний день данные исследований по генетической предрасположенности имеют противоречивый характер. Это связано с небольшими выборками в исследованиях, а также различиями в расовой принадлежности и возрастной категории пациентов [Singh D., 2014].

Несмотря на многочисленные исследования механизмов солечувствительной АГ и выявленную взаимосвязь с половой принадлежностью пациентов, механизмы гендерных различий солечувствительности остаются до конца не изученными. Современная медицина ориентирована в направлении персонифицированной терапии. В связи с этим, целесообразно изучение эффективности различных групп гипотензивных препаратов с учетом особенностей механизмов развития солечувствительной гипертонии. Результаты проведенных исследований выявили эффективность диуретиков у солечувствительных пациентов [Арутюнов Г.П., 2014]. Данные об эффективности антагонистов кальция (АК), бета - блокаторов и ингибиторов АПФ у солечувствительных больных АГ по результатам различных исследований противоречивы [Sugimoto K., 2010]. АК являются группой с одним из наиболее мощных гипотензивных эффектов, активно применяющейся, как в моно, так и в комбинированной терапии [Остроумова О.Д., 2017]. Целесообразно изучение эффективности АК у пациентов с солечувствительной гипертонией с учетом гендерных и наследственных особенностей.

Цель исследования

Изучить особенности артериальной гипертонии и оценить эффективность амлодипина у солечувствительных больных.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность употребления пищевой соли, ожирения и степень повышения артериального давления у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Москвы.
2. Изучить порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и солечувствительность среди больных артериальной гипертонией.
3. Изучить особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.
4. Изучить гендерные особенности развития солечувствительной артериальной гипертонии.
5. Изучить влияние терапии амлодипином на показатели офисного артериального давления, суточного мониторирования артериального давления, биоимпедансметрии у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.
6. Изучить генетический статус солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.

Научная новизна

1. Впервые изучена частота употребления солесодержащих продуктов среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Москвы и выявлена высокая распространенность употребления солесодержащих продуктов, низкая информированность пациентов о повышенном содержании соли в продуктах и ее негативной роли в развитии артериальной гипертонии.
2. Впервые изучена и определена распространенность высокого порога вкусовой чувствительности среди пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений, которая составила 43%.
3. Впервые изучены особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией с низким

риском сердечно - сосудистых осложнений с различной солечувствительностью и выявлены более выраженные изменения суточной вариабельности артериального давления и скоростных показателей артериального давления у солечувствительных пациентов.

4. Впервые изучены гендерные различия в развитии артериальной гипертонии у солечувствительных пациентов и выявлена более выраженная задержка жидкости на солевой нагрузке и более высокая суточная вариабельность артериального давления у женщин, у мужчин - преобладание изменений скоростных показателей артериального давления.

5. Впервые оценена монотерапия антагонистом кальция амлодипином у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений и выявлена эффективность амлодипина у солечувствительных пациентов.

6. Впервые изучены полиморфизмы генов *AGT (T704C)*, *AGT (C521T)*, *AGTR1 (A1166C)*, *AGTR2 (G1675A)*, *ADD1 (G1378T)*, *CYP11B2 (C344T)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)*, *NOS3 (G894T)* у солечувствительных больных и определены гены, ассоциированные с развитием артериальной гипертонии у пациентов с различной солечувствительностью и эффективностью терапии амлодипином.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлено высокое распространение употребления полуфабрикатов, фастфуда и других продуктов, содержащих избыточное количество соли, среди пациентов с артериальной гипертонией. Выявлена низкая информированность пациентов о наличии избыточного содержания соли в этих продуктах. Полученные данные обосновывают необходимость расширения информированности населения о вреде соли и о солесодержащих продуктах с целью профилактики артериальной гипертонии. Проведенное обследование пациентов выявило высокий процент солечувствительных больных АГ и особенности течения заболевания. Проведенное исследование выявило

эффективность монотерапии амлодипином у солечувствительных больных АГ с низким риском ССО, что позволяет повысить эффективность лечения этих пациентов. Выявленные полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием солечувствительной гипертонии, позволяют персонализировать профилактические мероприятия и лечение пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с артериальной гипертонией в г. Москве широко распространено употребление соленых продуктов, полуфабрикатов, фастфуда. Выявлена низкая информированность пациентов о повышенном содержании соли в этих продуктах.
2. Среди пациентов с АГ с низким риском ССО 43 % имеют высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.
3. Артериальная гипертония солечувствительных пациентов характеризуется высокой суточной вариабельностью АД, нарушением циркадного ритма.
4. Солечувствительная гипертония имеет гендерные особенности: у женщин преобладает низкий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. У солечувствительных женщин на солевой нагрузке определяется более выраженная задержка жидкости, выше суточная вариабельность систолического и диастолического АД. У солечувствительных мужчин преобладает недостаточное ночное снижение систолического и диастолического АД, более высокая скорость и величина утреннего подъема АД.
5. Антагонист кальция амлодипин эффективен в монотерапии у солечувствительных пациентов АГ с низким риском ССО.
6. Артериальная гипертония, феномен солечувствительности и эффективность амлодипина генетически детерминированы по генам *AGT (T704C)*, *AGT(C521T)*, *AGTR2 (G1675A)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)*, *NOS3 (G894T)*.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в обследовании, лечении пациентов и проведении школ здоровья в ГП № 66 г. Москвы, в учебно - педагогическом процессе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры поликлинической терапии лечебного факультета и кафедры факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 26 июня 2018 года (протокол заседания № 17).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены: «VII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2014 г.: от науки к практике», конференции молодых врачей - исследователей "Профилактика и лечение сердечно - сосудистых заболеваний" 2015 – 2018 гг., Научно - практическая конференция с международным участием «Профилактика 2015», Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии. Москва 2016 – 2018 гг., «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016 г.».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертационных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 219 ссылок на 67 отечественных и 152 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В 10 поликлиниках г. Москвы у 1422 человек, средний возраст - 57 лет (30 - 65 лет), проведено изучение особенностей питания - употребление фастфуда и полуфабрикатов, частоты употребления «соленых» продуктов и досаливания пищи, определены индекс массы тела (ИМТ), АД.

На базе ГКБ № 13 г. Москвы и ГП № 66 филиал № 2 г. Москвы обследованы 780 больных с АГ, из них - 412 с впервые выявленной и не леченной АГ с низким риском ССО. В диссертационное исследование включены 126 пациентов: 96 человек с АГ (53 мужчины и 43 женщины) и 30 здоровых человек (группа контроля). Диагноз АГ был установлен согласно рекомендациям МЗ РФ 2013 года «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». **Критерии включения:** возраст 25-50 лет, АГ с низким риском ССО, отсутствие гипотензивной терапии последние 3 месяца перед исследованием, добровольное информированное согласие пациента. **Критерии исключения:** менопауза, беременность, период лактации, сахарный диабет I и II типа, ИБС, недостаточность кровообращения, хронические заболевания почек и печени, инсульты в анамнезе, вторичная артериальная гипертензия, табакокурение, злоупотребление алкоголем, ожирение, противопоказания или непереносимость АК. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – солечувствительные (n=52) и группа 2 – солерезистентные (n=44). Группы были сопоставимы по возрасту, основным клиническим характеристикам и длительности течения АГ (Таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатели	Группы	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=44)	p <0,05
Возраст, лет		36 (25-50)	36 (25-50)	N/S
Пол (мужчины/женщины)		26/26	27/17	
Офисные САД/ДАД, мм рт. ст.		147 (143-152)/ 92(86-96)	144 (142-150)/ 90 (85-98)	N/S
Длительность АГ, лет		1,5 (0,7-2,8)	1,4 (0,8-2,3)	N/S

Продолжение таблицы 1

ИМТ, кг/м ²	27,16 (24,35-27,73)	26,8 (23,2-27,52)	N/S
Обхват талии, см	95 (76,0-98,0)	92 (73,0-89,0)	N/S
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (3,8-5,0)	4,3 (3,5-4,8)	N/S
ОХС, ммоль/л	5,14 (4,58-5,2)	5,10(4,29-5,43)	N/S
ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,2-1,6)	1,33(1,13-1,6)	N/S
ЛПНП, ммоль/л	3,02 (2,4-3,9)	3,04 (2,3-3,8)	N/S
Натрий+, ммоль/л	142 (137-147)	140 (137-145)	N/S
КДР, мм	48,0(47,0-49,0)	47,0(43,5-49,5)	N/S
КСР, мм	33,0(32,0-35,0)	33,0(28,5-33,5)	N/S
ФВ ЛЖ, %	63,5(61,0-67,01)	63,0(59,5-65,5)	N/S

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

Пациентам, включённым в исследование, был назначен амлодипин 2,5 мг (Norvasc, Пфайзер) с дальнейшей титрацией дозы при необходимости (Рисунок 1).

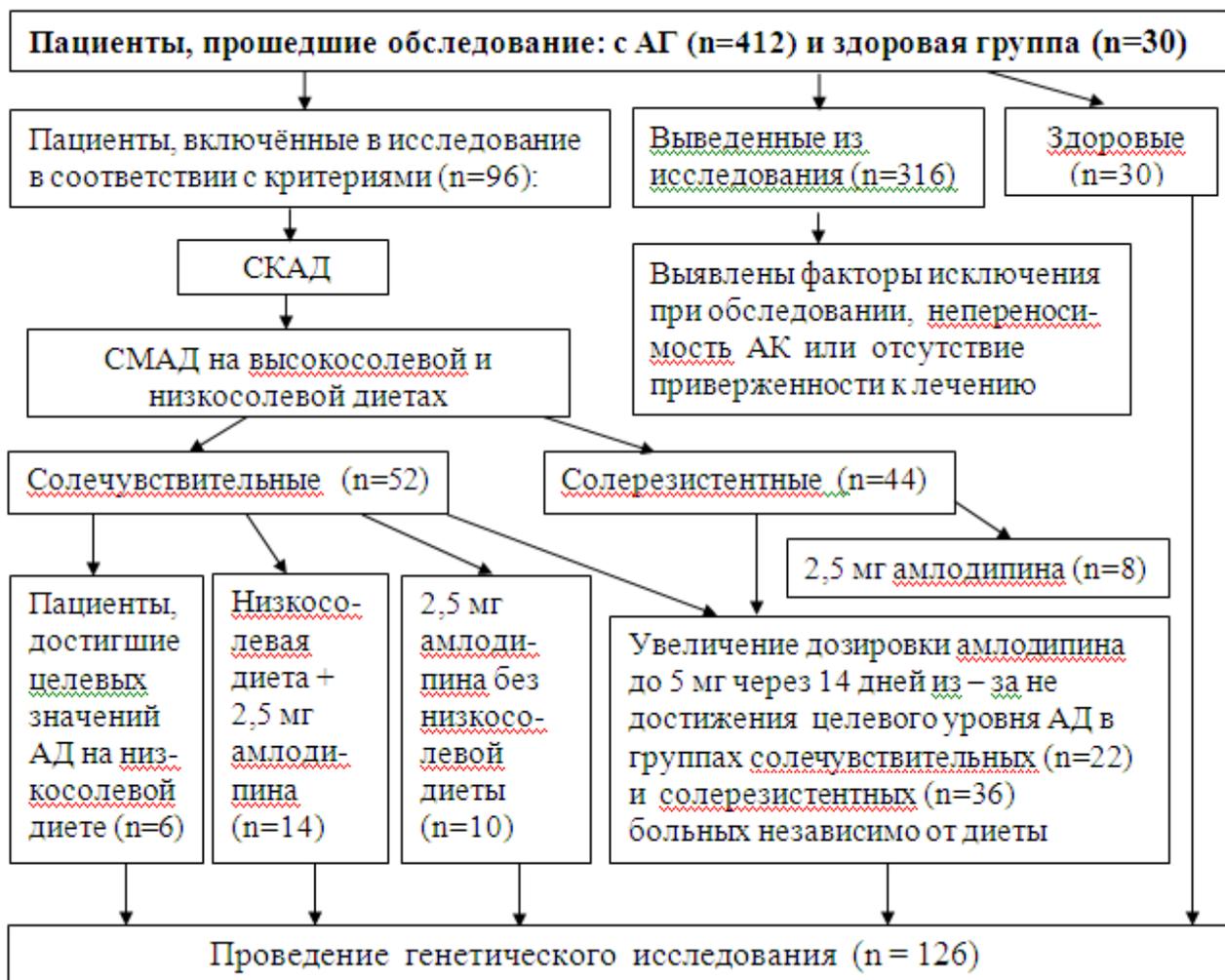


Рисунок 1. Схемы терапии у различных групп пациентов

Общеклиническое обследование включало: измерение роста, массы тела, обхвата талии, расчет индекса массы тела, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, калий, натрий), биохимические показатели мочи (натрий, креатинин).

Уровень потребления соли определяли при помощи опросника «Charlton: Salt Screener», определение порога вкусовой чувствительности - методом R.J. Henkin, определение солечувствительности - по методу Weinberger M.H. Проведены функциональные методы обследования: ЭКГ; СМАД (прибор МДП-РС-01, «ДМС Передовые технологии», Россия); биоимпедансметрия (анализатор оценки баланса водных секторов организма «ABC- 01 Медасс» с базовой программой оценки состава тела ABC01-03612); ЭхоКГ (VIVIDS5 с датчиком 3S - RS частотой 3,6 МГц.); ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (Toshiba Aplio 500); определение скорости распространения пульсовой волны («Тоникард» компании «АМДТ», Россия), определение центрального артериального давления (SphygmoCor AtCor Медикал Пти. Лтд, Австралия), определение лодыжечно - плечевого индекса.

Геномная ДНК выделялась из лимфоцитов цельной периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Проба – ГС - Генетика (КардиоГенетика Гипертония) РУ2010/ 08414 (производство ООО «НПО ДНК - Технология»). Генотипирование генов проводилось методом ПЦР в лаборатории "Клиника новых медицинских технологий АрхиМед" - диагностика на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени (приборы серии ДТ): ДТлайт и ДТ- 96.

Статистическая обработка результатов. Электронная база данных исследуемых пациентов составлена в формате Microsoft Excel 2003. Результаты исследования обработаны комплексной системой анализа данных (пакета прикладных программ для научно - технических расчётов) STATISTICA 10.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро - Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в

виде М (медиана), 25% – 75% процентиль. Достоверность различий между группами оценивалась критерием Манна – Уитни. Достоверность внутри группы оценивалась критерием Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров использовался критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Критерий χ^2 позволяет оценить статистическую достоверность различий между двумя группами по частотам аллелей или генотипов. В исследованиях «случай - контроль» относительный риск развития заболевания оценивается с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Значение OR вычисляли с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio (<http://www.hutchon.net/ConfidOR.htm>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных анкетирования 1422 пациентов с АГ выявлено, что у 25,3% нормальный ИМТ, 41,7% имеют избыточную массу тела, 33% - ожирение различной степени. АД ниже 140/90 мм рт. ст. определялось у 3,2%, артериальная гипертензия 1 степени - 7,9%, 2 степени – 24,9%, 3 степени - 64%. Выявлена низкая информированность пациентов с АГ о высоком содержании пищевой соли в фастфуде и полуфабрикатах. Опрос выявил, что не используют фастфуд и полуфабрикаты в питании 18,4% больных, иногда используют – 61,5%, часто - 16,3%, ежедневно - 3,8%; никогда не употребляют солёные продукты - 7,7%, редко - 71,7%, часто - 17,9%, ежедневно - 2,7%; постоянно досаливают пищу 6,4% больных, 15,1% делают это часто, но не всю еду, 59,5% иногда досаливают еду, но у них на столе всегда стоит солонка и только 18,9% не солят приготовленную пищу.

В общей выборке пациентов высокое распространение нормального ПВЧПС. Возможно, это связано с тем, что в ней преобладал женский пол по сравнению с мужским (62% и 38% соответственно), т.к. женщины до менопаузы, без хронических заболеваний и вредных привычек чаще имеют нормальный (средний и низкий) ПВЧПС. 43% больных АГ с низким риском ССО, включенных в исследование, имели ВПВЧПС (Рисунок 2).

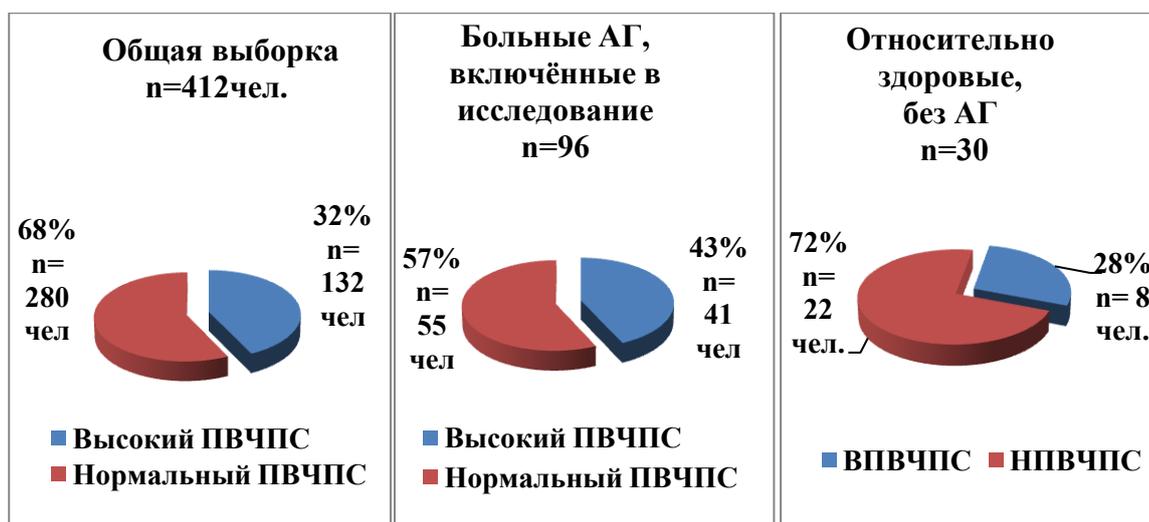
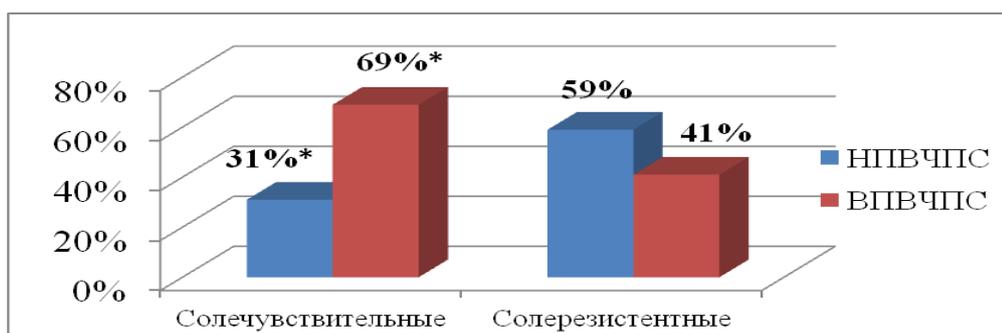


Рисунок 2. Распределение ПВЧПС среди обследуемых

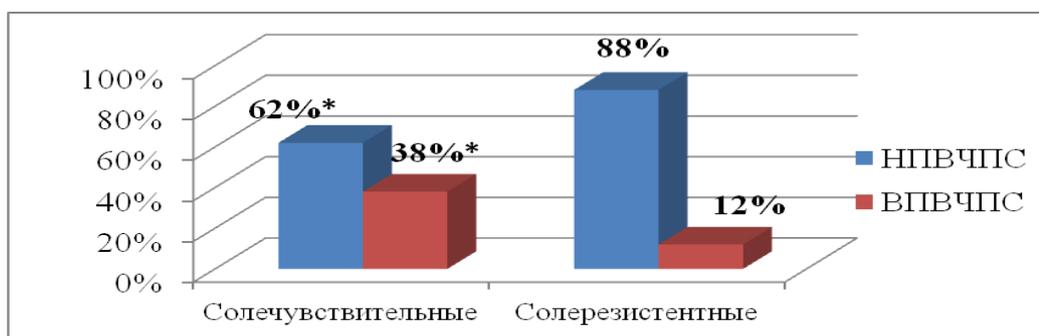
В группе солерезистентных мужчин достоверно чаще встречался НПВЧПС, а в группе солечувствительных преобладали пациенты с ВПВЧПС (Рисунок 3).



* $P < 0,05$, сравнение ПВЧПС между группами

Рисунок 3. Соотношение ПВЧПС у мужчин в группах

Доля высокого ПВЧПС среди солечувствительных пациенток был значительно выше, чем среди солерезистентных, что повышает риск гипертензивных реакций в группе солечувствительных женщин (Рисунок 4).



* $P < 0,05$, сравнение ПВЧПС между группами

Рисунок 4. Соотношение ПВЧПС у женщин в группах

При сравнении результатов СМАД в группах с различной солечувствительностью выявлены достоверно более выраженные изменения среди солечувствительных пациентов: недостаточное снижение ночного АД по СИ ДАД, высокая величина и скорость утреннего подъёма САД и ДАД, более высокая вариабельности САД дн. и ДАД дн. (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели СМАД в группах больных

Показатели \ Группы	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=44)	Достоверность (p<0,05)
СИ САД, %	13,7 (6,2-22,1)	13,5 (7,6-15,6)	P < 0,64
СИ ДАД, %	9,3 (7-13,3)	12 (8-13)	P < 0,008
ВУП САД, мм рт. ст.	55 (36,1-58)	37 (30-44)	P < 0,005
ВУП ДАД, мм рт. ст.	37 (34,1-40,8)	25,5 (22-28)	P < 0,005
СУП САД, мм рт. ст.	25 (22,4-35,2)	19 (17-32)	P < 0,04
СУП ДАД, мм рт. ст.	17 (14,3-20,1)	13 (10,2-16)	P < 0,05
Ср. ПАД, мм рт. ст.	55 (48-57)	47 (43-52)	P < 0,06
Вар. САД дн., мм рт. ст.	18 (16-23)	13 (12-16)	P < 0,005
Вар. ДАД дн., мм рт.ст.	15 (14,5-17)	9,5 (8-13)	P < 0,005
ССНД, %	50% nondippers 8% overdippers 42% dippers	45% nondippers 0% overdippers 55% dippers	N/S P < 0,05 P < 0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S- различия не достоверны.

Нарушение циркадного ритма, по данным других исследователей, является характерным для солечувствительной гипертонии, особенно, если имеет место избыточное потребление соли.

При анализе биоимпедансметрии в группе солечувствительных больных на солевой нагрузке были выявлены достоверно более выраженная задержка жидкости у женщин 39,5 (36,2 - 43,3) кг по сравнению с мужчинами 35,2 (33,2 - 38,3) кг (p<0,04), что позволяет определить данный механизм, как один из формирующих АГ у женщин. Можно прогнозировать высокую эффективность диеты с низким содержанием соли и ограничением жидкости в лечении АГ у

женщин детородного периода с ВПВЧПС.

При анализе гендерных различий показателей СМАД в группе с одинаковой солечувствительностью выявлено, что в группе мужчин в сравнении с женщинами преобладает недостаточное снижение ночного ДАД, достоверно более высокие значения скорости и величины утреннего подъема САД и ДАД, в 2 раза чаще встречаются Nondippers, у женщин выше суточная вариабельность АД (Таблица 3).

Таблица 3. Показатели СМАД у солечувствительных пациентов

Показатели \ Группы	Солечувствительные больные		Досто- верность ($p < 0,05$)
	Мужчины (n=26)	Женщины (n=26)	
СИ САД, %	10,3 (5,7-16)	13,7 (6,2-23,1)	$p < 0,05$
СИ ДАД, %	9,1 (6,8-13,4)	11,4 (7-12,5)	$p < 0,05$
ВУП САД., мм рт.ст.	56,8 (50-58)	42,2 (36,1-48,3)	$p < 0,05$
ВУП ДАД, мм рт.ст.	40,3 (36,4-41,0)	35 (34,2-37,1)	$p < 0,05$
СУП САД, мм рт.ст.	28,8 (26,4-35,2)	22,5 (21,4-25,8)	$p < 0,05$
СУП ДАД, мм рт.ст.	18,7 (16-20,0)	15,2 (13-18,2)	$p < 0,05$
Ср. ПАД, мм рт.ст.	49,5 (48-54)	50,5 (48-54)	N/S
Вар. САД дн., мм рт.ст.	16,5 (16-18)	21,4 (16-23,2)	$p < 0,05$
Вар. ДАД дн., мм рт.ст.	14,0 (13,3-15)	16,4 (15,4-17,1)	$p < 0,05$
Степень снижения ночного давления (%)	Nondippers – 61,5% Overdippers – 0 Dippers – 38,5%	Nondippers – 38,4% Overdippers – 15,4% Dippers – 46,2%	$p < 0,05$ $p < 0,05$ $p < 0,05$

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S- различия не достоверны.

При анализе дневников пациентов при исследовании СМАД в женской группе выявлены наиболее частые изменения АД при перемене эмоционального фона, что может говорить о большем влиянии вегетативной нервной системы на вариабельность АД в этой группе.

Анализ полученных результатов по достижению целевых АД на различных схемах лечения подтверждает гипотензивный эффект диеты с

ограничением соли у солечувствительных пациентов. Однако этот метод сопряжен с низкой комплаентностью пациентов, что приводит к необходимости перехода на медикаментозную терапию. Выявлена более высокая эффективность низкодозовой терапии амлодипином у солечувствительных пациентов (Таблица 4).

Таблица 4. Эффективность схем лечения у больных АГ с различной солечувствительностью, достигших целевого АД

Лечение	Солечувствительные (n=52)	Солерезистентные (n=44)
Диета, %	12 %	0 %
Диета + амлодипин 2,5 мг, %	27%	0 %
Амлодипин 2,5 мг, %	19 %	18 %
Амлодипин 5 мг, %	42 %	82 %

На фоне лечения амлодипином было выявлено достоверное улучшение показателей СМАД в обеих группах, однако у солечувствительных пациентов положительная динамика была достоверно более значимая. Степень снижения ночного АД nondippers изменилась на благоприятный характер dippers за время исследования у всех пациентов в обеих группах. Скорость утреннего подъема САД и ДАД не достигла референсных значений, что возможно требует более длительного лечения, так как достоверно выраженная положительная динамика прослеживалась в обеих группах (Таблица 5).

Таблица 5. Динамика показателей СМАД на фоне лечения амлодипином

Показатели	Группа 1 (n=52)		Досто- верно сть(p< 0,05)	Группа 2 (n=44)		Досто- вернос ть (p< 0,05)
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
СИ САД, %	13,7 (6,2- 22,1)	16,9(15,9 -18,2)	p<0,05	13,5(7,6- 15,6)	16 (15,5- 17)	p<0,05
СИ ДАД, %	9,3 (7- 13,3)	15(13- 15.6)	p<0,05	12 (8-13)	14 (12.3- 15.2)	N/S

Продолжение таблицы 5

ВУП САД, мм рт. ст.	55 (36,1-58)	32 (24-34)	p<0,005	37 (30-44)	30 (25-32)	p=0,06
ВУП ДАД, мм рт. ст.	37(34,1-41)	18 (16-21)	p<0,008	25,5 (22-28)	19 (17-22)	p<0,05
СУП САД, мм рт. ст.	25 (22,4-35,2)	12.4 (11-13)	p<0,008	19 (17-32)	11(10.6-12.4)	p<0,05
СУП ДАД, мм рт. ст.	17 (14,3-20,1)	8.7 (7.3-11.0)	p<0,05	13 (10,2-16)	9.1 (8.3-9.6)	p<0,05
Ср. ПАД, мм рт. ст.	55 (48-57)	45(40-54)	N/S	47 (43-52)	42(36-52)	N/S
Вар. САД дн. мм рт. ст.	18 (16-23)	12.3(10-13.1)	p<0,05	13 (12-16)	10.1(9.0-11.5)	p<0,05
Вар. ДАД дн. мм рт. ст.	15 (14,5-17)	10,2(9,6 - 11,3)	p<0,05	9,5 (8-13)	9,0 (8,7-9,5)	N/S
ССНД, %	50% dippers	98,1% - dippers	p<0,05	55%- dippers	100% - dippers	p<0,05

Данные представлены в виде Медиана (25 – 75 процентиль). N/S - различия не достоверны.

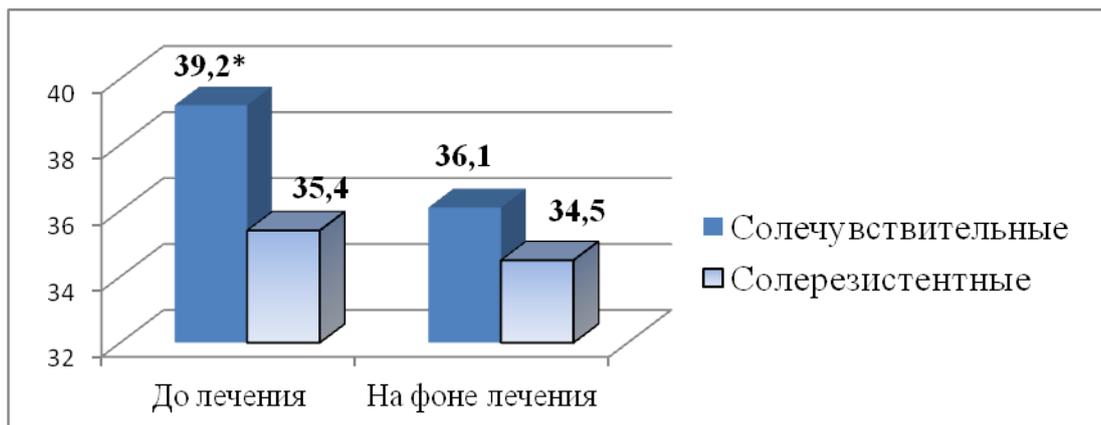
На фоне лечения амлодипином показатели АД по СМАД достоверно улучшились как в женской группе, так и в мужской по всем показателям.

Анализ исследований с применением АК лерканидипина и фелодипина выявил их эффективность у солечувствительных больных, изучение эффективности монотерапии амлодипином у солечувствительных больных не проводилось.

У солечувствительных пациентов АК амлодипин по нашим данным показал более выраженный гипотензивный эффект, чем в группе солерезистентных пациентов, что позволяет рекомендовать применение амлодипина в качестве монотерапии у солечувствительных больных АГ с низким риском ССО. На фоне терапии улучшились показатели анализа жидких сред организма при биоимпедансметрии в обеих группах.

У солечувствительных пациентов снижение жидкости в организме было

достоверно более значимое (Рисунок 5).



* $p < 0,05$, сравнение динамики показателей внутри группы на фоне терапии

Рисунок 5. Динамика показателей биоимпеданса

При анализе распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена *NOS3* (*G894T*) было выявлено влияние гена на развитие АГ в солечувствительной группе. Анализ показал, что протективными свойствами обладает смешанный генотип *GT* ($OR = 0,24$, $p = 0,01$). Генотип *GG* увеличивает риск развития солечувствительной АГ ($OR = 3,09$, $p = 0,01$).

При анализе распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена *NOS3* (*T786C*) было выявлено, что аллель *T*, считающийся в некоторых популяциях кардиопротективным, в нашем исследовании был ассоциирован с риском развития АГ ($OR = 2,799$, $p = 0,0006$), преобладание аллеля *T* отмечено как среди солечувствительных, так и среди солерезистентных больных АГ. Среди солечувствительных пациентов с генотипом *TT* отмечены достоверно более высокие показатели САД, ДАД, ВУП САД ($p < 0,05$). Ген эндотелиальной NO – синтазы (*NOS3*) отвечает за кодирование фермента – синтазы окиси азота, а вырабатываемый им оксид азота относится к одному из самых важных медиаторов, участвующих в различных патофизиологических процессах. Снижение активности оксида азота вызывает вазоконстрикцию и способствует росту периферического сосудистого сопротивления, что в условиях ИППС, задержки жидкости и увеличения объема циркулирующей крови приводит к формированию артериальной гипертензии.

При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов

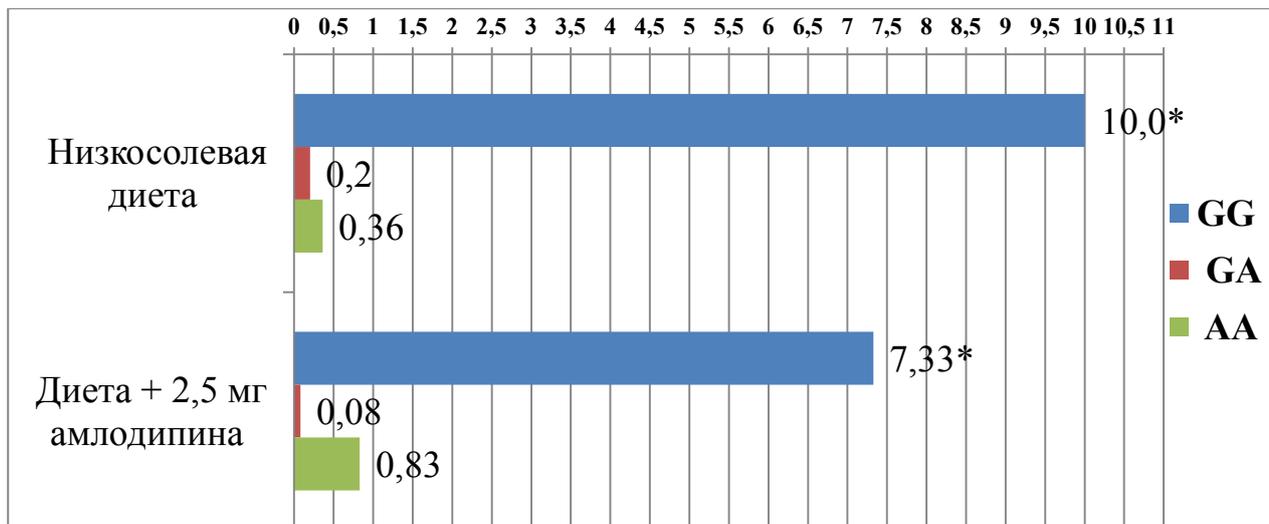
гена *AGT* (*T704C*) в группе солерезистентной АГ выявлено статистически значимое преобладание аллеля *C*, генотипа *CC* (OR = 3,08, $p = 0,001$ и OR = 3,94, $p = 0,003$, соответственно), ассоциированных с риском развития гипертонии. В группе солечувствительных больных достоверно значимых различий получено не было. При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов гена *AGT* (*C521T*) выявлено, что аллель *T* и генотип *CT* преобладают у больных с солерезистентной гипертонией (OR = 3,38, $p = 0,01$ и OR = 3,71, $p = 0,02$, соответственно). Исследователи ранее выявляли ассоциацию АГ с геном *AGT*, у больных с генотипом *TT* гена *AGT* достоверно значимо определялось более высокое диастолическое артериальное давление [Jeunemaitre X., 1997]. Данный феномен объяснялся повышением в крови уровня ангиотензина I у носителей аллеля *T* гена *AGT* [Pan W.H., 2000; Ratkinen T., 2000].

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *GNB3* (*C825T*) выявил, что у солерезистентных больных аллель *T* увеличивает риск развития АГ (OR = 2,63, $p = 0,005$). Другие исследователи связывают с *C* – аллелью (*CC* и *CT* - генотипы) гена *GNB3* низкую вкусовую чувствительность к поваренной соли у больных эссенциальной гипертонией. Возможно, это частично объясняет снижение риска развития АГ за счет снижения потребления соли.

AGTR2 - рецептор стимулирует вазодилатацию и натрийурез с помощью аутокринного каскада, включая брадикинин, оксид азота и циклический GMP (гуанозинмонофосфат). Было обнаружено, что рецептор *AGTR2* участвует в продукции NO, вазодилатации, контролирует простагландины, которые играют роль в регуляции кровяного давления [Carstens, N., 2011]. Ранее выявлялась ассоциация гена *AGTR2* с развитием АГ. Кодирруя различные звенья патогенеза АГ, ген *AGTR2* оказывает влияние в т.ч. и на развитие солечувствительной АГ, а также при генетически обусловленной гипертонии по гену *AGTR2* (*G1675A*) избыточное потребление соли способствует развитию АГ и ее осложнений.

У солечувствительных больных АГ с генотипом *GG* гена *AGTR2* (*G1675A*) была выявлена высокая эффективность достижения целевого уровня

АД на фоне диеты с ограничением соли (OR = 10,0, p = 0,03) и малых доз амлодипина - 2,5 мг (OR = 7,33, p = 0,04) (Рисунок 6).



* p<0,05

Рисунок 6. Частота распределения генотипов гена *AGTR2* (*G1675A*) у пациентов на низкосолевой диете и низкодозовой терапии амлодипином

Эффективность амлодипина у носителей генотипа *GG* гена *AGTR2* подтверждалась динамикой показателей СМАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов с АГ, в сравнении с общей популяцией, выявлен более высокий процент пациентов с ВПВЧПС, что, по - видимому, является одной из причин более частого распространения ИППС пациентами с АГ. В то же время, данные проведенного анкетирования свидетельствуют о недостаточной информированности населения о продуктах, содержащих повышенное количество пищевой соли, что требует более активной популяризации здорового питания. ИППС у солечувствительных больных сопровождается более выраженным негативным влиянием на показатели СМАД и задержку жидкости в организме. Результаты проведенного исследования выявили эффективность монотерапии амлодипином у солечувствительных пациентов с АГ с низким риском ССО, что наряду с полученными результатами генетического анализа и выявленными гендерными особенностями солечувствительности позволяет персонализировать профилактику и лечение артериальной гипертензии.

ВЫВОДЫ

1. Обследование пациентов с артериальной гипертонией, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники г. Москвы выявило, что 20% регулярно употребляют соленые продукты, фастфуд, полуфабрикаты и досаливают пищу, 33% имеют ожирение, 41,7% - избыточную массу тела, 88% артериальную гипертензию 2 - 3 степени. Выявлена низкая информированность населения о содержании соли в продуктах.
2. Среди пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли имеют 43%, что выше, чем в общей популяции. Высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли преобладает у солечувствительных мужчин.
3. У солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений в сравнении с солерезистентными пациентами выявлены более высокая суточная вариабельность артериального давления, недостаточное снижение артериального давления в ночные часы, более высокие скорость и величина утреннего подъёма артериального давления.
4. Среди солечувствительных женщин преобладает низкий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. При анализе биоимпедансметрии у солечувствительных женщин на солевой нагрузке была достоверно более выраженная задержка жидкости. У солечувствительных мужчин преобладает недостаточное ночное снижение систолического и диастолического артериального давления, более высокие скорость и величина утреннего подъёма АД, у солечувствительных женщин в сравнении с мужчинами выше вариабельность систолического и диастолического артериального давления.
5. Монотерапия антагонистом кальция амлодипином в течение 3 - х месяцев у пациентов с артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений показали более выраженный гипотензивный эффект у солечувствительных пациентов в сравнении с солерезистентными пациентами.

На низкосолевой диете 12% солечувствительных пациентов достигли целевых значений АД без гипотензивной терапии.

6. В формировании солечувствительной артериальной гипертонии принимает участие ген *NOS3* (*G894T*) генотип *GG* (OR = 3,09); в формировании солерезистентной гипертонии - гены: *AGT* (*T704C*) аллель *C* и генотип *CC* (OR = 3,08 и 3,94), ген *AGT* (*C521T*) аллель *T* и генотип *CT* (OR = 3,38 и 3,71), ген *GNB3* (*C825T*) аллель *T* (OR = 2,63). Аллель *T* гена *NOS3* (*T786C*) ассоциирован с артериальной гипертонией независимо от солечувствительности (OR = 2,799). Генотип *GG* гена *AGTR2* ассоциирован с антигипертензивной эффективностью низкосолевой диеты (OR = 10,0) и терапии амлодипином (OR = 7,33) у солечувствительных больных артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о высокой распространенности употребления соленых продуктов, фастфуда, полуфабрикатов, ожирения и избыточной массы тела, низкая информированность о содержании соли в продуктах пациентов с артериальной гипертонией обуславливают необходимость повышения роли пропаганды здорового образа жизни, в т.ч. снижения потребления соли.

2. Патогенетические особенности развития и течения артериальной гипертонии у больных с различной солечувствительностью указывают на целесообразность ее определения у пациентов. Определение солечувствительности является простой методикой и может быть рекомендована к применению в амбулаторной практике с целью выявления солечувствительных пациентов для профилактики и персонализированного лечения артериальной гипертонии.

3. Полученные данные об эффективности амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертонии позволяют рекомендовать его для применения в монотерапии у солечувствительных пациентов артериальной гипертонией с низким риском сердечно - сосудистых осложнений.

4. Выявленная ассоциация полиморфизмов генов *AGT (T704C)*, *AGT (C521T)*, *AGTR2 (G1675A)*, *GNB3 (C825T)*, *NOS3 (T786C)* с особенностями солечувствительности пациентов и эффективностью лечения амлодипином может быть использована для персонифицированного подхода к лечению и профилактике артериальной гипертонии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Аляутдинова, И.А. Влияние нарушений микроциркуляции на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертонией / Карселадзе Н.Д., Чукаева И.И., Орлова Н.В. // VII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике». Сборник тезисов - 2014. – С.37.
2. Аляутдинова, И.А. Влияние периндоприла на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией / Карселадзе Н. Д., Орлова Н. В., Аляутдинова И.А. Тезисы VII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии. - 2014: от науки к практике». 2014. – С.36.
3. Аляутдинова, И.А. Применение амлодипина (Норваска) у полиморбидных пациентов в амбулаторных условиях/ Соловьева М.В., Орлова Н.В., Аляутдинова И.А. и др.// Справочник поликлинического врача. - 2014.- №11. - С. 26 - 30.
4. Аляутдинова, И. А. Изучение влияния микроциркуляции и жесткости сосудов у больных артериальной гипертонией на когнитивные нарушения. / Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д, Хачирова А.И. и др. // **Сибирский медицинский журнал.** - 2014. - № 4. - С. 111 - 122.
5. Аляутдинова, И.А. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией / Орлова Н.В., Чукаева И.И., Карселадзе Н.Д. и др. // «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - 2015. - Специальный выпуск 14. - С. 7.
6. Аляутдинова, И.А. Влияние периндоприла на параметры микроциркуляции и когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертонией 1-2 степени/ Орлова Н.В., Чукаева И.И., Карселадзе Н.Д. и др.// **Лечебное дело.** - 2015. – № 2. – С. 38-45.
7. Аляутдинова, И.А. Взаимосвязь вкусовой чувствительности к поваренной соли у больных гипертонической болезнью 1-2 степени, 1 стадии, низким риском сердечно - сосудистых осложнений с липидным спектром, индексом массы тела и балансом водных сред организма / Орлова Н.В., Чукаева И.И. // Сборник тезисов. XII Всероссийского конгресса по артериальной гипертонии. - 2016. – С.16.

8. Аляутдинова, И.А. Влияние вкусовой чувствительности к поваренной соли у больных гипертонической болезнью 1-2 степени, 1 стадии, низким риском сердечно - сосудистых осложнений на колебания артериального давления при суточном мониторинге артериального давления / Орлова Н.В., Чукаева И.И. // Тезисы XII Всероссийского конгресса "Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы". - 2016. – С.16.
9. Аляутдинова, И. А. Изучение гипотензивных эффектов блокаторов медленных кальциевых каналов у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью / Орлова Н.В., Аляутдинова И.А., Быкова О.В. и др. // **Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия.** - 2016. - №1. - С. 6 - 11.
10. Аляутдинова, И.А. Влияние амлодипина на показатели суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью с различной солечувствительностью / Аляутдинова И. А., Орлова Н. В., Чукаева И. И.// **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** - 2016. - №1. - С. 51.
11. Аляутдинова, И.А. Изучение роли солечувствительности в развитии артериальной гипертонии / Чукаева И.И., Орлова Н.В., Аляутдинова И.А. // **Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия.** - 2017. – т. 1 - № 4. - С. 31-35.
12. Аляутдинова, И. А. Изучение гендерных отличий показателей СМАД у больных с различной солечувствительностью / Орлова Н.В., Чукаева И.И., Аляутдинова И.А. // XIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема». Сборник тезисов. - 2017. – С. 45.
13. Аляутдинова, И.А. Гендерные отличия показателей СМАД у больных с различной солечувствительностью / Аляутдинова И.А., Орлова Н.В., Чукаева И.И. // **Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия.** - 2017. –т.1 - № 4. - С. 45.
14. Аляутдинова, И.А. Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертонии / Чукаева И.И., Орлова Н.В., Аляутдинова И.А. и др. // **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** – 2017 - № 34. - т. 2. - С. 33 - 39.
15. Аляутдинова, И.А. Генетический статус больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью / Аляутдинова И.А., Чукаева И.И., Орлова Н.В. // **Медицинский алфавит. Современная поликлиника.** - 2018. - т.1 – С. 49.
16. Аляутдинова, И.А. Изучение генетического статуса у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью / Чукаева И.И., Орлова Н.В., Аляутдинова И.А. // XIV Всероссийский Конгресс «Артериальная гипертония 2018». Сборник тезисов. - 2018. - С. 34.
17. Аляутдинова, И. А. Возможности применения антагонистов кальция в монотерапии артериальной гипертонии / Орлова Н.В., Аляутдинова И.А. // **Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия.** - 2018. - №1 – С. 11 - 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
Вар. САД - вариабельность систолического артериального давления
Вар. ДАД - вариабельность диастолического артериального давления
ВУП ДАД - величина утреннего подъёма диастолического АД
ВУП САД - величина утреннего подъёма систолического АД
ВПВЧПС – высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли
ДАД - диастолическое артериальное давление
ИППС - избыточное потребление поваренной соли
КДР - конечный диастолический размер
КСР - конечный систолический размер
НПВЧПС - нормальный порог вкусовой чувствительности к поваренной соли
ПАД - пульсовое артериальное давление
ПВЧПС - порог вкусовой чувствительности к поваренной соли
САД - систолическое артериальное давление
СИ - суточный индекс
ССНД - степень снижения ночного давления
СУП ДАД - скорость утреннего подъёма диастолического АД
СУП САД - скорость утреннего подъёма систолического АД
ADD1- α - альфа - аддуктин
AGT - ангиотензиноген
AGTR1 - рецептор 1 - го типа для ангиотензина II
AGTR2 - рецептор 2 - го типа для ангиотензина II
CYP11B2 - цитохром 11b2 - альдостерон синтаза
GNB3 - бета 3 субъединица G белка - гуанинсвязывающий белок
NOS3 - синтаза окиси азота