

22. **Isomaa B., Lahti K., Almgren P.** et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabet. Care* 2001; 24 (4): 683—689.
23. **Kaplan N. M.** Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 1 (2): 11—12.
24. **Kjoller E., Kober L, Iversen K.** et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 71—77.
25. **Koukkunen H., Penttila K., Kempainen A.** C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and TNF-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann. Med.* 2001; 33: 37—47.
26. **Lopez-Bermejo A.** Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol.* 2004; 60 (2): 256—263.
27. **Reaven G. M.** Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595—1607.
28. **Reaven G. M.** Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu. Rev. Med.* 1993; 44: 121—131.
29. **Ridker P. M., Wilson P. W., Grundy S. M.** Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109: 2818—2825.
30. **Sowers J. R.** Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int.* 2007; 71: 719—720.

Поступила 24.06.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.331.1-092:612.821.7]:613.6-07

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ДЕПРИВАЦИИ НОЧНОГО СНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

А. З. Цфасман, Д. В. Алпаев, Т. Д. Карецкая

Центр профессиональной патологии и профессиональной пригодности, Центральная клиническая больница № 1 ОАО «РЖД», Москва; Российская академия путей сообщения

Суточный профиль артериального давления (АД) при депривации ночного сна изучали методом суточного мониторинга АД в условиях клиники у 40 пациентов с артериальной гипертонией (гипертонической болезнью) I и II стадии, мягкой и умеренной степенью повышения АД.

Выделены 3 группы: по 10 человек в 1-й и 3-й и 20 — во 2-й. К 1-й группе отнесены пациенты, не принимавшие антигипертензивных и иных препаратов, ко 2-й — лица, принимавшие однократно в сутки 10 мг лизиноприла (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; курсовой прием); в одной из групп в сутки с депривацией сна препарат назначали утром, в другой — вечером. В 3-й группе назначали в сутки с депривацией сна β-блокатор метопролол в дозе 25 мг, принимаемый вечером в 22 ч. У пациентов 2-й и 3-й групп суточное мониторирование АД производили дважды: в сутки с депривацией ночного сна и в «спокойные» сутки со сном ночью.

Установлено, что депривация ночного сна, как правило, инвертировала суточный профиль АД, т. е. среднее ночное АД становилось выше среднего дневного АД. Это происходит и на фоне лечения дигидратным препаратом лизиноприлом и даже при назначении препарата относительно короткого действия — метопролола, принимаемого непосредственно перед временем депривации ночного сна. Среднесуточное АД при депривации ночного сна при прочих равных условиях выше такового в контрольные сутки с ночным сном.

Ключевые слова: суточные биоритмы, депривация сна, артериальное давление, хронотерапия

DIURNAL PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE DURING SLEEP DEPRIVATION IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE RECEIVING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

A.Z. Tsfasman, D.V. Alpaev, T.D. Karetskaya

Centre of Occupational Pathology and Occupational Fitness, Central Clinical Hospital No 1, PLC «RZhD»

Diurnal profile of arterial pressure during sleep deprivation was studied by 24 hr AP monitoring in 40 patients with grade I-II AH (hypertensive disease) and slightly or moderately elevated AP. Group 1 included 10 patients who did not receive antihypertensive therapy. Group 2 (n=30) was treated with 10 mg/d lisinopril either in the morning or in the evening. Patients of group 3 (n=10) were given b-blocker metoprolol (35 mg at 22.00). AP monitoring was performed in duplicate (with night sleep deprivation and without it). Sleep deprivation resulted in the inverted AP profile (mean night-time AP higher than the mean daytime value) whether the patients were treated with long-acting lisinopril or with short-acting metoprolol given immediately before sleep deprivation. Mean daily AP in case of night deprivation was higher than under normal conditions.

Key words: circadian biorhythms, sleep deprivation, arterial pressure, chronotherapy

Определение особенностей суточного (циркадианного) ритма артериального давления (АД) при депривации ночного сна, кроме теоретического интереса, имеет практическое значение. Особо это касается большого контингента работающих с ночными сменами.

Исследование О. А. Барбараш и соавт. [1] суточного профиля АД (СПАД) методом суточного мониторирования АД (СМАД) врачей — хирургов и терапевтов, работающих с суточными дежурствами, показало, что у терапевтов по систолическому АД (САД) dippers было 35%, non-dippers — 23%, по диастолическому

АД (ДАД) dippers — 26%, over-dippers — 16%, night-peakers не было. Иная ситуация у хирургов: dippers ни по САД, ни по ДАД не было; были night-peakers по САД в 3% и по ДАД в 16% наблюдений. Надо полагать, что дело здесь в активной хирургической деятельности по ночам.

У врачей, работающих с суточными «дежурствами по телефону», М. Rauchenzauner и соавт. [2] при СМАД отметили более высокие значения среднесуточного и ночного ДАД во время дежурства в сравнении с показателями в сутки отдыха [2].

S. Sundberg и соавт. [3] при СМАД также нашли у работающих в ночные смены «перевернутость» кривых СПАД: большее АД ночью и меньшее днем, т. е. тип night-peakers.

В нашем предыдущем исследовании (2010) показано, что при бодрствовании — работе ночью — усредненный групповой СПАД показывает снижение средненочного АД в сравнении со среднедневным, но это снижение очень небольшое: согласно принятой классификации [4], такой СПАД характерен для non-dippers в верхней части, а именно находился в ближней части к нулевой оценке.

В настоящей работе изучали СПАД у больных гипертонической болезнью (ГБ) в условиях депривации ночного сна в условиях клиники на безлекарственном фоне и на фоне антигипертензивной терапии.

Материал и методы

СПАД при депривации ночного сна изучали методом СМАД в условиях клиники у 40 пациентов с ГБ I и II стадии, легкой степенью повышения АД. (Это исследование было показано пациентам как помогающее в решении вопроса профессиональной пригодности и времени приема антигипертензивных препаратов, поскольку все они работали с ночными сменами.) Депривация ночного сна была полной — в присутствии исследователя.

Выделены 3 группы по 10 человек в 1-й и 3-й, 20 — во 2-й группе. Пациенты 1-й группы не принимали антигипертензивных и иных препаратов, 2-й группы принимали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл по 10 мг в сутки (курсовой прием); в одной из подгрупп с депривацией сна утром, в другой — вечером. В 3-й группе в сутки исследования обследуемые получали β-адреноблокатор метопролол в дозе 25 мг в

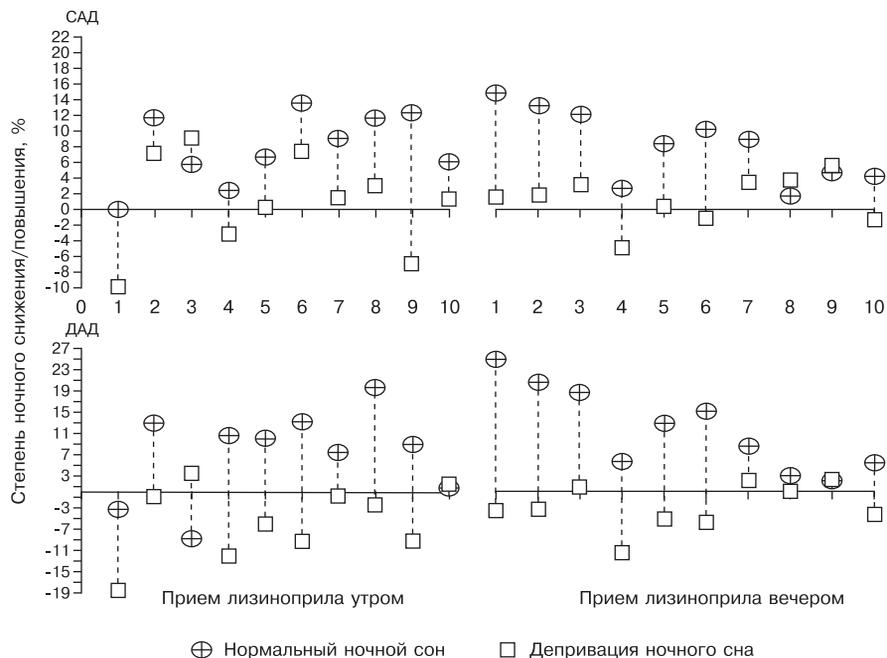


Рис. 1. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения САД и ДАД при депривации ночного сна (в сравнении с исходными данными в сутки с нормальным ночным сном) у больных гипертонической болезнью I и II стадии, принимавших 10 мг лизиноприла.

22 ч. У пациентов 2-й и 3-й групп СМАД производили дважды: в сутки с депривацией ночного сна и в «спокойные» сутки со сном ночью. Таким образом, анализу было подвергнуто 70 протоколов СМАД.

В работе принята классификация СПАД по E. O'Brien и соавт. [4]: нормальная степень ночного снижения АД (dippers) — средненочное давление ниже среднедневного на 10—22%; недостаточная степень (non-dippers) — менее чем на 10%; избыточная степень (over-dippers) — более чем на 22%; более высокое ночное АД (night-peakers) — более чем на 10%. Наиболее благоприятным вариантом являются dippers, наименее — night-peakers.

Таблица 1. Средние значения артериального давления в разные периоды суток у лиц с гипертонической болезнью I и II стадии, получающих антигипертензивную терапию лизиноприлом (10 мг/сут), при депривации ночного сна (в сравнении с контрольным исследованием, проведенным при обычном суточном ритме жизни со сном ночью)

Временной период	Число обследованных	Средние величины АД, мм рт. ст. ($M \pm m$)				Разница между периодом с депривацией сна и контрольными сутками, мм рт. ст.		p	
		при обычном ритме жизни со сном ночью		при депривации ночного сна		САД	ДАД	для САД	для ДАД
		САД	ДАД	САД	ДАД				
День	20	127,9 ± 3,6	80,1 ± 3,6	129,6 ± 4,7	83,4 ± 3,5	1,7	3,4	> 0,3	> 0,3
Ночь	20	116,5 ± 4,7	71,6 ± 4,2	127,7 ± 4,6	86,2 ± 3,9	11,2	14,6	< 0,05	< 0,05
Сутки	20	123,7 ± 4,7	77,0 ± 3,6	129,2 ± 5,8	83,8 ± 3,2	5,5	6,8	< 0,05	< 0,05

Таблица 2. Средние значения артериального давления в разные периоды суток у лиц с гипертонической болезнью I и II стадии, получавших перед депривацией сна метопролол, при депривации ночного сна (в сравнении с контрольным исследованием, проведенным при обычном суточном ритме со сном ночью)

Временной период	Число обследованных	Средние величины АД, мм рт. ст. ($M \pm m$)				Разница между периодом с депривацией сна и контрольными сутками, мм рт. ст.		p	
		при обычном ритме жизни со сном ночью		при депривации ночного сна		САД	ДАД	для САД	для ДАД
		САД	ДАД	САД	ДАД				
День	10	118,2 ± 5,6	80,4 ± 3,2	117,8 ± 4,7	77,9 ± 2,6	- 0,4	- 2,5	> 0,3	> 0,4
Ночь	10	105,5 ± 4,7	69,0 ± 4,0	117,9 ± 7,7	81,2 ± 5,5	12,4	12,2	< 0,01	< 0,01
Сутки	10	113,9 ± 4,8	76,1 ± 4,1	117,8 ± 5,6	78,9 ± 3,5	3,9	2,8	> 0,4	> 0,3

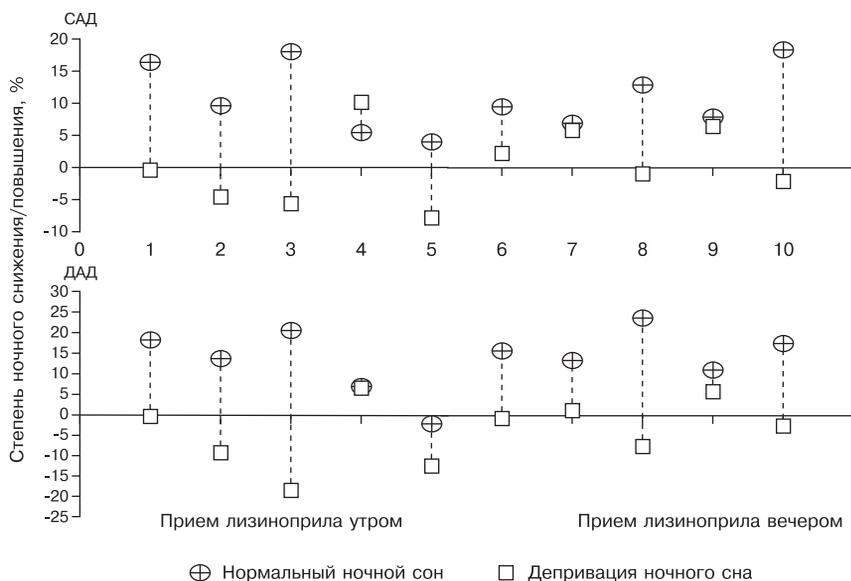


Рис. 2. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения САД и ДАД при депривации ночного сна (в сравнении с исходными данными в сутки с нормальным ночным сном) у больных гипертонической болезнью I и II стадии, принимавших в сутки с депривацией ночного сна в 22 ч 25 мг метопролола.

Результаты и обсуждение

В группе из 10 человек, не принимавших каких-либо препаратов, при депривации ночного сна в 5 наблюдениях кривые СПАД относились к категории явных night-peakers и по САД, и по ДАД; еще у 3 они относились к таковым по одному из этих показателей. Лишь 2 человека имели кривые, характерные для non-dippers. В категориях dippers или тем более over-dippers не было ни одного. Хотя группа обследованных небольшая, однако тенденция к инвертированию кривой СПАД с большим АД в ночное время является достаточно выраженной.

Сравнение с опубликованными нами ранее [5] данными о 87 пациентах клиники качественно сходной группы, находившихся на обычном режиме со сном ночью, показало, что полных dippers среди них было почти 30%, а night-peakers — всего 4%; это подтверждает сделанный вывод.

Таким образом, депривация ночного сна в условиях клиники ведет большей частью к инверсии типичной кривой СПАД (т. е. до степени night-peakers) либо же она, находясь формально в зоне non-dippers, значительно уплощалась. По крайней мере это относится к больным с начальными стадиями ГБ и низкой степенью повышения АД.

В группе пациентов с ГБ I и II стадии, принимавших лизиноприл, депривация ночного сна привела к тому, что из 20 обследованных 6 попали в категорию полных night-peakers и еще 9 человек — в ту же категорию по одному из показателей, dippers не оказалось ни одного, остальные попали в категорию non-dippers (полных — 5, частичных по САД — 9). В то же время среди этих пациентов в контрольные в этом отношении сутки со сном ночью полных dippers было 6 (плюс 5 частичных по одному из показателей), полный night-peakers был только один (и один частичный по ДАД).

Более наглядно и с учетом индивидуальной динамики данные в рассматриваемой группе представлены на рис. 1. Эти данные, с одной стороны, подтверждают приведенные выше, с другой — свидетельствуют об индивидуальности реакций АД на депривацию ночного сна. Имелись несколько человек, у которых не было инверсии СПАД и имелась даже небольшая тенденция к снижению АД ночью по сравнению с контрольными сутками, что, впрочем, было в пределах спонтанных колебаний на уровнях статистической ошибки.

Все это свидетельствует о том, что в случае депривации ночного сна дюрантный препарат из группы ингибиторов АПФ лизиноприл не спасает от инверсии кривой СПАД с более высоким АД ночью (или тенденции к такой инверсии).

Хотя лизиноприл является дюрантным препаратом со сроком действия не менее 24 ч, все же был поставлен вопрос: не будет ли различий в изменениях СПАД при депривации ночного сна в зависимости от его однократного приема утром или вечером. Из данных, приведенных на рис. 1, следует, что значимых различий здесь не имеется.

Специальный интерес представлял вопрос, как ведет себя среднесуточное АД при депривации ночного сна в сравнении с таковым в контрольные сутки с ночным сном. Ответ получен при обследовании тех же пациентов с ГБ, принимавших лизиноприл. Существенно при этом учесть, что в сутки с депривацией сна СМАД начиналось утром, т. е. день предшествовал ночи и обследуемые днем не спали. Результаты представлены в табл. 1, из которой следует, что усредненные по группе среднесуточные АД в сутки с депривацией ночного сна значительно выше, чем в контрольные сутки. Это относится как к САД, так и к ДАД. Происходит это за счет более высокого АД в период депривации ночного сна; различия в дневное время малозначимы (сравнительно низкие абсолютные средние величины АД в данной группе объясняются фоновыми начальными степенями повышения АД в сочетании с антигипертензивной терапией). Таким образом, более высокие ночные и среднесуточные показатели АД в сутки с депривацией ночного сна наряду с изменением с СПАД свидетельствуют о неблагоприятности этого режима по рассматриваемому фактору.

В качестве антигипертензивного препарата, действие которого продолжается примерно в течение ночного сна (в данном случае на время его депривации), был взят β -адреноблокатор метопролол. Можно было ожидать, что он поведет к «нормализации» СПАД с более низким АД в ночной период, несмотря на депривацию в это время сна, однако из 10 обследованных 6 оказались в этом случае полными night-peakers и еще 1 — таковым по ДАД, 3 были non-dippers. В то время как в контрольные сутки с ночным сном и без препаратов среди этих же пациентов не было ни одного полного night-peakers (лишь один был таковым по ДАД), 3 человека были полными dippers и еще таковыми 5 по одному из показателей АД. Более наглядно и с индивидуальной динамикой это представлено на рис. 2.

Усредненное по группе среднесуточное АД в сутки с депривацией ночного сна, несмотря на прием 25 мг метопролола в 22 ч, оставалось более высоким в сравнении с контрольными сутками со сном ночью и без применения препарата. Происходило это за счет ночного периода (табл. 2). Следует отметить, что приведенные в табл. 2 средние величины АД характерны для нормотоников, но у каждого из обследованных были пики подъема до уровней, характерных для ГБ. Кроме того, пациенты имели «гипертонический» анамнез, у части имелись гипертрофия миокарда левого желудочка и другие признаки повышения АД.

Объяснение данной ситуации состоит либо в недостаточной дозе препарата, либо в его неадекватности поставленной цели. Дело в том, что β -блокаторы могут уменьшать выработку мелатонина (согласно обзору

В. А. Анисимова, 2007), что ведет к повышению АД. Соотношения между β -адреноблокаторами, угнетающими симпатoadреналовую систему, и мелатонином сложные, однако логика подсказывает, что более высокое АД при ночном бодрствовании у лиц с ГБ может быть при необходимости скорректировано. Здесь нужны дальнейшие исследования с подбором соответствующих антигипертензивных препаратов и их доз.

Выводы

1. Депривация ночного сна у обследованных с начальными стадиями гипертонической болезни ведет к инвертированию суточного профиля артериального

давления с более высоким средненочным давлением по сравнению со среднедневным.

2. Среднесуточное артериальное давление при депривации ночного сна оказывается более высоким, чем при нормальном режиме со сном ночью.

3. Терапия дюрантным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом не изменила указанную закономерность вне зависимости от того, принимали ли препарат утром или вечером перед депривацией сна. Более того, прием перед ночью с депривацией сна β -адреноблокатора метопролола со сроком действия около 8 ч в средней дозе также не приводил к нормализации суточного профиля артериального давления.

Сведения об авторах:

Цфасман Анатолий Захарович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. «железнодорожная медицина» Российской академии путей сообщения.
Аллаев Дмитрий Васильевич — канд. мед. наук, врач-кардиолог центра; e-mail: dmaip@mail.ru
Карецкая Тамара Дмитриевна — зав. отд. проф. патологии и проф. пригодности центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О. Л., Башева Л. И., Смакотина С. А. и др. Факторы сердечно-сосудистого риска у врачей различных специальностей. Кардиология 2008; 7: 52—55.
2. Rauchenzauner M., Ernst F., Hintringer F. et al. Arrhythmias and increased neuroendocrine stress response during physicians' night shifts: a randomized cross — over trial. Eur. Heart J. 2009. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ehp268v1>.
3. Sandberg S., Kohvakka A., Cordin A. Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers. J. Hypertens. 1988; 6 (5): 425—429.
4. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988; 2: 397.
5. Цфасман А. З., Аллаев Д. В. Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни. М.; 2010.

Поступила 12.11.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.12-078.845

АССОЦИИРОВАННАЯ С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ФОСФОЛИПАЗА A₂ У ЛИЦ С НИЗКИМ И УМЕРЕННЫМ РИСКОМ ПО ШКАЛЕ SCORE

В. Н. Титов, С. Ж. Уразалина, В. А. Амелюшкина, Т. И. Коткина, С. И. Каба

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва

Цель работы — выявить взаимосвязь содержания фосфолипазы A₂ (ФЛА₂) с тестами нарушенного переноса липидов в составе липопротеинов (ЛП) у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE и определить диагностическое значение содержания ФЛА₂ в плазме крови.

Содержание ФЛА₂ в плазме крови определено у 378 человек от 30 до 65 лет с низким и умеренным риском по шкале SCORE: 285 женщин и 93 мужчин. Пациенты были разделены на группы в зависимости от: возраста, количества атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА)- 0АСБ, 1АСБ, более 1 АСБ; в зависимости от уровня ФЛА₂ — повышенным и нормальным уровнем. Содержание ФЛА₂ определили с помощью диагностических наборов PLAC Test Elisa Kit (diaDexus, США). Верхней границей нормы для ФЛА₂ принято значение 200 нг/мл.

При оценке взаимосвязи между концентрацией ФЛА₂ и параметрами липидов и ЛП получены следующие результаты: в группе женщин существует положительная корреляция между уровнем ФЛА₂ и содержанием апоА-I, основным апо белком ЛП высокой плотности ($r = 0,51$; $p < 0,03$); в группе мужчин — отрицательная связь между показателями ФЛА₂ и триглицеридами ($r = -0,38$; $p < 0,01$); у лиц с гомогенными АСБ мы выявили положительную связь между концентрацией ФЛА₂ и ЛП(a) ($r = 0,38$; $p = 0,03$).

Одновременное повышенное содержание ФЛА₂ и ЛП(a) может стать достоверным фактором риска развития атеросклероза и атеротромбоза. При этом биохимической триадой формирования «мягких» бляшек в интиме могут быть повышенные уровни триглицеридов, ФЛА₂ и ЛП(a).

К л ю ч е в ы е с л о в а: фосфолипаза A₂, липопротеин(a), «мягкая» атеросклеротическая бляшка

LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂ IN SUBJECTS AT LOW AND MODERATE RISK ESTIMATED BY THE SCORE SCALE

V.N. Titov, S.Zh. Urazalina, V.A. Amelyushkina, T.I. Kotkina, S.I. Kaba

Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow

The aim of the work was to elucidate the relationship between PLA₂ content and results of the tests of abnormal lipid transfer in lipoproteins (LP) in subjects at low and moderate risk estimated by the SCORE scale. Another aim was to estimate the diagnostic value of plasma PLA₂ content that was determined in 378 subjects (285 women and 93 men) aged 30-64 yr at low and moderate risk (SCORE scale). The patients were divided into groups depending on the age, the number of atherosclerotic plaques (ACP) in carotid arteries (0ACP, 1 ACP, more than 1 ACP), enhanced and normal PLA₂ levels. PLA₂ was measured