

Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией: десинхроноз как фактор формирования болезни в условиях вахты на Крайнем Севере

А.И. Гапон*, Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин, Д.Г. Губин, Н.В. Белозерова

“Тюменский кардиологический центр” Филиал НИИ кардиологии СО РАМН. Тюмень, Россия; МСЧ ООО “ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ”, Тюменская область, Надымский район, п. Ямбург, Россия

Circadian profile and chrono-structure of blood pressure in patients with arterial hypertension: desynchronosis as a risk factor in Far North shift workers

L.I. Gapon*, N.P. Shurkevich, A.S. Vetoshkin, D.G. Gubin, N.B. Belozeroва

Tyumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tyumen, Russia; Medical Unit “Gazprom Dobycha Yamburg”, Tyumen Region, Nadym District, Yamburg, Russia

Цель. Изучить суточный профиль (СП) и хроноструктуру артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) и определить роль десинхроноза в формировании заболевания в условиях вахты на Крайнем Севере.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ СП и хроноструктуры ритма АД у 393 мужчин в возрасте 20–59 лет. Основную группу (ОГ) наблюдения составили 177 пациентов с АГ, работающих в режиме вахты на Крайнем Севере, группу сравнения (ГС) — 158 пациентов с АГ, постоянных жителей средней полосы (г. Тюмень). В группу контроля (ГК) вошли 43 здоровых северян и 15 тюменцев.

Результаты. Суточный ритм АД у северных пациентов с АГ характеризовался признаками десинхроноза и гиперсимпатикотонии: “плоский” тип кривой суточного ритма АД, гемодинамическая нагрузка в ночные часы, увеличенное среднесуточное диастолическое АД (ДАД) и снижение среднесуточного систолического АД (САД), фазовая несогласованность суточных ритмов АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), выраженная суточная вариабельность АД, повышение среднесуточных значений ЧСС, достоверные различия между офисным и среднесуточными САД, ДАД. В ГС и ГК нарушена хроноструктура ритма АД с признаками прогрессирующего внутреннего и внешнего десинхроноза.

Заключение. Десинхроноз, как проявление нейрогуморальной дезрегуляции, может играть ключевую роль в формировании АГ при адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный профиль, хроноструктура ритма артериального давления, вахтовый метод, Крайний Север.

Aim. To study circadian profile (CP) and chrono-structure of blood pressure (BP) in patients with arterial hypertension (AH) and to assess the role of desynchronosis as an AH risk factor among Far North shift workers.

Material and methods. CP and chrono-structure of BP were analysed in 393 men, aged 20–59 years. The main group (MG) included 177 AH patients — Far North shift workers. The comparison group (ComG) included 158 AH patients - Tyumen City residents. The control group (ConG) included 43 healthy Far North workers and 15 Tyumen City residents.

Results. In Far North patients with AH, BP CP was characterised by desynchronosis and hypersympathicotonia, manifested in “flattened” BP CP curve, increased night-time hemodynamic load, elevated mean 24-hour diastolic BP (DBP) and reduced mean 24-hour systolic BP (SBP), phase discordance between BP CP and heart rate (HR), increased circadian heart rate variability, increased mean 24-hour HR, and significant differences between office and 24-hour levels of SBP and DBP. In the ComG and ConG, disturbed chrono-structure of BP and progressing endogenous and exogenous desynchronosis.

©Коллектив авторов, 2011

Тел.: (3452) 20-42-37; факс (3452) 20-53-49

[Гапон Л.И. (*контактное лицо) — профессор, заслуженный деятель науки РФ, Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.В.]

Conclusion. Desynchronosis, as a manifestation of disturbed neuro-humoral regulation, could play an important role in AH development among patients adapting to extreme conditions of the Far North.

Key words: Arterial hypertension, circadian profile, chrono-structure of blood pressure, shift work, Far North.

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений и представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем (ВНОК, 2008). Известно, что АГ у некоренного населения Тюменского Севера диагностируется значительно чаще, чем в средних широтах [1-3,14,15]. Большинство исследователей Севера сходятся во мнении, что суровые климатические условия predispose к гипертензивным состояниям [12-14,19-21], но причины развития АГ остаются малоизученными. В Заполярье на добыче газа и нефти задействованы большие контингенты лиц трудоспособного возраста. Широкое развитие здесь получил вахтово-экспедиционный режим труда, позволяющий привлекать к освоению месторождений работников из различных регионов страны. Это связано с регулярным перемещением работающих на большие расстояния с пересечением нескольких климатических зон и часовых поясов с частотой 1 раз в 2-3 мес., что ведет к нарушению адаптационно-приспособительных реакций организма, напряжению физиологических функций, сдвигу суточных и сезонных ритмов, повышению АД и формированию стойкой АГ [7,11,15,17,18,21,22].

Все физиологические процессы в организме человека подчиняются общему закону периодичности, связанному с чередованием день — ночь, свет — темнота. Несмотря на существование значительного числа ритмов, они составляют единую систему. Это обуславливает их стремление к синхронизации, временной согласованности [5]. Рассогласование биологических ритмов организма с физическими и социальными датчиками времени ведет к десинхронозу. Наиболее отчетливо выражены ритмы с периодом ~ 24 ч, названные циркадианными [28], хотя различные ультра- и инфрадианные компоненты обнаружены у большого числа физиологических функций, в т.ч. у АД и ЧСС [29]. С появлением метода суточного мониторирования АД (СМАД) появилась возможность анализа циркадианных (суточных) колебаний АД (сон-бодрствование) с выявлением ультрадианных высокочастотных и низкочастотных колебаний [8]. Известно, что комплекс климатических факторов способен оказывать корректирующее или деформирующее влияние на структуру биологических ритмов [3,4,6,9,10].

Цель настоящей работы — изучить суточный профиль (СП) и хроноструктуру ритма АД у больных АГ и определить роль десинхроноза в формировании заболевания в условиях вахты на Крайнем Севере.

Материал и методы

Обследованы 393 мужчины в возрасте 20-59 лет. Группу (гр.) наблюдения (“Север”) составили 177 пациентов с АГ, работающих в режиме заполярной вахты в поселке Ямбург, в гр. сравнения (“Тюмень”) вошли 158 пациентов с АГ, постоянных жителей средней полосы (г. Тюмень). Гр. контроля составили 43 здоровых северянина соответствующего возраста и 15 здоровых тюменцев. Исследование гр. наблюдения “Север” выполнено непосредственно в условиях Крайнего Севера.

Степень повышения АД и стратификация больных по гр. риска устанавливалась на основании рекомендаций ВНОК (2007/2008 гг.). Критерием включения больных в гр. исследования было наличие АГ I и II стадии с 1, 2 степенью (ст.) повышения АД, средним и высоким риском (риски II, III), **дневной режим трудовой деятельности** с обязательным ночным отдыхом. Критериями исключения из исследования являлись: ИБС, нарушения ритма сердца (НРС), недостаточность кровообращения (НК) III и IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), эндокринные нарушения — сахарный диабет, ожирение — индекс массы тела > 29,9 кг/м².

Пациенты с АГ обследованных гр. были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, значениям офисного САД, ДАД. Длительность северного стажа для большинства обследуемых пациентов с АГ гр. “Север” составила 7,2-21,6 лет (таблица 1).

СМАД выполнено на “чистом” фоне или на 3 сут. после отмены антигипертензивных препаратов (АГП) на оборудовании “Tonoport IV” фирмы Hellige (США). Анализировались стандартные показатели СМАД: максимальные, минимальные, средние величины систолического и диастолического АД (САД, ДАД), вариабельность (Var) САД, ДАД, индексы нагрузки САД, ДАД в периоды бодрствования, сна и за 24 ч. Определялся тип суточной кривой САД и ДАД по значению суточного индекса (СИ) АД.

Хронобиологический анализ данных осуществлен с помощью компьютерного программного обеспечения. Алгоритм исследования включал в себя: косинор — анализ методом наименьших квадратов, линейно по частоте от 1 цикла в 24 ч (ожидаемый циркадианный ритм) и далее ряд основных последовательных гармоник ультрадианной области спектра хронома до ритма с частотой 1 цикл в 1 ч. Фиксированные компоненты вышеуказанного спектра были проанализированы по величине амплитуд, а ведущие гармоники циркадианная (24-часовая) и циркасемидианная (12-часовая) — по величине процентного вклада. Для оценки хроноструктуры АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали следующие показатели: МЕЗОР — Midline Estimating Statistic of Rhythm (статистическая срединная ритма) САД, ДАД и ЧСС. МЕЗОР дает представление о среднесуточной величине показателя, позволяя игнорировать случайные отклонения в виде резких подъемов и спадов величины, связанных с шумовым фоном среды, и имеет преимущества перед средней арифметической в случаях, когда нет пра-

Таблица 1

Клиническая характеристика гр. наблюдения и сравнения

Показатель	Север			Тюмень		
	Контроль	АГ 1	АГ 2	Контроль	АГ 1	АГ 2
п (человек)	43	98	79	15	78	80
Возраст (лет)	32,0 ± 0,6	41,2 ± 0,6	46,5 ± 0,6	35,5 ± 1,1	39,3 ± 0,6	44,9 ± 0,8
Сев. стаж (лет)	12,7 ± 0,9	14,2 ± 0,8	15,4 ± 0,8	-	-	-
Стаж вахты (лет)	10,0 ± 0,9	9,6 ± 0,6	11,0 ± 0,5	-	-	-
Длит. АГ (лет)	-	5,69 ± 0,5	7,92 ± 0,7	-	5,57 ± 0,6	8,28 ± 0,8
Офисное САД (мм рт.ст.)	119,1 ± 1,2	140,6 ± 1,0	155,0 ± 1,2	120,2 ± 1,4	146,1 ± 1,3	157,3 ± 2,0
Офисное ДАД (мм рт.ст.)	80,3 ± 0,7	95,8 ± 0,5	105,3 ± 0,7	75,9 ± 1,1	97,2 ± 0,7	101,9 ± 1,0

ктической возможности обеспечить надлежащую плотность ночных измерений, адекватную таковой в течение дня. Определяли акрофазу суточного ритма АД и ЧСС (момент времени, соответствующий регистрации максимального значения показателя), амплитуду (величину наибольшего отклонения от МЕЗОРа) суточного ритма (A_{24}), 12-часового ритма (A_{12}) и амплитуду фиксированных ультрадианных гармоник (A8; A6; A4,8; A4; A3,4; A3; A2,4; A2; A1,3; A1). Амплитуда циркадианного ритма служит признаком мощности ритма. Установлено, что высокая циркадианная амплитуда, прежде всего метаболических и морфологических показателей, характеризует стабильность ритма во времени [9]. Проводили анализ процентного вклада (соотношение ритма и нерегулярных колебаний функции) циркадианного ритма (% вклад T24) и процентного вклада 12-часового ритма (% вклад T12) в общую Вар показателей САД, ДАД и ЧСС.

Анализ результатов проведен с использованием программного пакета STATISTICA, версии 6,0 (США).

Результаты

У северян-вахтовиков независимо от стадии АГ дневные значения САД были значимо ниже, чем у лиц гр. сравнения (таблица 2).

Среднесуточные показатели САД за все периоды наблюдения в гр. “Север” с АГ 1 ст. не только были значимо меньше уровня офисного САД и значений гр. сравнения, но и находились в пределах популяционной нормы. Суточные значения ДАД были значимо выше у северян с АГ 1,2 ст. за счет высоких цифр ночных измерений. Процент ночной диастолической нагрузки (ИВДАДн) у северян с АГ 1 ст. превышал данный показатель у лиц гр. “Тюмень” с АГ 1 ст. почти в 5 раз (69,2 % vs 7,6 %), с АГ 2 ст. в ~ 2 раза. В гр. здоровых северян индекс времени (ИВ) нагрузки ДАД также оказался значимо выше, чем в гр. здоровых тюмен-

Таблица 2

Различия среднесуточных, среднедневных и средненочных значений САД у больных АГ 1, 2 ст. и здоровых в гр. наблюдения и сравнения

Показат.	АГ 1			АГ 2			АГ 0		
	Тюмень (n=78)	Север (n=98)	p'	Тюмень (n=80)	Север (n=79)	p'	Тюмень (n=15)	Север (n=43)	p'
САД ₂₄ (мм рт.ст.)	136,3 ± 1,1	125,9 ± 0,7	< 0,00001	140,7 ± 1,3	138,1 ± 1,1	0,135	122,1 ± 2,4	117,5 ± 1,1	0,041
ИВСАД ₂₄ (%)	55,4 ± 2,7	27,0 ± 2,0	< 0,00001	64,0 ± 3,0	60,1 ± 2,7	0,332	19,9 ± 4,5	10,2 ± 1,9	0,004
ИВДАД ₂₄ (%)	26,9 ± 2,4	47,8 ± 2,2	< 0,00001	50,2 ± 2,9	66,8 ± 2,6	< 0,00001	10,1 ± 4,2	14,7 ± 1,4	0,043
ИВСАДн (%)	53,9 ± 3,1	21,1 ± 2,0	< 0,00001	62,1 ± 3,1	49,5 ± 3,0	0,0045	17,4 ± 5,2	6,8 ± 1,3	0,001
ИВДАДн (%)	7,6 ± 2,6	69,2 ± 2,9	< 0,00001	42,4 ± 3,8	88,6 ± 2,2	< 0,00001	6,7 ± 2,6	22,1 ± 2,0	< 0,001
ДАД ₂₄ (мм рт.ст.)	80,1 ± 0,9	83,0 ± 0,6	0,0134	85,4 ± 1,6	90,4 ± 0,8	< 0,00001	72,6 ± 0,8	75,9 ± 0,7	0,030
ДАДн (мм рт.ст.)	69,9 ± 1,0	76,2 ± 0,7	< 0,00001	77,9 ± 1,1	84,4 ± 0,9	< 0,00001	64,2 ± 2,1	71,3 ± 0,8	0,001
ВСАД ₂₄ (мм рт.ст.)	14,7 ± 0,9	16,8 ± 0,3	0,0134	12,8 ± 0,3	17,7 ± 0,4	0,0192	14,0 ± 0,8	16,3 ± 0,5	0,012
ВДАД ₂₄ (мм рт.ст.)	11,3 ± 0,3	12,7 ± 0,2	0,0023	12,0 ± 0,3	14,1 ± 0,3	< 0,00001	12,0 ± 0,8	11,6 ± 0,4	0,683

Примечание: здесь и далее p' — показатель достоверности различий между гр. наблюдения и сравнения.

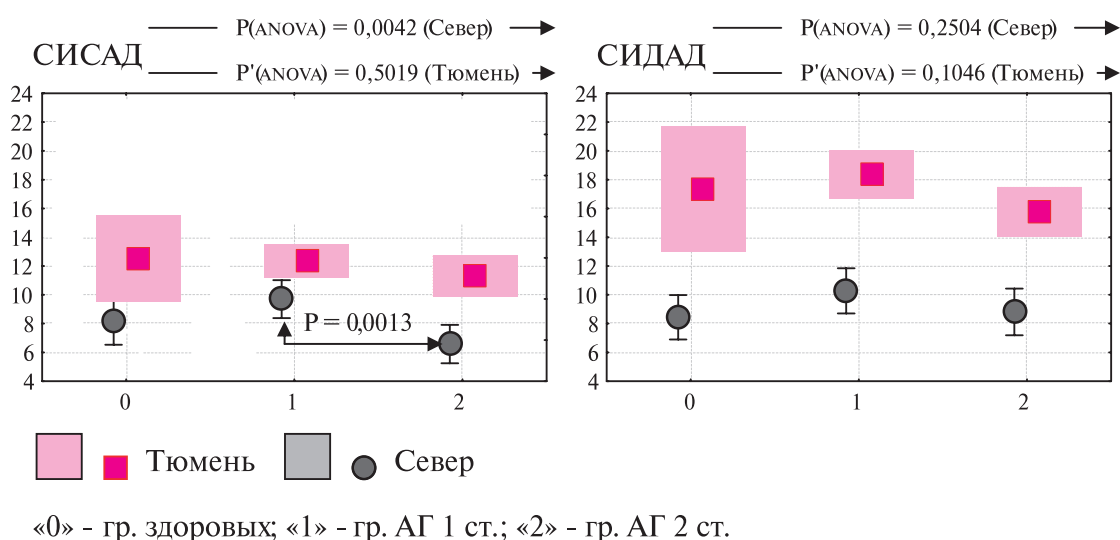


Рис. 1 Сравнительная характеристика значений СИСАД и СИДАД у пациентов северной и тюменской гр. в зависимости от ст. АГ.

цев, хотя и был в пределах популяционной нормы. Достоверные различия Вар САД и ДАД получены у больных АГ 1, 2 ст.: в гр. "Север" они были значимо выше нормы за счет высоких колебаний АД, как в дневные, так и в ночные часы. Причем, в гр. "Север" в отличие от гр. "Тюмень" значения Вар САД и ДАД значимо повышались при увеличении ст. АГ.

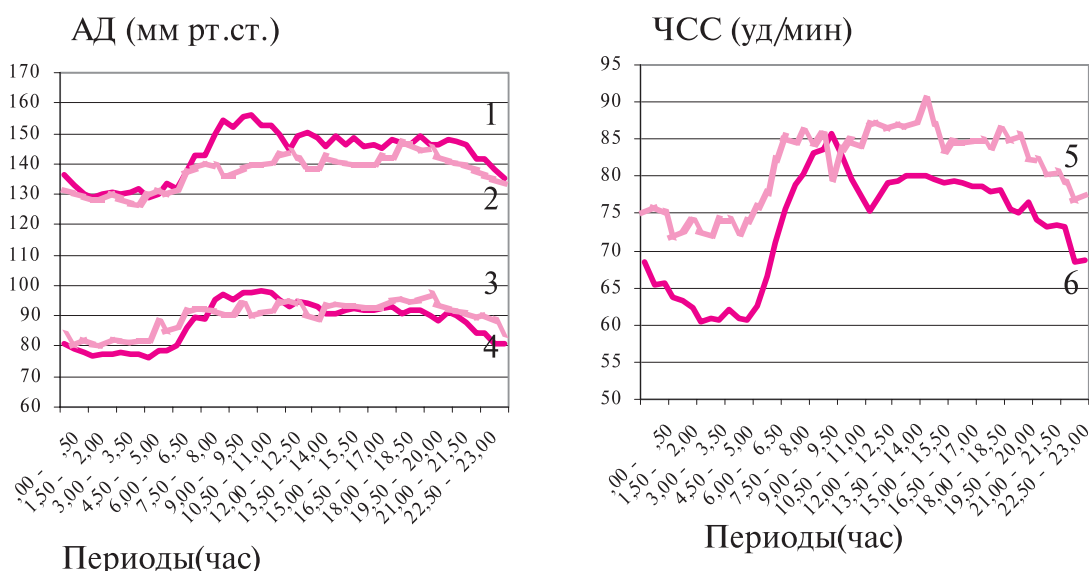
СИ САД и ДАД у северян-вахтовиков независимо от ст. АГ были меньше уровня популяционной нормы и соответствующих показателей у больных с АГ гр. "Тюмень", у которых параметры ночного снижения АД были в пределах нормы (рисунок 1).

Значения СИ САД и ДАД указывали на достоверное преобладание среди северян-вахтовиков, как больных АГ, так и здоровых, лиц с "плоскими" суточными кривыми САД и ДАД ("non-dipper"), выявлено увеличение числа пациентов с типом "night-peaker" по мере увеличения ст. АГ.

Анализ хроноструктуры ритмов АД и ЧСС у лиц с АГ обследованных гр. выявил, что у пациентов с АГ 1,2 ст. гр. "Север" суточные кривые АД и ЧСС характеризовались небольшой амплитудой перепада "день — ночь". Кривые ритмов АД и ЧСС практически не различались по амплитуде колебаний "день — ночь", тогда как кривые ЧСС имели существенные различия (рисунок 2).

У больных гр. "Тюмень" отчетливо определялся момент более синхронного достижения максимальных значений показателей АД и ЧСС, что указывало на фазовую согласованность ритмов.

Суточный ритм САД у пациентов с АГ 1 ст. гр. "Север" в отличие от больных АГ 1 ст. гр. "Тюмень" характеризовался значимо меньшими величинами МЕЗОРа, достоверным уменьшением процентного вклада и амплитуды суточного ритма АД, но высокой Вар (таблица 3).



Примечание: 1 – САД (Тюмень); 2 – САД (Север); 3 – ДАД (Север); 4 – ДАД (Тюмень); 5 – ЧСС (Север); 6 – ЧСС (Тюмень)

Рис. 2 Суточные плексграммы САД, ДАД и ЧСС у больных АГ 2 ст. вахтовиков (Север) и постоянных жителей г. Тюмени (Тюмень).

Таблица 3

Спектральный состав ритма САД, ДАД и ЧСС циркадианного и ультрадианного диапазонов у вахтовиков в сравнении с постоянными жителями г. Тюмени в гр. АГ 1 ст.

Показатель	САД		ДАД		ЧСС	
	Север (n=96)	Тюмень (n=61)	Север (n=96)	Тюмень (n=61)	Север (n=96)	Тюмень (n=61)
МЕЗОР	125,8 ± 0,8	134,0* ± 1,1	83,00* ± 0,6	79,6 ± 0,9	81,2* ± 0,6	73,9 ± 1,1
SD	16,4* ± 0,3	15,5 ± 0,4	12,9 ± 0,2	13,9 ± 0,3	15,1 ± 0,4	15,1 ± 0,5
Акрофаза (градусы)	-234 [-228;-240]	-228 [-220;-236]	-228 [-222;-235]*	-218 [-211;-225]	-213 [-204;-221]	-228 [-220;-236]*
P (попул. Косинор)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
% T24	20,2 ± 1,7	28,8* ± 2,3	17,8 ± 1,6	27,4* ± 2,4	14,2 ± 0,9	35,6* ± 2,2
	T12	9,3 ± 0,9	10,6* ± 1,1	9,2 ± 1,1	6,1 ± 0,6	11,0* ± 1,3
Амплитуда ритма	A24	10,2 ± 0,6	11,6* ± 0,7	7,5 ± 0,5	10,2* ± 0,6	8,2 ± 0,4
	A12	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4	4,9 ± 0,3	5,8 ± 0,4*	4,9 ± 0,3
	T8	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,4*	3,5 ± 0,2	4,6 ± 0,3*	4,3 ± 0,3
	A6	4,5 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,5 ± 0,2	4,2 ± 0,3*	4,6 ± 0,3
	A4,8	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2	3,9 ± 0,2*	4,1 ± 0,3
	A4	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,3
	A3,4	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,4	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,8 ± 0,2
	A3	3,6 ± 0,2	3,3 ± 0,2	2,7 ± 0,1	3,2 ± 0,2*	3,3 ± 0,2
	A2,4	3,5 ± 0,2	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,2
	A2	3,4 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2
	A1,3	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,2	3,0 ± 0,2*
	A1	3,1 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,1 ± 0,2*

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) между Севером и Тюменью, T (N) — период ритма, N — часы; SD — стандартное отклонение (вариабельность) АД; % — процентный вклад ритма; P (индекс популяционного косинор-анализа) — наличие достоверного циркадианного ритма в гр.

Отмечено достоверное уменьшение процентного вклада 12-часового ритма и снижение амплитуд гармоник A24, A8 на фоне значимого увеличения амплитуды окологосударственных колебаний (A1). По положению акрофаз суточного ритма САД северная и тюменская гр. пациентов с АГ 1 ст. между собой значимо не различались, хотя у северян имела место тенденция к смещению акрофазы на более поздние часы.

Околосуточный ритм ДАД у больных АГ 1 ст. гр. “Север” в сравнении с гр. “Тюмень” на фоне значимо большего МЕЗОРа, характеризовался достоверным снижением процентного вклада и амплитуды. В спектре ритма ДАД были значимо снижены амплитуды гармоник A12, A8, A6 и A4,8 на фоне практически одинаковых амплитуд высокочастотных (хаотических) ритмов (таблица 3).

У северных пациентов с АГ 2 ст. выявлена достоверно меньшая величина МЕЗОРа САД ($p < 0,05$), процентного вклада циркадианного ритма ($p < 0,05$), амплитуды 12-часового ритма САД, повышенная Вар САД ($p < 0,05$) а также значимое увеличение амплитуд ультрадианных гармоник (A6-A1), что свидетельствует о проявлении десинхроноза и увеличении хаотических колебаний в спектре ритмов АД (таблица 4).

В изменении спектрального состава ритма ДАД и ЧСС у пациентов с АГ 2 ст. прослеживались общие закономерности: достоверно увеличивался МЕЗОР, при высоких показателях Вар снижалась мощность

ритма ЧСС и ДАД с уменьшением периода, уменьшалась амплитуда и процентный вклад суточного ритма в общую Вар. У северных пациентов с АГ 2 ст. выявлен значимый сдвиг акрофаз САД и ДАД на более поздние часы и значимая рассогласованность фаз между САД и ДАД, а также САД и ЧСС, что свидетельствовало о выраженности внутреннего десинхроноза. В гр. “Тюмень” ритм САД был более синхронен с ритмами ДАД и ЧСС.

На рисунке 3 показано достоверное преобладание ультрадианных гармоник спектра САД у больных АГ 2 ст. гр. “Север”.

Снижение мощности и стабильности ритмов АД и ЧСС было выявлено уже в гр. здоровых северян-вахтовиков в виде значимо большей Вар САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$), сдвига акрофаз ритмов на более поздние часы, достоверного снижения процентного вклада суточных ритмов САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$) на фоне значимого увеличения амплитуд высокочастотного диапазона ритма САД (A3,4-A1) и ДАД (A1,3-A1,0), что характеризует нарушения фазовой стабильности ритмов и проявления десинхроноза.

Анализ показал отсутствие изменений положения акрофаз АД и ЧСС по мере увеличения ст. АГ у пациентов гр. “Север” и достоверное смещение акрофазы САД и недостоверное акрофазы ЧСС на более ранние часы у пациентов гр. “Тюмень” (рисунок 4Г). У северян мощность ритмов АД и ЧСС по мере увеличения ст. АГ и в сравнении с гр. контроля практически не менялась. Отсутствие динамики

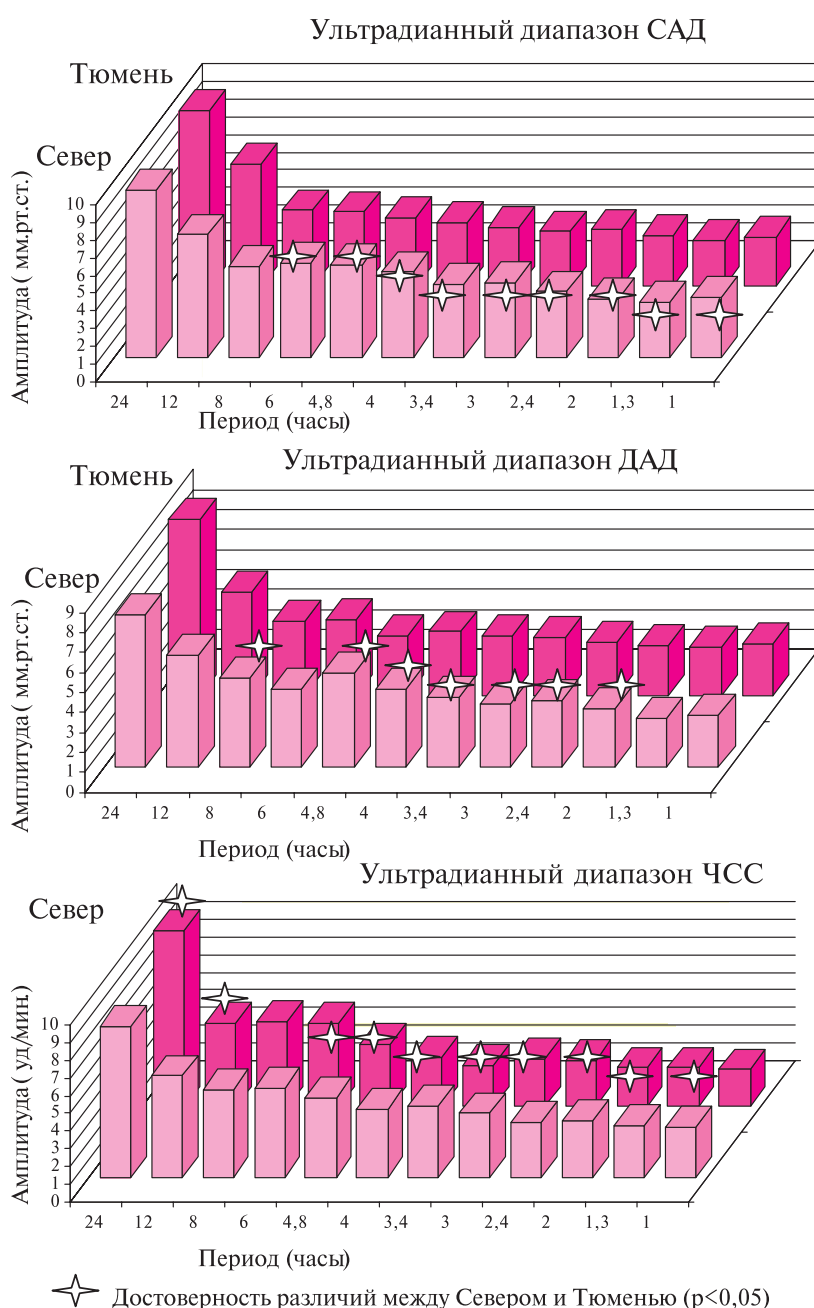


Рис. 3 Амплитудная характеристика ультрадианного диапазона ритмов САД, ДАД и ЧСС у вахтовиков (Север) и жителей г. Тюмени (Тюмень) с АГ 2 ст.

этих показателей наблюдалось и в гр. сравнения (рисунок 4Б). Также по мере увеличения ст. АГ у пациентов гр. сравнения имело место существенное уменьшение амплитуд суточных колебаний ДАД и ЧСС (рисунок 4В), на фоне практически одинаковой динамики МЕЗОРов ритмов АД и ЧСС (рисунок 4А).

Обсуждение

Несмотря на очевидные успехи в изучении механизмов регуляции АД и сосудистого тонуса, успехи в фармакологическом контроле АД и антигипертензивной терапии (АГТ), причины эссенциальной АГ остаются далекими от полного понима-

ния. Поэтому вопросы новых направлений диагностики, лечения и профилактики АГ ставят на первый план возрастающую роль мониторинга АД и изучение ультраструктуры его ритма. Появление СМАД определило новый этап в развитии хронокардиологии [10,16,24,29].

Накопленные в настоящее время экспериментальные и клинические данные не вызывают сомнения в том, что изменения ритмов внешней среды являются факторами, обуславливающими устойчивые морфологические и физиологические изменения в организме. Комплексная временная организация системы описывается понятием “хроном”, включающим в себя широкий спектр биоритмов,

Спектральный состав ритма САД, ДАД, ЧСС циркадианного, ультрадианного диапазонов у больных АГ 2 степени обследованных групп

Показатель	САД		ДАД		ЧСС	
	Север (n=79)	Тюмень (n=61)	Север (n=79)	Тюмень (n=61)	Север (n=79)	Тюмень (n=61)
МЕЗОР	138,2 ± 1,1	142,7* ± 1,4	90,4* ± 0,8	87,9 ± 0,9	81,9* ± 0,7	73,7 ± 1,2
SD	16,8* ± 0,3	14,9 ± 0,5	14,1* ± 0,3	12,4 ± 0,4	15,4* ± 0,5	12,4 ± 0,6
Акрофаза (градусы)	-234* [-221;-246]	-206 [-197;-213]	-226* [-215;-237]	-216 [-206;-225]	-215 [-206;-225]	-219 [-212;-227]
P (попул. Косинор)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Амплитуда	T24	17,7 ± 1,8	23,0* ± 2,0	16,5 ± 1,7	26,5* ± 2,4	14,7 ± 1,1
	T12	9,8 ± 0,9	12,1 ± 1,5*	9,6 ± 1,0	10,7 ± 1,2	7,5 ± 0,8
	A24	9,4 ± 0,6	9,9 ± 0,6	7,6 ± 0,5	8,8 ± 0,6	8,5 ± 0,5
	A12	6,9 ± 0,5	6,9 ± 0,6	5,6 ± 0,4	5,2 ± 0,4	5,7 ± 0,5
	A8	5,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,3*	3,7 ± 0,3	4,9 ± 0,4
	A6	5,3 ± 0,4*	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	5,0 ± 0,4
	T4,8	5,2 ± 0,4*	3,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3*	3,0 ± 0,2	4,5 ± 0,3*
	A4	4,8 ± 0,3*	3,6 ± 0,3	3,9 ± 0,3*	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,3*
	A3,4	4,1 ± 0,2*	3,3 ± 0,3	3,5 ± 0,2*	3,0 ± 0,2	4,0 ± 0,3*
	A3	4,2 ± 0,3*	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,6 ± 0,2*
	A2,4	3,7 ± 0,2*	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	2,7 ± 0,2	3,1 ± 0,3*
	A2	3,3 ± 0,2*	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2*	2,5 ± 0,2	3,2 ± 0,2*
	A1,3	3,1 ± 0,2*	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,9 ± 0,2*
	A1	3,4 ± 0,3*	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2*

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$) между Севером и Тюменью, T (N) — период ритма, N — часы; SD — стандартное отклонение (вариабельность) АД; % — процентный вклад ритма; P (индекс популяционного косинор-анализа) — наличие достоверного циркадианного ритма в гр.

тренды, связанные с возрастом, течением заболевания и хаотический компонент, зависящий от влияния различных эндо- и экзогенных факторов [24,28].

В условиях специфически меняющегося ритма фотопериодичности (полярный день — полярная ночь), повторяющейся смены часовых поясов, обусловленной вахтовым методом работы, суточный ритм АД у северных пациентов с АГ и здоровых лиц характеризовался признаками десинхроноза и гиперсимпатикотонии, на что указывали: “плоский” тип кривой АД, гемодинамическая нагрузка в ночные часы, увеличение числа лиц с типом суточного профиля (СП) АД “night-peaker”, высокие значения параметров ДАД и снижение величин САД, выраженная суточная Вар АД, повышение среднесуточных значений ЧСС, достоверные различия между офисным и среднесуточным АД по данным СМАД, высокий процент лиц с признаками “гипертонии белого халата” или стресс-индуцированным подъемом АД.

Рядом авторов показано, что изменения хроноструктуры АД и ЧСС могут предшествовать любым другим функциональным нарушениям. Повышение амплитуды циркадианного ритма, гиперамплитудензия [23,24] или смещение акрофазы [25,33] могут выявляться при неизменном состоянии МЕЗОРа и сигнализировать о повышении риска развития инфаркта миокарда и геморрагического инсульта.

Нарушение хроноструктуры ритма АД в гр. “Север” с АГ и здоровых лиц характеризовалось про-

грессирующим снижением мощности и стабильности ритмов АД и ЧСС в виде уменьшения процентного вклада и амплитуды циркадианного ритма.

Уменьшение процентного вклада циркадианного ритма в общую Вар показателя свидетельствует также о нарастании шумовых, фоновых колебаний в спектре АД, что является показателем его неустойчивости и влияет на другие характеристики: амплитуду, акрофазу [9,10]. Амплитуда ритма имеет важное биологическое значение, поскольку служит показателем мощности ритма: установлено, что высокая амплитуда показателя обеспечивает лабильность ритма во времени, чем больше амплитуда, тем труднее индуцировать сдвиг акрофаз [3,31].

Снижение мощности и стабильности ритмов АД и ЧСС в гр. северных пациентов с АГ 1, 2 ст. и здоровых лиц наблюдалось на фоне повышения ультрадианного (хаотического) компонента ритма. Известно, что ультрадианная ритмичность усиливается при нарушении связи с периферическими звеньями ритмической структуры, а также при повышении активности и напряжения нейрогуморальной регуляторной системы [30,34].

Известно, что активация нейрогормонов играет одну из ключевых ролей в становлении и прогрессировании АГ. При АГ равновесие смещено в сторону прессорных нейрогормонов [34].

Генетическая детерминированность суточного ритма не вызывает сомнения, т. к. он способен

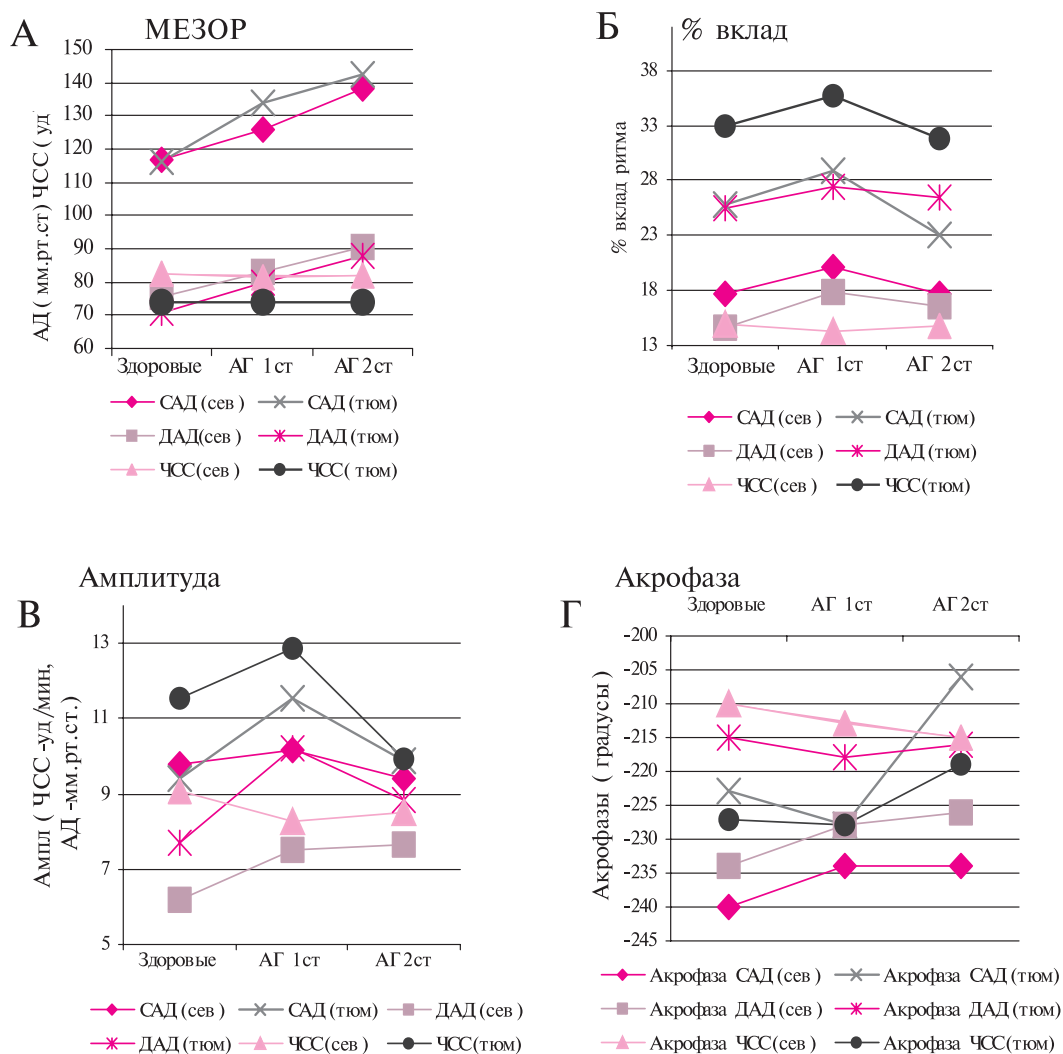


Рис. 4 Динамика основных показателей циркадианных ритмов АД и ЧСС в зависимости от ст. АГ в гр. наблюдения и сравнения.

проявлять свою активность в отсутствие внешнего сигнализатора — закономерной фазности периодов света и темноты. Роль геофизического ритма сводится к синхронизации эндогенного ритма [3].

Механизмы нейрогуморальной регуляции АД и ЧСС, в свою очередь, претерпевают циркадианно-зависимые изменения и играют роль как в формировании эндогенного компонента, ритма двигательной активности и сна, так и реактивного (экзогенного), более подверженного влияниям окружающей среды и случайных факторов [29].

Многообразие нервных и гуморальных влияний формирует многоуровневые системы такие как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, причем в каждом звене такой системы, как правило, обнаруживается около-суточная ритмичность [30,34]. При этом симпатическая нервная система играет активную роль в регуляции АД. Отмечен высокий уровень внутренней синхронизации между циркадианными биоритмами нескольких уровней действия симпатoadреналовой системы концентрацией катехоламинов в плазме

и моче, плотностью β -адренорецепторов как у здоровых лиц, так и у больных АГ [35]. Можно предположить, что условия заполярной вахты и воздействия внешних стимулов вызывают дисрегуляцию циркадианного ритма синтеза и высвобождения нейромедиаторов, лежащих в основе модуляции суточного ритма АД.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что десинхроноз, как проявление нейрогуморальной дисрегуляции, может играть ключевую роль в формировании АГ при адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера. Проведенное исследование диктует необходимость внедрения метода хронобиологического подхода к лечению АГ на Крайнем Севере с коррекцией циркадианного ритма нейрогормонов. Хронотерапия “северной” АГ современными лекарственными препаратами должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей хроноструктуры АД, режима дозирования назначаемых препаратов.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г. Патология человека на Севере. Москва "Медицина" 1985; 415 с.
2. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Алпатов А.М. Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды. Москва: Изд-во УДН 1985; 138-84.
3. Агаджанян Н.А., Губин Г.Д., Губин Д.Г., Радыш И.В. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания. Тюмень. Изд-во Тюменского государственного университета 1998; 168 с.
4. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиол наук 2004; 35 (2): 57-72.
5. Багдасарян Р.А. Механизмы формирования циркадианной ритмичности деятельности почки и водно-солевого обмена. Пробл хронобиол 1990; 1(1): 50-81.
6. Агаджанян Н.А., Хрущев В.Л. Динамика некоторых физиологических показателей человека при вахтовом экспедиционном методе труда в Заполярье. Бюлл СО АМН СССР 1984; 2: 79-83.
7. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск 2000; 282 с.
8. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления. (Рекомендации для врачей). Кардиология 1997; 6: 83-4.
9. Губин Д.Г., Губин Г.Д. Хроном сердечно-сосудистой системы на различных этапах онтогенеза человека. Тюмень 2000; 196 с.
10. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. Вест аритмол 2000; 16: 84-94.
11. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность — единство патогенеза и принципов лечения. РКЖ 2005; 6: 56-7.
12. Данишевский Г.М. Патология человека и профилактика заболеваний на Севере. Москва 1968; 412 с.
13. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск 1980; 192 с.
14. Казначеев В.П. Фундаментальные закономерности динамики населения северных районов Сибири: проблемы и перспективы. Медицинские и экологические проблемы Северных районов Сибири. Томск-Стрежевой 1998; 12-5.
15. Кривошеков С.Г., Балиоз Н.В., Мозолевская Н.В. Психофизиологические механизмы адаптации и здоровье населения Сибири. Материалы итоговой научной конференции 1-2 октября 2003 г. Выпуск 2. Красноярск 2003; 440 с.
16. Мазур Е.С. Гнедов Д.А. Богданова Е.К. Использование суточного мониторирования артериального давления для оценки тяжести артериальной гипертензии. Кардиология 1999; 5: 24-7.
17. Матюхин В.А., Осипович В.В., Жвавый А.Ф. и др. Программа "Вахта" — итоги и перспективы развития медико-биологических исследований вахтовых форм труда. Бюлл СО АМН СССР 1982; 1: 3-10.
18. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 3: 4-8.
19. Попов А.И., Токарев С.А., Демиденко В.Ю. Распространенность некоторых факторов риска у лиц с артериальной гипертензией на Крайнем Севере. Сборник резюме докладов итоговой научной конференции "Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири". Красноярск 1- 2 октября 2003; 440 с.
20. Хапаев Б.А., Екшатян И.М., Лобжанидзе А.Н., Герюгова З.А. Различные варианты повышения артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Сборник резюме докладов конгресса кардиологов стран СНГ. Санкт-Петербург 2003; 300 с.
21. Хрущев В.Л. Здоровье человека на Севере. Медицинская энциклопедия северянина. Новый Уренгой 1994; 508 с.
22. Шестерикова Н.В., Буганов А.А., Уманская Е.Л. Dynamic changes in arterial hypertension prevalence and their relation to the main risk factors among able-bodied newcomers in Iamal-Nenetskiy autonomous region. Med Tr Prom Ekol 2003; 4: 1-7.
23. Caradente F, Ahlgren A, Halberg F. Mesor-hypertension: hints by chronobiologists Chronobiologia 1984; 11: 189-203.
24. Cornelissen G, Halberg F. Impeachment of Casual Blood Pressure Measurements and the fixed limits for Their Interpretation and Chronobiologic Recommendations. Ann N Y Acad Sci 1996; 783: 24-46.
25. Cugini P, De Rosa R, Coda S, et al. Identification of "presumptive risk" of hypertension crises with fractal interpolation of the 24-hour arterial pressure. III: study of normotensive subjects. Clin Ter 2001; 152(4): 225-9.
26. Fujimaki S, Ishii H, Mukaiyama S, et al. Chronobiological evolutions of heart rate characteristic as a possible predictor of biological aging chronobiology: Its role in Clinical Medicine. General Biology and Agriculture. Part A: Wiley — Liss 1990; 3: 773-90.
27. Halberg F. Chronome: introduction to workshop. Workshop on computer methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. Tokyo 1992; 1: 1.
28. Halberg F, Scheving LE, Lucas E, et al. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. Chronobiologia 1984; 11: 217-47.
29. Harshfield GA, Pickering TG, Kleinert HD, et al. Situational variation of blood pressure in ambulatory hypertensive patients. Psychosom Med 1982; 44: 237-45.
30. Kool MJ, Wijnen JA, Derckx FH, et al. Diurnal variation in protein in relation to other humoral factors and hemodynamics. Am J Hypertens 1994; 7: 723-30.
31. Kreze A, Lacko A, Moravcik M, et al. Circadian blood pressure (BP) and cortisol variation in treated and untreated patients with Cushing's syndrome 4 Convegno Nazionale, Societa Italiana Di Chronobiologica. Gubbio 1996; 2: 2-27.
32. Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. Hypertension 2002; 1: 744-9.
33. Otsuka K, Cornelissen G, Gubin D, et al. Changes with age and health status of fractal scaling in heart rate (HR) variability. In: 4 Convegno nazionale Societa italiana di chronobiologica. Gubbio 1996; 4: 22-3.
34. Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R. Endocrine mechanisms of blood pressure rhythm. Ann N Y Acad Sci 1996; 783: 113-31.
35. Stehle JH, Foulkes NS, Molina CA, et al. Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. Nature 1993; 365: 314-20.

Поступила 16/04-2009