

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

Л.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: desynchronization as a risk factor in Far North shift workers

L.I. Gapon\*, N.P. Shurkevich, A.S. Vetoshkin, D.G. Gubin, N.V. Belozerova

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 десинхронизации 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 десинхронизации 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 десинхронизации.

**Заключение.** Десинхронизация, 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 desynchronization 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 desynchronization 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 desynchronization.

---

©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 предрасполагают 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 корригирующее 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/м<sup>2</sup>.

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 “Топорорт 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
n (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<sub>24</sub>), 12-часового ритма (A<sub>12</sub>) 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 <sub>24</sub> (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 <sub>24</sub> (%)	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 <sub>24</sub> (%)	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
ИВСАДд (%)	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 <sub>24</sub> (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 <sub>24</sub> (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 <sub>24</sub> (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.

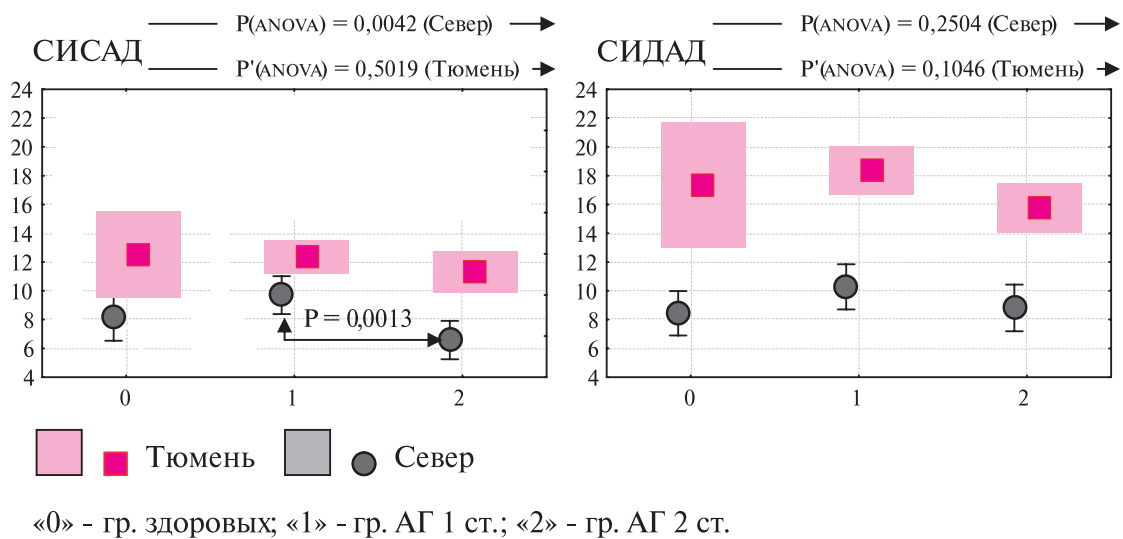


Рис. 1 Сравнительная характеристика значений СИСАД и СИДАД у пациентов северной и тюменской гр. в зависимости от ст. АГ.

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.

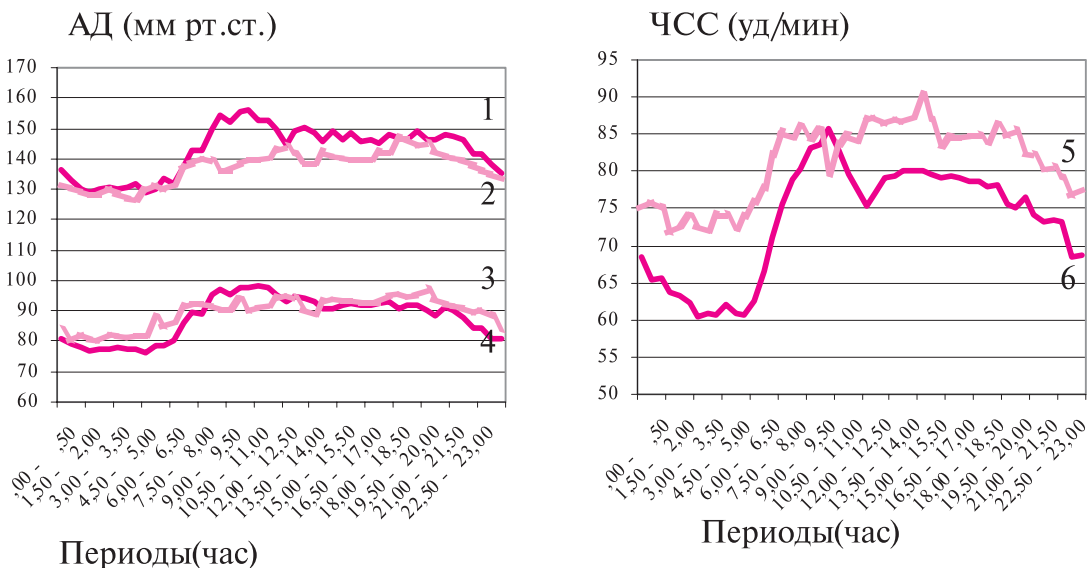
СИ САД и ДАД у северян-вахтовиков независимо от ст. АГ были меньше уровня популяционной нормы и соответствующих показателей у больных с АГ гр. “Тюмень”, у которых параметры ночного снижения АД были в пределах нормы (рисунок 1).

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 САД и ДАД у пациентов АГ 2 ст. обеих гр. 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).

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	10,8 ± 1,2	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	12,9* ± 0,7
A12	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4	4,9 ± 0,3	5,8 ± 0,4*	4,9 ± 0,3	6,3 ± 0,5*
T8	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,4*	3,5 ± 0,2	4,6 ± 0,3*	4,3 ± 0,3	5,4 ± 0,4*
A6	4,5 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,5 ± 0,2	4,2 ± 0,3*	4,6 ± 0,3	5,2 ± 0,3*
A4,8	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2	3,9 ± 0,2*	4,1 ± 0,3	4,9 ± 0,3*
A4	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,3	4,2 ± 0,3
A3,4	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,4	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,3
A3	3,6 ± 0,2	3,3 ± 0,2	2,7 ± 0,1	3,2 ± 0,2*	3,3 ± 0,2	3,6 ± 0,3
A2,4	3,5 ± 0,2	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,2
A2	3,4 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,8 ± 0,2
A1,3	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,2	3,0 ± 0,2*	2,4 ± 0,2
A1	3,1 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,1 ± 0,2*	2,3 ± 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 околочасовых 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

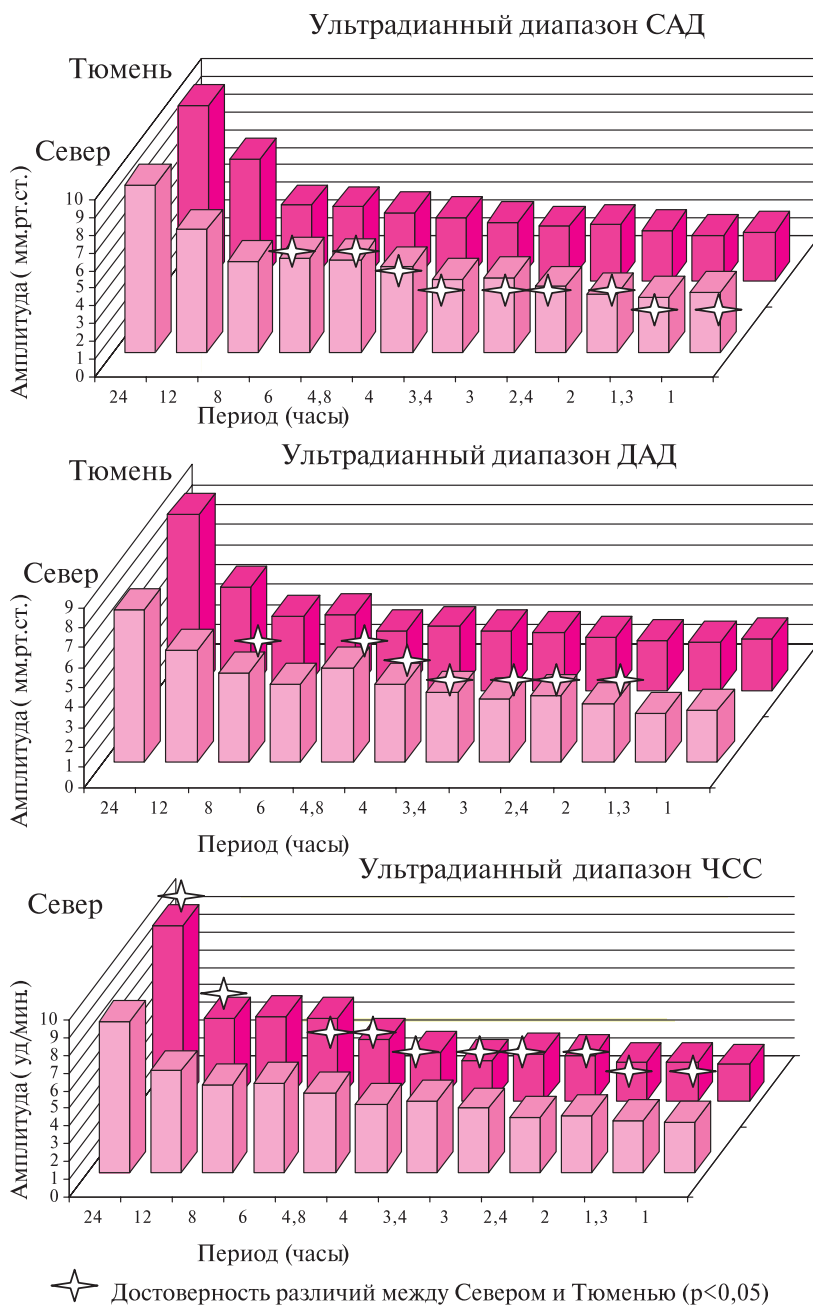


Рис. 3 Амплитудная характеристика ультрадианного диапазона ритмов САД, ДАД и ЧСС у вахтовиков (Север) и жителей г. Тюмени (Тюмень) с АГ 2 ст.

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	31,7* ± 2,2
	T12	9,8 ± 0,9	12,1 ± 1,5*	9,6 ± 1,0	10,7 ± 1,2	7,5 ± 0,8	9,2 ± 1,2
	A24	9,4 ± 0,6	9,9 ± 0,6	7,6 ± 0,5	8,8 ± 0,6	8,5 ± 0,5	9,9 ± 0,6*
	A12	6,9 ± 0,5	6,9 ± 0,6	5,6 ± 0,4	5,2 ± 0,4	5,7 ± 0,5	4,7 ± 0,4
	A8	5,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,3*	3,7 ± 0,3	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4
	A6	5,3 ± 0,4*	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	5,0 ± 0,4	4,7 ± 0,4
	T4,8	5,2 ± 0,4*	3,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3*	3,0 ± 0,2	4,5 ± 0,3*	3,5 ± 0,3
	A4	4,8 ± 0,3*	3,6 ± 0,3	3,9 ± 0,3*	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,3*	2,8 ± 0,2
	A3,4	4,1 ± 0,2*	3,3 ± 0,3	3,5 ± 0,2*	3,0 ± 0,2	4,0 ± 0,3*	2,3 ± 0,3
	A3	4,2 ± 0,3*	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,6 ± 0,2*	2,7 ± 0,2
	A2,4	3,7 ± 0,2*	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	2,7 ± 0,2	3,1 ± 0,3*	2,6 ± 0,3
	A2	3,3 ± 0,2*	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2*	2,5 ± 0,2	3,2 ± 0,2*	2,2 ± 0,2
	A1,3	3,1 ± 0,2*	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,9 ± 0,2*	2,2 ± 0,2
A1	3,4 ± 0,3*	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2*	2,1 ± 0,3	

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, гиперамплитудтензия [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

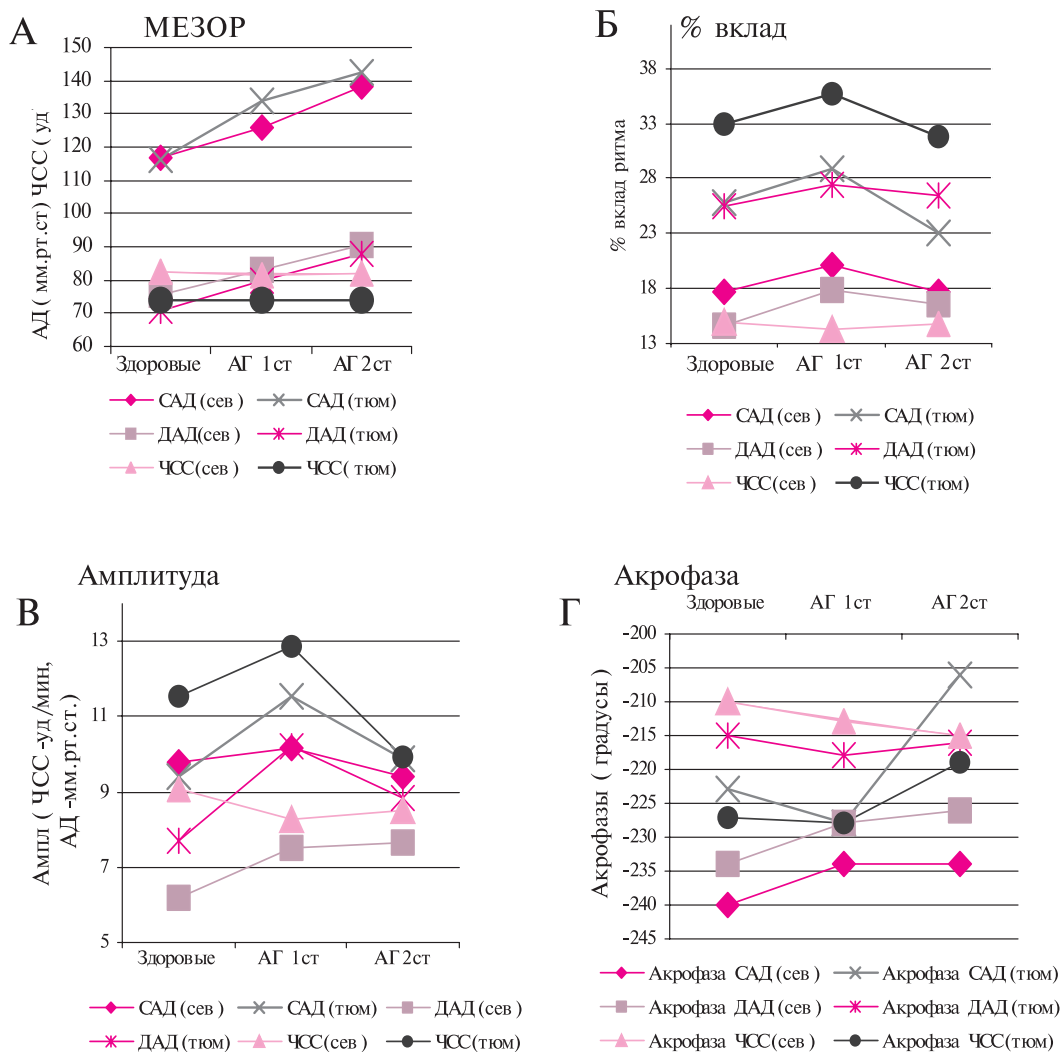


Рис. 4. Динамика основных показателей циркадианных ритмов АД и ЧСС в зависимости от ст. АГ в гр. наблюдения и сравнения.

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 Yamalo-Nenetskiy autonomous region. Med Tr Prom Ekol 2003; 4: 1-7.
23. Caradente F, Ahlgren A, Halberg F. Meso-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