ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-036.22

Прогностическая значимость нарушений хронотипа суточного ритма артериального давления у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере

Н. П. Шуркевич[1], А. С. Ветошкин[2], Л. И. Гапон[1], С. М. Дьячков[1], Д. Г. Губин[3]

[1] Филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Тюменский кардиологический научный центр», Тюмень, Россия
[2] Филиал «Медико-санитарная часть» общества с ограниченной ответственностью «Газпром добыча Ямбург», Ямбург, Россия
[3] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

Контактная информация:
Шуркевич Нина Петровна, Филиал ФГБНУ ТНИМЦ РАН Тюменский кардиологический научный центр, ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия, 625026.
Тел.: +7(3452)20–42–37.
Факс: +7(3452)20–53–49.
E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию 03.08.16 и принята к печати 11.12.16.

Резюме

Цель исследования — в течение проспективного (годового) наблюдения изучить хронофизиологические особенности ритмов артериального давления (АД) у нормотензивных лиц и определить их прогностическую значимость в развитии артериальной гипертензии (АГ) в условиях вахты на Крайнем Севере. **Материалы и методы.** В течение проспективного годового наблюдения в условиях вахтового режима труда в Заполярье обследованы 173 мужчины с нормальным АД и с отрицательным анамнезом по АГ, средний возраст 40,2 ± 4,1 года; северный стаж 16,5 ± 6,8 года; стаж работы вахтой — 11,2 ± 3,8 года; офисное систолическое/диастолическое АД 123,4 ± 7,5 / 80,5 ± 5,5 мм рт. ст. Всем пациентам 1 раз в 3 месяца выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) и индивидуальный косинор-анализ данных с определением хронотипов (ХТП) суточных ритмов АД. **Результаты.** Результаты проспективного годичного изучения хронобиологических параметров выявили высокую распространенность атипичных ХТП суточных ритмов АД у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере. Прогностическое значение нарушений суточного ритма АД заключается в высокой частоте трансформации атипичных нормотензивных ХТП в гипертензивные. В условиях заполярной вахты хронобиологический подход в сравнении со стандартным анализом СМАД показал более высокие диагностические чувствительность, специфичность и эффективность выявления АГ у нормотензивных лиц по результату проспективного (годичного) наблюдения. **Выводы.** Метод логистической регрессии выявил прогностическую значимость нормотензивных атипичных ХТП АД в развитии АГ в сравнении с основными факторами риска: курение, низкая физическая активность, избыточная масса тела, дислипидемия, возраст, длительность северного и вахтового стажа, режим и тип вахты. С помощью мультивариантного анализа получена модель, по-

зволяющая определить диагностический показатель, прогнозирующий риск развития АГ в течение года у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере.

Ключевые слова: десинхроноз, суточный ритм, нарушения вариабельности, артериальное давление, гипертензия, прогностическая значимость, Крайний Север

Для цитирования: Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Дьячков С.М., Губин Д.Г. Прогностическая значимость нарушений хронотипа суточного ритма артериального давления у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):36–46. ***doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46.***

Prognostic value of blood pressure circadian rhythm disturbances in normotensive shift workers of the Arctic polar region

N.P. Shurkevich[1], A.S. Vetoshkin[2], L.I. Gapon[1], S.M. Dyachkov[1], D.G. Gubin[3]

[1] Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia
[2] Medical Unit "Gazprom dobycha Yamburg" LLC, Yamburg, Russia
[3] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author:
Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite street, Tyumen, 625026 Russia.
Phone: +7(3452)20–42–37.
Fax: +7(3452)20–53–49.
E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Received 3 August 2016;
accepted 11 December 2016.

Abstract

Objective. To study chronophysiological alterations in blood pressure (BP) rhythms in normotensive patients and define their prognostic value in development of arterial hypertension (HTN) in shift workers at the Arctic Polar region in a prospective (one-year) observation. **Design and methods.** We examined 173 men with normal BP and without HTN (mean age: 40,2 ± 4,1 years; mean northern shift-work experience: 16,5 ± 6,8 years; mean length of service: 11,2 ± 3,8 years and mean office systolic/diastolic BP 123,4 ± 7,5 / 80,5 ± 5,5 mmHg) within one-year prospective study during shift work in the Arctic region (monthly roundabouts to Arctic region and back to home cities). All patients underwent ambulatory BP monitoring (ABPM) with consequent chronobiologic data analyses once every 3 months. **Results.** One-year prospective study of chronobiological parameters showed a high prevalence of distinct atypical types of BP diurnal rhythms/variability disorders in normotensive persons staying in the Far North. Moreover, preexisting BP variability/rhythm disorders have high prognostic value and are associated with high risk of HTN development within one year. Also, atypical normotensive BP variants were characterized by more evident structural cardiovascular changes. Moreover, chronobiological approach showed higher diagnostic sensitivity, specificity and efficiency in comparison with conventional analysis of ABPM. **Conclusions.** Logistic regression showed prognostic significance of normotensive atypical rhythm/variability disorders compared to the conventional risk factors (smoking, low physical activity, body mass index, dyslipidemia, age, duration of stay in the North and camp experience, the mode and type of shift schedule). By multivariate analysis we developed a model for the risk prediction of HTN development during the year in normotensive people working as shift-workers in the Far North.

Key words: desynchronosis, circadian rhythm, hypertension prediction, blood pressure, variability disorder, the Far North

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Dyachkov SM, Gubin DG. Prognostic value of blood pressure circadian rhythm disturbances in normotensive shift workers of the Arctic polar region. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1): 36–46. ***doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46***

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важной проблемой здоровья среди лиц, работающих вахтовым методом [1], так как является типичной болезнью адаптации [2]. Наследственно обусловленные возможности механизмов адаптации почти у 70% пришлого населения Севера не могут обеспечить длительное сохранение здоровья в экстремальных условиях высоких широт, что ведет к «омоложению» хронических заболеваний, преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни [3]. В сложной системе патогенеза АГ трудно выделить ключевое звено. Традиционной медицине свойственна недооценка значимости биоритмов, анализа физиологических констант или пределов их колебаний с учетом временной зависимости [4]. Циркадианные ритмы обладают высокой чувствительностью к различным видам внешних воздействий (стресс, переезд в другую климатическую зону, смена часовых поясов и т. д.), а также зависят от влияния внутренних факторов: состояния тонуса вегетативной нервной системы, взаимодействия вазоактивных гормонов, их нарушения могут служить первыми симптомами начинающихся отклонений в жизнедеятельности организма [5–8].

Научный и практический интерес представляет изучение механизмов хронобиологических нарушений (десинхронозов) и их роли в развитии АГ, а также способов хронокоррекции с целью предотвращения развития заболевания. Хронобиологический подход позволяет выделение суточных ритмов артериального давления (АД), которые невозможно определить при стандартном анализе суточного мониторирования АД (СМАД) [9]. Главная задача хронобиологического анализа процессов, происходящих в организме, состоит в получении однозначных доказательств существования ритма, а именно: является ли этот процесс только шумом или ритмическим сигналом, а также оценка его физиологического значения.

Цель исследования — в течение проспективного (годового) наблюдения изучить хронофизиологические особенности ритмов АД у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере и определить их прогностическую значимость в развитии АГ.

Материалы и методы

В данном исследовании в группу наблюдения вошли 188 мужчин с нормальным АД и с отрицательным анамнезом по АГ («здоровые»). Из них: 173 человека, работающих вахтовым методом в условиях Ямбурга, и 15 человек — жителей Тюмени. Исследование соответствовало этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией, с правилами клинической практики в Российской Федерации (2003) и проводилось при подписании информированного согласия на участие всех обследованных лиц. Северная группа была обследована непосредственно в условиях Крайнего Севера на базе филиала «МСЧ» ООО «Газпром добыча Ямбург». Тюменская группа — в отделении артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» «Тюменский кардиологический научный центр». Северная группа наблюдалась в течение 12 месяцев с кратностью контроля лечения 1 раз в 3 месяца. В комплекс первичных исследований включались: общий анализ крови и мочи, исследование плазмы крови на содержание общего холестерина и его фракций: холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов низкой плотности, креатинина, глюкозы; электрокардиограмма, эхокардиография (ЭХОКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА) с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и допплерографией кровотока в интракраниальных артериях, тредмилэргометрия (ТМЭМ). СМАД всем пациентам было выполнено первично, в северной группе — в последующие 12 месяцев наблюдения, начиная с 1-го визита и далее 1 раз в 3 месяца, СМАД проводили через неделю после начала вахты. ЭХОКГ, УЗИ БЦА, ТМЭМ выполнялись во время первичного и заключительного обследований. СМАД проводилось всем обследованным по стандартной схеме (в соответствии с рекомендациями NBREP США, 1990) с использованием осциллометрического метода, на оборудовании Tonoport IV фирмы Hellige (США) и BPLAB фирмы ООО «Петр Телегин» (Российская Федерация). Мониторы соответствовали международным стандартам и протоколам AAMI/ANSI (США) и BHS (Великобритания). В тюменской и северной группах

был проведен контроль сопоставимости результатов. Согласно протоколу (Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure, 1993) рассчитывались стандартные показатели СМАД. В хронобиологическом анализе временных рядов широко использовался косинор-анализ. В работе использована адаптированная для решения этой задачи программа, созданная в Университете Миннесоты [10]. Анализ включал в себя: косинор-анализ [11] методом наименьших квадратов, линейно по частоте от 1 цикла в 24 часа (ожидаемый циркадианный ритм) и далее ряд основных последовательных гармоник ультрадианной области спектра хронома. Фиксированные компоненты вышеуказанного спектра были проанализированы по величине амплитуд и 95-процентной достоверности фиксированных ультрадианных гармоник с периодами (Т), равными: Т = 24,0 часа; Т = 12,0 часа; Т = 8,0 часа; Т = 6,0 часа; Т = 4,8 часа; Т = 4,0 часа; Т = 3,4 часа; а ведущие гармоники циркадианная (Т = 24 часа) и циркасемидианная (Т = 12 часов) — по величине процентного вклада в общую вариабельность показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки хроноструктуры АД и ЧСС использовали следующие показатели: «Период ритма» — продолжительность колебательного цикла волнообразно изменяющегося процесса; «Акрофаза» — момент времени максимального значения показателя в периоде; «Батифаза» — момент времени минимального значения показателя в периоде; «МЕЗОР» (“Midline Estimating Statistic of Rhythm”) — статистическая срединная ритма; «Амплитуда» — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от МЕЗОРа; «Фаза ритма» — характеризует состояние колебательного процесса в момент времени, когда регистрируется конкретная величина сигнала. Ниже приведена краткая характеристика хронотипов (ХТП) суточных ритмов АД согласно классификации Cugini P. и соавторов (1992) [12].

МЕЗОР нормотензивные ХТП АД:

1. ХТП *«истинная нормотония»* (“*True normotension*”*):* все значения АД укладываются в границах коридора (косинородезма). Фазовая характеристика, значения МЕЗОРа и амплитуды ритма в норме.

2. ХТП *«аллонормотония»* (“*Reverse-normotension*” *или* “*Allo-normotension*”*):* значения МЕЗОРа и амплитуды ритма укладываются в границах коридора косинородезма, но имеет место смещение (реверс) фазы.

3. ХТП *«изонормотония»* (“*Aperiodic-normotension*” *или* “*Iso-normotension*”*):* значения МЕЗОРа укладываются в границах коридора косинородезма, но имеет место низкая амплитуда ритма, акрофаза (батифаза) не определяются.

ЭхоКГ и ультразвуковое сканирование БЦА выполнены цифровыми ультразвуковыми сканерами фирм Cypress Ultrasound System, Siemens, США и MyLab30 фирмы ESAOTE S.p.A., Италия (в поселке Ямбург), General Electric Vivid 7 Dimension, США (в Тюмени). УЗИ в Тюмени и в поселке Ямбург проведены одним исследователем (А.С. Ветошкин). Локация сердца и регистрация параметров проводились в стандартных режимах и позициях в трех последовательных сердечных циклах с последующим усреднением данных. Определение величин объемных и линейных характеристик стенок и полостей, параметров систолической функции левого желудочка (ЛЖ) проведено с помощью встроенного компьютерного обеспечения УЗИ аппаратов. Степень гипертрофии ЛЖ оценивалась на основании расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по методике Penn Convention и индексированной к площади поверхности тела (индекса ММЛЖ). При ультразвуковом сканировании БЦА и интракраниальных артерий анализировались: толщина КИМ; состояние сосудистой стенки, наличие атеросклеротических бляшек. Измерения выполнялись в режиме offline. Толщина КИМ определялась на расстоянии 2 см от бифуркации общей сонной артерии на задней стенке (норма — менее 0,8 мм, верхняя граница нормы — 0,9 мм, утолщение — более 0,9 мм). За атеросклеротическую бляшку принималось локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного КИМ, выступающего в просвет сосуда, и отличающееся по своей структуре от неизмененной стенки артерии, и (или) утолщение КИМ более 1,3 мм [13].

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, который у нормотензивных лиц составил: у северян 40,2 ± 4,1 и 38,5 ± 8,5 года у тюменцев (p = 0,445). Все обследованные не различались по профессиональному составу, продолжительности рабочего дня (продолжительность рабочего дня в обеих группах была одинаковой в соответствии с действующим Трудовым кодексом с обязательным отсутствием ночных смен). Длительность проживания на Севере обследованных лиц составила 16,5 ± 6,8 года. Средний стаж работы вахтой варьировал от 4,7 до 15,7 года (в среднем 11,2 ± 3,8 года). Преимущественным режимом вахтования в северной группе был «месяц работы — месяц отдыха», составивший 94,2%. Межрегиональный тип вахтования без пересечения часового пояса практиковали 42,9% обследованных; межрегиональный тип вахты с пересечением одного и более

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНЫХ РИТМОВ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ ЛИЦ СЕВЕРНОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ГРУПП

Показатель	Группа		P
	Север	Тюмень	
N (чел.)	173	15	
ПВ (САД, %)	17,1 ± 14,4	21,1±14,4	0,0257
Амплитуда (САД, мм рт. ст.)	8,8 ± 4,7	9,8 ± 4,2	0,0376
Акрофаза (САД, градусы)	–220 ± 81,5	–339,4 ± 66,6	0,0053
ПВ (ДАД, %)	16,7 ± 11,4	19,9 ± 14,1	0,0138
Амплитуда (ДАД, мм рт. ст.)	7,0 ± 3,7	8,2 ± 3,4	0,0017
Акрофаза (ДАД, градусы)	–222,8 ± 83,5	–332,4 ± 68,1	0,0034

Примечание: ПВ (САД, %) — процентный вклад 24-часового ритма в общую вариабельность показателей систолического артериального давления; амплитуда (САД, мм рт. ст.) — максимальная величина отклонения показателя систолического артериального давления в обе стороны от статистической срединной ритма; акрофаза (САД, градусы) — момент времени максимального значения показателя систолического артериального давления в периоде; ПВ (ДАД, %) — процентный вклад 24-часового ритма в общую вариабельность показателей диастолического артериального давления; амплитуда (ДАД, мм рт. ст.) — максимальная величина отклонения показателя диастолического артериального давления в обе стороны от статистической срединной ритма; акрофаза (ДАД, градусы) — момент времени максимального значения показателя систолического артериального давления в периоде; p — уровень значимости различий между группами, выделены уровни p менее 0,05.

часовых поясов — 32,3 %; внутрирегиональный — 24,8 %. Средние значения офисного АД в группах наблюдения и сравнения составили: САД/ДАД 123,4 ± 7,5 / 80,5 ± 5,5 и 121,1 ± 6,8 / 76,3 ± 6,1 мм рт. ст. (p = 0,253 и p = 0,064 соответственно).

Для статистического анализа результатов использовались: Statistica (StatSoft, версии 6.1–8.0, США), SPSS 17.0 (США), MS Excel 2003. Количественные данные представлены в виде M ± SD, где M — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение. Применены следующие методы: метод логистической регрессии, описательная статистика с анализом вида распределения; проверка статистических гипотез; оценка статистической и клинической значимости полученных результатов. При сравнении двух независимых групп применялся параметрический метод (t-критерий Стьюдента для независимых групп) и непараметрические методы (U-критерий Манна–Уитни при анализе количественных или порядковых признаков); при сравнении двух и более зависимых групп — t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (параметрический метод) и критерий Вилкоксона (для выборок с любым распределением признака). При сравнении трех групп и более при нормальном распределении признаков использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении трех и более связанных групп (при любом распределении) применялся дисперсионный анализ по Фридмену. При сравнении двух относительных частот внутри одной группы или в двух несвязанных группах применялся «вероятностный» калькулятор программного софта Statistica. При сравнении частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовался анализ таблиц «2 × 2» с вычислением критерия χ^2 по Пирсону (если абсолютные частоты были < 10, использовалась поправка Йетса и точный двусторонний критерий Фишера). При сравнении двух связанных групп применялся критерий χ^2 МакНемара. В корреляционном анализе количественных показателей оценивались уровни корреляции (r) Пирсона (параметрический) или ранговая корреляция по Спирмену (непараметрический). Множественные и парные сравнения проведены с помощью подпрограммы «апостериорные сравнения» или с поправкой Бонферрони.

Результаты

Хроноструктура нормального АД в условиях вахты по данным хронобиологического анализа характеризовалась внутренним десинхронозом в виде фазовой рассогласованности ритмов АД и ЧСС, уменьшением амплитуд, процентных вкладов и достоверности циркадианных ритмов АД на фоне усиления высокочастотного и низкодифференцируемого диапазона (шума) спектра хронома. Это подтверждается данными хронобиологического исследования, приведенными в таблице 1. Суточные колебания у нормотензивных лиц в условиях заполярной вахты характеризовались значимо меньшими значениями суточных индексов (СИ) АД (СИ САД = 8,1 ± 6,7 против 14,2 ± 8,4, p < 0,0001; СИ ДАД = 9,0 ± 6,4 против 17,3 ± 7,9, p < 0,0001) и циркадианного индекса (ЦИ) ЧСС (ЦИ ЧСС = 1,12 ± 0,09 против 1,25 ± 0,15, p < 0,0001).

В условиях северной вахты устойчивые нормотензивные циркадианные ритмы АД определялись только у 60% по САД и у 53,8% по ДАД. Практически у каждого третьего обследованного имела место тенденция к превалированию 12-часовых (29% по САД и 28% по ДАД) и ультрадианных 8-часовых гармоник. Следует отметить, что ритмы АД больных АГ и нормотензивных лиц отличались только положением МЕЗОРов и незначительно по «разбросу» акрофаз, которые у больных АГ характеризовались более выраженным «блужданием» и неустойчивостью (рис. 1). Это подтвердило нашу гипотезу о глобальном влиянии Севера на суточную ритмику АД независимо от его уровня.

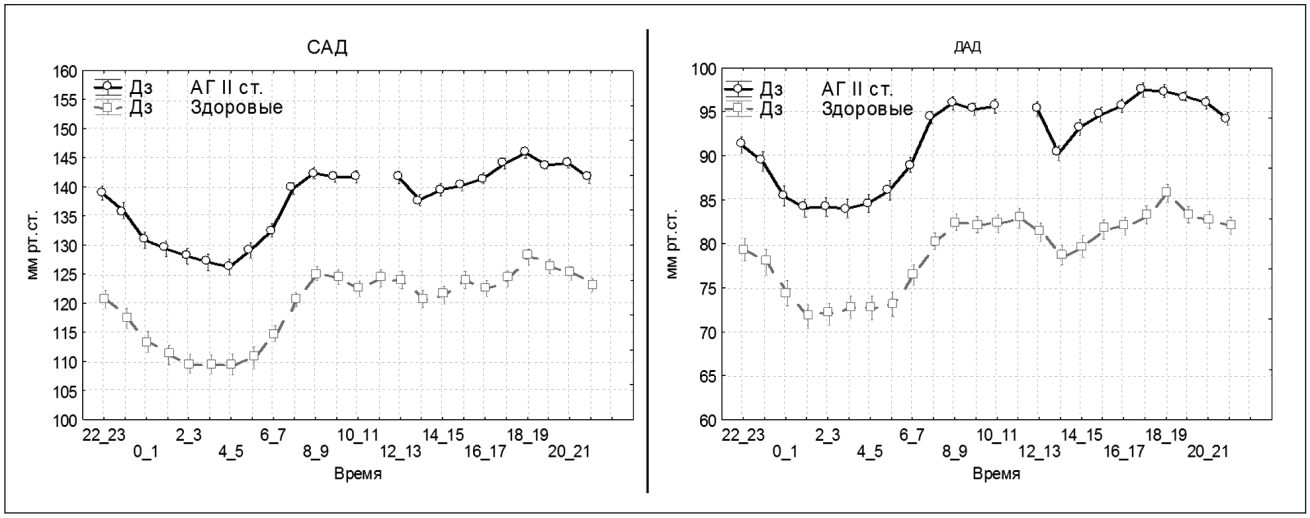
ХТП «истинная нормотония» среди лиц с нормальным АД регистрировался только у 57,7% по САД и 41,5% по ДАД и характеризовался нормальными параметрами всех хронобиологических характеристик (МЕЗОРа, амплитуды и акрофазы). Из атипичных ХТП максимально часто выявлялся ХТП «изонормотония» (23,1% по САД и 28,5% по ДАД). ХТП «аллонормотония» определялся у 15,4% по САД и 17,7% по ДАД.

ХТП «истинная нормотония» наиболее часто определялся у лиц, практиковавших внутрирегиональный и межрегиональный (без пересечения часового пояса) тип вахты (у 68%, $p < 0,05$), в режиме «1:1» (77%, $p < 0,05$). ХТП «аллонормотония» — у работников с типом вахты межрегиональный (без пересечения часового пояса) (56%, $p < 0,05$) и с типом, сопряженным с пересечением двух и более часовых поясов (у 72%, $p < 0,05$). ХТП «изонормотония» — у работников межрегиональной вахты независимо от наличия пересечения часовых поясов. Закономерностей в распределении ХТП АД в зависимости от степени тяжести трудовой деятельности не было обнаружено.

В течение 12 месяцев наблюдения только 66,7% из 75 человек с первоначальным ХТП «истинная нормотония» сохранили его. У 12% через год наблюдения «истинная нормотония» трансформировалась в МЕЗОР нормотензивные атипичные ХТП: в «аллонормотонию» (2,7%) и «изонормотонию» (9,3%). У 21,3% через 12 месяцев развилась АГ, причем атипичные ее формы: у 10,7% определялся ХТП «апериодическая АГ» и у 10,6% — «фазовая АГ». Таким образом, нестабильность нормальной циркадианной периодики к концу года наблюдения была отмечена у 43,4% нормотензивных лиц. Суточный профиль non-dipper у нормотензивных пациентов соответствовал ХТП «аллонормотония». По данным нашего исследования в течение 12 месяцев наблюдения из 20 человек с ХТП «аллонормотония» у 5 (25%) ХТП изменился на МЕЗОР гипертензивные ХТП: «апериодическая» — у 1 человека (5%), и «фазовая АГ» — у 4 человек (20%). Из 30 человек с первоначальным ХТП «изонормотония» у 3 человек (10,0%) возникли фазовые нарушения ритма («аллонормотония»), у 2 человек (6,7%) в течение года развилась «фазовая АГ», у 6 человек (20,0%) — «апериодическая АГ».

Метод логистической регрессии (табл. 2, 3) показал высокую прогностическую ценность (процент корректных заключений = 74,6%, $\chi^2 = 33,3$, $p = 0,009$) атипичных нормотензивных ХТП у лиц с нормальным АД в развитии АГ наряду с такими

Рисунок 1. Почасовые суточные кривые средних значений систолического артериального давления и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых лиц северной группы



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО АНАЛИЗА

Шаг	Предиктор	Статистика χ^2 Вальда	Верное предсказание (%)	P
1	Возраст	42,11	76,8	0,0001
2	ГЛЖ (наличие/отсутствие)	41,00	70,8	0,0001
3	ХТП АД	33,3	74,6	0,0091
4	Атеросклероз БЦА	28,7	74,6	0,0101
5	Суточный профиль АД	14,45	78,5	0,0148
6	Уровень ХС ЛПНП	10,9	75,1	0,0010
7	ЧСС	5,02	76,7	0,0250
8	Длительность работы вахтой	4,91	71,0	0,0265
9	Курение	3,96	78,3	0,0465
10	Нарушения функции ВНС	4,12	79,1	0,0423

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ХТП АД — хронотип артериального давления; БЦА — брахиоцефальные артерии; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЧСС — частота сердечных сокращений; ВНС — вегетативная нервная система; p — достигнутый уровень значимости.

Таблица 3

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ХРОНОТИПОВ НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	Константа	АНТ	ИНТ	НТИ
Коэффициент в регрессии	0,69	2,06	2,07	0,18
Стандартная ошибка	0,50	0,58	0,64	0,72
p-level	0,17	**0,0001**	**0,0100**	0,8000
Граница слева 95% доверительного интервала	-1,08	0,91	0,89	-1,24
Граница справа 95% доверительного интервала	0,30	3,21	2,32	1,60
Статистика Вальда, Хи-квадрат	1,92	12,51	10,83	0,06
p-value	0,0469	**0,0004**	**0,0027**	0,7998
Отношение шансов	0,50	7,86	5,91	1,20
Граница слева 95% доверительного интервала для отношения шансов	0,19	2,48	1,83	0,29
Граница справа 95% доверительного интервала для отношения шансов	1,34	24,90	20,22	4,98

Примечание: тип модели: логистическая регрессия (логит); количество корректно классифицированных пациентов: с отсутствием нарушений («0») — 47; с нарушениями («1») — 83; зависимая переменная: АГ; функция потерь: максимального правдоподобия (среднеквадратичные ошибки масштабируются до 1); верное предсказание (%): 75,09; хи-квадрат (количество степеней свободы = 3) = 19,928, p = 0,0002. АНТ — аллонормотония; ИНТ — изонормотония; НТИ — нормотония истинная.

факторами риска, как возраст, курение, нарушения липидного спектра крови. Прогностическое значение атипичных ХТП также заключалось в высокой частоте трансформации атипичных нормотензивных ХТП в гипертензивные в течение проспективного годичного наблюдения.

У лиц с «истинной нормотонией» определялись значимо меньшие в сравнении с другими ХТП значения диаметра левого предсердия (34,9 ± 5,7 мм против 38,0 ± 3,6 мм, p = 0,003 и 38,8 ± 3,9 мм, p = 0,004 соответственно для ХТП «аллонормотония» и «изонормотония») и (незначимо) значения ММЛЖ и индекса ММЛЖ (215,3 ± 56,8 гр / 109 ± 24,2 гр/м^2 против 221,4 ± 45,2 гр / 108,3 ± 21,5 гр/м^2, p = 0,878 и 222,3 ± 63 гр / 111,1 ± 26,9 гр/м^2, p = 0,858 соответственно для ХТП «аллонормотония» и «изонормотония»). Необходимо отметить незначимо большие величины концентрации ХС ЛПВП у лиц с нормальным суточным ритмом АД. У обследованных лиц с ХТП «истинная нормотония» атеросклероз БЦА определялся у 33,3% (25 человек), с ХТП «аллонормотония» — у 45% (9 человек), p = 0,333; с ХТП «изонормотония» — у 53,3% (16 человек), p* = 0,061.

Нами проведен сравнительный анализ точности методов стандартного анализа СМАД и хронобиологического анализа в выявлении АГ по данным СМАД через 1 год наблюдения пациентов с изна-

чально нормальным АД. Для определения диагностической ценности хронобиологического метода анализа СМАД были рассчитаны следующие характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Для расчета использованы следующие формулы: ДЧ = a / (a + c) × 100 %, ДС = d / (d + b) × 100 %, ДЭ = (ДЧ + ДС %)/2, ПЦПР = a / (a + b) × 100 %, ПЦОР = d/(c + d) × 100 %, где a — истинно положительный результат, b — ложноположительный результат, c — ложноотрицательный результат, d — истинно отрицательный результат. В результате было получено, что диагностическая чувствительность хроноанализа СМАД в сравнении со стандартным анализом значимо превосходит его на фоне достаточно высокой одинаковой диагностической специфичности, эффективности и прогностической ценности положительного результата (табл. 4). Необходимо отметить значимо более высокую прогностическую ценность отрицательного результата хронобиологического метода анализа. Анализ согласованности двух диагностических методов показал высокую степень согласованности (92,7 %). Это подтверждает значение индекса Каппа (0,46 ± 0,08), являющегося мерой повышения согласия над случайным совпадением.

Учитывая, что манифестация многих сердечно-сосудистых заболеваний тесно ассоциирована с суточной периодикой, а также учитывая полученные в результате проведенного нами обследования данные, нами было сделано предположение, что у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере десинхроноз может являться одним из ведущих патогенетических механизмов развития «северной» АГ.

Для решения поставленной задачи мы использовали мультивариантный анализ — бинарную логистическую регрессию. В исходную совокупность переменных были включены следующие признаки: возраст (годы), суточная ЧСС (ЧСС 24), процентный вклад 4,8-часового ритма САД (Проц 4,8 САД); процентный вклад 3,4-часового ритма САД (Проц 3,4 САД); процентный вклад 8-часового ритма ДАД (Проц 8 ДАД); вариабельность ночного САД (ВСАДн); вариабельность ночного ДАД (ВДАДн); наличие/отсутствие признаков десинхроноза. В результате анализа были отобраны существенные признаки, создана модель с четырьмя переменными. Технический результат выражается формулой уравнения полученной линейной функции:

F = –2,477 + 0,818 × Десинхр + 0,095 × Проц 3,4 САД + 0,080 × Проц 4 ДАД + 0,095 × ВСАДн

Для возможности классификации всей совокупности на подгруппы, с использованием полученной линейной функции, применено логит-преобразование с расчетом точки разделения:

$P = 1 / (1 + e^{(-F)})$,

где P — вероятность того, что произойдет интересующее событие (через 1 год разовьется АГ); e — математическая константа, равная 2,718; F — значение уравнения регрессии.

Точка разделения оказалась равной 0,459. Значение функции меньше или равно 0,459 определяет принадлежность к подгруппе лиц с низким риском развития АГ через 1 год. Значение функции больше 0,459 определяет принадлежность к подгруппе пациентов, у которых риск развития АГ через 1 год высокий. Специфичность данной модели составила 56 %, чувствительность — 72 %; в среднем класси-

Таблица 4

РАЗЛИЧИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДВУХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ НОРМОТЕНЗИВНЫХ ЛИЦ

Показатель	Формула	Стандартный анализ	Хроноанализ	p
ДЧ	a / (a + c)	94,6	98,3	0,0156
ДС	d / (d + b)	84,6	90,0	0,1922
Диагностическая эффективность	(ДЧ + ДС) / 2	89,6	94,1	0,7909
Прогностическая ценность положительного результата	a / (a + в)	93,3	95,7	0,1979
Прогностическая ценность отрицательного результата	c / (c + d)	12,7	4,1	0,0157

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность; p — уровень значимости различий между двумя методами диагностики.

фицировано правильно 64% исходных сгруппированных наблюдений. (Оформлена заявка на Патент № 2016116130 от 25 апреля 2016 года.)

Обсуждение

Описанные особенности хронобиологических параметров у вахтовиков с нормальным АД на Крайнем Севере, по всей видимости, являются следствием как минимум двух факторов: климатогеографических условий региона [14–16] и незавершенной адаптации при регулярных трансширотных и трансмеридиональных перемещениях [16, 17], что способствует развитию десинхроноза с формированием атипичных нормотензивных ХТП суточных ритмов АД.

В то же время адаптационные возможности циркадианных механизмов индивидуальны и, в какой-то мере, взаимосвязаны с генотипическим полиморфизмом, в том числе с особенностями ХТП человека [18], поэтому ХТП «истинная нормотония» среди лиц с нормальным АД регистрировался более чем у половины обследованных (60%) и характеризовался нормальными параметрами всех хронобиологических характеристик. Вместе с тем у каждого третьего обследованного превалировали атипичные нормотензивные ХТП, которые в течение 12 месяцев наблюдения в 25% случаев трансформировались в АГ. Кроме того, временные рамки, необходимые для ресинхронизации разных физиологических функций, неодинаковы [17].

В дальнейших исследованиях в данном направлении большую ценность будет иметь фазовый анализ сопряжения ритмов гемодинамики с маркерными циркадианными ритмами — температурой тела и уровнем мелатонина на закате (DLMO, dim light melatonin onset), а также дальнейшее изучение функции вегетативной нервной системы, которая непосредственно участвует в процессе адаптации, влияет на тонус сосудов и регуляцию АД и, вероятно, формирует ХТП АД. Это позволит лучше понять механизмы и временные рамки нарушений вариабельности АД у вахтовиков Северных широт, что особенно важно в региональных фотопериодических условиях Крайнего Севера, при существовании фаз полярного дня и полярной ночи и высоком уровне использования искусственных источников освещения в течение последней фазы.

В условиях, когда признаки десинхроноза наблюдаются ранее клинических проявлений либо подпадают под дефиницию «прегипертензии» [19], оправданным может быть профилактическое применение хронобиотиков — адаптогенов, обладающих способностью к ресинхронизации физиологических процессов и коррекции десинхроноза. Особенно перспективными выглядят дальнейшие исследования препаратов мелатонина, обладающего одновременно хронобиотическим и гипотензивным потенциалом [7, 20].

Выводы

На основе результатов проспективного годичного изучения хронобиологических параметров у лиц с нормальным АД показана роль десинхроноза в формировании атипичных ХТП суточных ритмов АД у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере. Прогностическое значение нарушений суточного ритма АД заключается в высокой частоте трансформации атипичных нормотензивных ХТП в гипертензивные. В условиях заполярной вахты хронобиологический подход в сравнении со стандартным анализом СМАД показал более высокие диагностические чувствительность, специфичность и эффективность выявления АГ у нормотензивных лиц по результату проспективного (годичного) наблюдения. Метод логистической регрессии выявил прогностическую значимость нормотензивных атипичных ХТП АД в сравнении с основными факторами риска (курение, низкая физическая активность, избыточная масса тела, дислипидемия, возраст, длительность северного и вахтового стажа, режим и тип вахты). С помощью мультивариантного анализа получена модель, позволяющая определить диагностический показатель, прогнозирующий риск развития АГ в течение года у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере, позволяя тем самым оптимизировать меры по первичной профилактике АГ и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний у трудоспособного населения в районах месторождений нефти и газа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Архиповский В. Л. Сердечно-сосудистая патология: распространенность, основные факторы риска. Экология человека. 2007;7:20–25. [Arkhipovskiy VL. Cardiovascular disease: prevalence, main risk factors. Ekologiya Cheloveka = Human Ecology. 2007;7:20–25. In Russian].

2. Кривощеков С. Г., Леутин В. П., Диверт В. Э. Системные механизмы адаптации и компенсации. Бюлл. СО РАМН. 2004;112(2):149–153. [Krivoshchekov SG, Leutin VP, Divert VE. System mechanisms of adaptation and compensation. Bull. RAMN. 2004;112(2):149–153. In Russian].

3. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиологических наук. 2004;2:57–72.

[Agadzhanyan NA, Gubin DG. DS: mechanisms of development from the molecular genetic to the organismal level. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiological Sciences. 2004;2:57–72. In Russian].

4. Hermida RC, Ayala DT, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. Advanced Drug Delivery Reviews. 2007;59(9–10):923–939.

5. Ефремова Н.Г. Возрастные особенности сезонных изменений церебральной гемодинамики у здоровых людей: дис. … канд. мед. наук. М., 2008. 136 с. [Ephraim NG. Age peculiarities of seasonal changes of the cerebral hemodynamics in healthy people. Thesis. Moscow, 2008. 136 p. In Russian].

6. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Классификация десинхронозов по причинным факторам и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхронозов. Фундаментальные исследования. 2004;1:50. [Gubin GD, Gubin DG. Classification desynchronization at the causal factors and mechanisms of development. Two of the chronotherapy principles of desynchronization. Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Research. 2004;1:50. In Russian].

7. Gubin DG, Cornelissen G, Weinert D, Vetoshkin AS, Gapon LI, Shurkevich NP et al. Circadian disruption and vascular variability disorders (VVD): mechanisms linking aging, disease state and arctic shift work: applications for chronotherapy. World Heart J. 2014;5(4):285–306.

8. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. Успехи физиологических наук. 2013;44(4):65–87. [Gubin DG. Molecular mechanisms of circadian rhythms and principles for the development of desynchronosis. Uspekhi Fisiologicheskikh Nauk = Successes of Physiological Sciences. 2013;44(4):65–87. In Russian].

9. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. Вестник аритмологии. 2000;16:84–94. [Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI. The advantages of using standards in chronobiological data analysis of ambulatory blood pressure monitoring. Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2000;16:84–94. In Russian].

10. Halberg F, Halberg J. Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease / in F. Halberg eds. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Steinkopff-Darmstadt; 1984. p. 137–156.

11. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. Chronobiologia. 1979;6(4):305–323.

12. Cugini P, Kawasaki T, Di Palma L, Otsuka K. Arterial hypertension: diagnostic optimizaton using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view / Workshop on Computer Methods on Chronobiolgy and Chrono-medicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. Tokyo, 1992. p. 69–88.

13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290–6. doi: 10.1159/000343145.

14. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. Ритмы артериального давления и частоты сердечных сокращений у лиц с артериальной гипертонией в условиях Крайнего Севера. Клиническая медицина. 2006;84(2):39–44. [Gapon LI, Senkevich NP, Vetoshkin SA, Gubin DG. The rhythms of arterial pressure and heart rate in individuals with arterial hypertension under the conditions of Far North. Klinicheskaia Meditsina = Clinical Medicine. 2006;84(2):39–44. In Russian].

15. Губин Д.Г., Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Белозерова Н.В., Пошинов Ф.А. Хронобиологический и стандартный анализ данных суточного мониторирования артериального давления и частоты сердечных сокращений у вахтовиков Ямала (п. Ямбург, Тюменская область). Успехи современного естествознания. 2013;6:27–33. [Gubin DG, Vetoshkin AS, Senkevich NP, Gapon LI, Belozerova NV, Pochinov FA. Chronobiological and standard analysis of 24-hour blood pressure and heart rate monitoring data in subjects engaged in monthly rotational shift-work in Yamal (Yamburg, Tyumen region). Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences. 2013;6:27–33. In Russian].

16. Arendt J. Biological rhythms during residence in Polar Regions. Chronobiology International. 2012;29(4):379–394.

17. Губин Д.Г., Чибисов С.М. К вопросу об изменении часовых поясов и о переходе на летнее время в РФ. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010;2:64–68. [Gubin DG, Chibisov SM. About the changing of the time zone and the transition for summer time in Russia. Int J Appl Fundamental Res. 2010;2:64–68. In Russian].

18. Губин Д.Г., Ветошкин А.С., Болотнова Т.В., Данилова Л.А., Пошинов Ф.А., Дуров А.М. и соавт. Взаимосвязь суточного профиля, вариабельности и структуры циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений с ХТП у вахтовиков Арктики. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(82):108–113. [Gubin DG, Vetoshkin AS, Bolotnova TV, Danilova LA, Poshinov FA, Durov AM et al. Arctic shift-workers blood pressure and heart rate circadian rhythms and variability depending on morningness/eveningness chronotype score. Meditsinskaya Nauka i Obrazivanie Urala = Medical Science and Education in the Urals. 2015;16(82):108–113].

19. Cugini P. Cugini's syndrome: a new cardiovascular entity. Interview by G.M. Fara. Ann Ig. 2009;21(3):189–95.

20. Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI, Weinert D. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. Curr Aging Sci. 2016;9(1):5–13.

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Филиала ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» «Тюменский кардиологический научный центр»;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики Филиала «МСЧ» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» «Тюменский кардиологический научный центр»;

Дьячков Сергей Михайлович — программист отдела автоматизированных систем управления Филиала ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» «Тюменский кардиологический научный центр»;

Губин Денис Геннадьевич — доктор медицинских наук, руководитель Центра грантовой поддержки и инновационного консалтинга, профессор кафедры биологии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Scientific Department for Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk

National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Functional and Ultrasound Diagnostics Department, the Branch Medical Unit "Gazprom dobycha Yamburg" LLC;

Ludmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Sergey M. Dyachkov, an IT-specialist, Department of Automated Control Systems, Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Denis G. Gubin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Center for Grant Support and Innovations, Professor, Biology Department, Medical University, Tyumen State Medical University.