



А.З. ЦФАСМАН

Профессор, д.м.н., автор 19 монографий,
7 из которых на стыке кардиологии
и медицины труда.

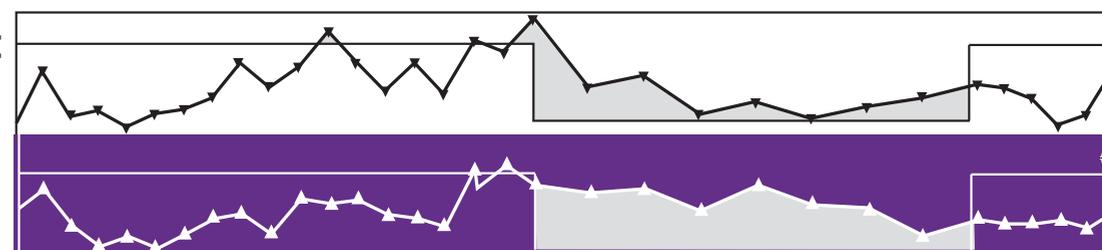


Д.В. АЛПАЕВ

Доцент, к.м.н., основные научные интересы
сосредоточены в области клинической
кардиологии.

ЦИРКАДНАЯ РИТМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ИЗМЕНЕННОМ СУТОЧНОМ РИТМЕ ЖИЗНИ

Д.В. АЛПАЕВ
А.З. ЦФАСМАН



**А.З. ЦФАСМАН
Д.В. АЛПАЕВ**

**ЦИРКАДНАЯ РИТМИКА
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ИЗМЕНЕННОМ СУТОЧНОМ
РИТМЕ ЖИЗНИ
(работе в ночное время)**

Издание второе
исправленное и дополненное

**А.З. ЦФАСМАН
Д.В. АЛПАЕВ**

МОСКВА • 2011

УДК 613.62:624.4

ББК 54.102:39.2

Ц 91

Цфасман А.З., Алпаев Д.В. Циркардная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни — Издание 2-е — М., Издательство «Репроцентр М», 2011 — 144 стр.; ил.

ISBN 978-5-94939-059-7

Монография посвящена малоизученному ранее вопросу — циркадной ритмике артериального давления у бодрствующих–работающих по ночам. Речь идет как о работающих с ночными сменами, так и о работающих исключительно по ночам. Дело касается примерно одной пятой работающего населения в развитых странах.

Вопрос рассмотрен для общей когорты и отдельно для лиц с нормальным артериальным давлением и с артериальной гипертонией (гипертонической болезнью).

На основании полученных данных уточняется также значимость света (природной освещенности) в качестве внешнего пейсмейкера циркадной ритмики артериального давления.

Настоящее (второе) издание дополнено главами о суточных ритмах артериального давления (в том числе у больных гипертонической болезнью на фоне антигипертензивной терапии) и мелатонина при депривации ночного сна в условиях клиники.

Книга содержит краткие обзоры по суточным биоритмам, включая таковой артериального давления, и далее следуют разделы, основанные на оригинальных исследованиях.

Приводимые данные могут помочь в построении хронотерапии гипертонической болезни у бодрствующих–работающих по ночам.

Книга рассчитана на терапевтов, кардиологов, невропатологов, производственных (цеховых) врачей, физиологов труда и гигиенистов (врачей медицины труда); медиков и биологов, интересующихся биоритмами; исследователей, педагогов и практических врачей иных профилей.

Рецензенты: проф., д.м.н. Заславская Р.М., проф., д.м.н. Гутникова О.В.

ISBN 978-5-94939-059-7

© Цфасман А.З., 2011

© Алпаев Д.В., 2011

A. Tsfasman, D. Alpaev. Circadian rhythm blood pressure under altered diurnal life-rhythm.

The book covers insufficiently explored problem of circadian rhythm of blood pressure (BP) in waking night workers, both rotating and permanent night staff. Such personnel accounts for approximately 20% of the working population in developed countries.

The problem is analyzed both in normal BP cohort and in patients with arterial hypertension.

Based on the obtained data we have specified the significance of natural illumination as an external pacemaker of circadian BP rhythms.

The book consists of short reviews on circadian biorhythms including BP rhythm as well as original research.

The second edition of this book is extended and includes chapters concerning diurnal BP rhythms, particularly in patients with anti-hypertension therapy, and newly obtained data on melatonin level measured in sleep deprivation conditions in hospital.

The information provided may be useful for planning chronotherapy strategies in waking night workers with arterial hypertension.

The book is recommended for internists, cardiologists, neurologists, occupational physicians, physiologists,hygienists and medical specialists of other specializations as well as researchers, teachers, biologists and persons interested in biorhythms.

Reviewers: prof. PhD R.Zaslavskaya, prof. PhD O. Gutnikova.

ISBN 978-5-94939-059-7

© A.Z. Tsfasman, 2011

© D.V. Alpaev, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко второму изданию	7
Предисловие к первому изданию.	9
Бодрствование–работа в ночные смены и здоровье	11
Суточные биоритмы	19
Суточный профиль артериального давления при нормальном суточном образе жизни	25
Суточный профиль артериального давления при бодрствовании–работе, включающей ночное время	53
Артериальное давление у постоянно работающих– бодрствующих по ночам.	71
Суточный профиль артериального давления у работающих с ночными сменами в периоды обычного ритма жизни со сном ночью	75
Суточный профиль артериального давления при депривации ночного сна в условиях клиники у «нормотоников» и у лиц с гипертонической болезнью с учетом антигипертензивной терапии	81
Роль света в циркадных биоритмах	93
<i>Свет — мелатонин — суточный ритм артериального давления (в соавт. с В.Д. Гороховым)</i>	94
<i>Суточный профиль артериального давления у работающих в полярные дни и ночи.</i>	107
Заключение.	115
Литература	125

TABLE OF CONTENT

Preface to the 2nd edition	7
Preface to the 1st edition	9
Health aspects of waking night shifts	11
Circadian biorhythms	19
Circadian blood pressure profile in normal diurnal life pattern	25
Circadian blood pressure profile in wakefulness — work part-time at night	53
Blood pressure in permanent waking-night workers	71
Circadian blood pressure profile in night shift workers during periods with normal night sleep	75
Circadian blood pressure profile during night sleep deprivation in hospital in persons with normal blood pressure and hypertension patients subject to anti-hypertension therapy	81
Role of light in circadian biorhythms	93
<i>Light — melatonin — circadian blood pressure rhythms</i> <i>(in collaboration with V. Gorokhov)</i>	94
<i>Circadian blood pressure profile in workers with different</i> <i>schedule in polar day and night</i>	107
Conclusion	115
Bibliography	125

АББРЕВИАТУРЫ

АГ	— артериальная гипертония
АД	— артериальное давление
ВУП	— величина утреннего подъема
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГБ	— гипертоническая болезнь
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВ	— индекс времени
ИНД	— индекс нестабильности действия
ИП	— индекс площади
ИУЧ	— индекс утренних часов
ЛЖ	— левый желудочек
MT ₁₋₂	— мелатониновые рецепторы
САД	— систолическое артериальное давление
СИ	— суточный индекс
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
СНС	— степень ночного снижения
СНСАД	— степень ночного снижения артериального давления
СПАД	— суточный профиль артериального давления
СУП	— скорость утреннего подъема
СХЯ	— супрахиазматические ядра
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма(графия)

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Данное издание является существенно дополненным:

– включен новый раздел «Суточный профиль артериального давления при депривации ночного сна в условиях клиники у нормотоников и у лиц с гипертонической болезнью с учетом антигипертензивной терапии», основанный целиком на оригинальных исследованиях. Он ближе всего стоит к антигипертензивной хронотерапии гипертонической болезни у работающих с ночными сменами, хотя это еще только подступы к проблеме;

– раздел о роли света в циркадных биоритмах и суточном профиле артериального давления у работающих в разные смены в полярные дни и ночи разбит на два подраздела, существенно дополнен как обзором вопроса, так и результатами оригинальных исследований. Последние позволили существенно уточнить или даже, в известной мере, пересмотреть выводы по рассматриваемому в рамках раздела вопросу, содержащиеся в первом издании;

– другие разделы дополнены литературными ссылками, в них исправлены замеченные ошибки;

– наряду со стандартной, принятой в медицинской статистике обработкой материалов, при сравнении усредненных групповых кривых суточных профилей артериального давления пришлось прибегнуть к особым методам математической оценки. Дело в том, что упоминаемые кривые строились на

основании десятков и сотен тысяч измерений артериального давления, у от тысяч до десятков тысяч обследованных, но программа обработки данных не учитывала индивидуальные флюктуации. Логика подсказывала, что на таком большом материале визуального различия кривых уже достаточно для выводов, сделанных в первом издании. В настоящем издании все же добавлен и математический подход. Авторы выражают благодарность за математико-статистическую обработку материалов Ф.М. Цфасману и за техническую работу по подготовке настоящего издания Г.Д. Лебедевой.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Рассматриваемый вопрос об особенностях суточного ритма артериального давления при бодрствовании — работе по ночам имеет как общемедицинскую (и даже общебиологическую) направленность, так и более узкую научно-прикладную. В частности он находится в рамках биоритмологии, общей и профессиональной кардиологии, медицины труда, т.е. является междисциплинарным.

После первых трех разделов, цель которых состоит во введении читателя в суть проблемы, все последующие разделы построены, главным образом, на исследованиях авторов по сути основного вопроса. Практический выход здесь просматривается в направлениях влияния нарушенного ритма артериального давления у работающих в ночные смены на здоровье, с одной стороны, и на работоспособность (особенно безошибочность действия) ночью — с другой, а также особенностей хронотерапии.

Последний раздел — о роли света в циркадном ритме артериального давления стоит как бы особняком и основывается на исследованиях в условиях полярных дней и ночей. Можно полагать, что здесь есть выход на общие биоритмологические аспекты.

Настоящее издание рекомендуется рассматривать как предварительное сообщение, имеющее целью привлечь внимание к проблеме, касающейся-

ся большой части населения, других исследователей и практических врачей.

Авторы выражают благодарность за техническую помощь в подготовке книги к печати Татьяне Вячеславовне Ильиной и Галине Дмитриевне Лебедевой.

Очевидно, что в книге есть недостатки и могут быть какие-то ошибки, особенно с учетом того, что, насколько нам известно, это первая монография на данную тему. Авторы будут благодарны за присланные замечания.

**БОДРСТВОВАНИЕ—РАБОТА
В НОЧНЫЕ СМЕНЫ
И ЗДОРОВЬЕ**

С ночными сменами в развитых странах занято порядка 20% работающего населения. В подавляющем большинстве случаев это работа, при которой ночные смены чередуются с дневными (у части — еще с утренними и вечерними). Есть и работы, протекающие исключительно в ночные смены.

Ночные смены являются правилом в отраслях с непрерывным циклом производственного процесса: железнодорожный и авиационный транспорт, металлургия, хлебопекарная промышленность, пожарная охрана, медицина (некоторые врачебные, фармацевтические, сестринские и младшего персонала работы) и ряд других.

Что касается профессий и должностей, связанных исключительно с ночными сменами, то, во-первых, их немного, во-вторых, не во всех этих случаях имеет место достаточно полная депривация ночного сна. Надо еще учитывать, что есть ночные смены с правом сна, многие спят в них де-факто (некоторые вахтеры и др.).

Официально ночной считается смена 22–6 часов. Близкие варианты 23–7 и 24–8 часов. К ночной причисляется смена, если в нее попадает 50 и более процентов рабочего времени. Некоторые предприятия вводят свое понимание ночной смены. Например, метрополитен ночной считает смену, начинающуюся в 16–18

часов и оканчивающуюся в 24 и 2 часа; затем ночной отдых, утром работа с 5–6 часов до 8.30 и 9.30.

Графики работы с ночными сменами различны: чередование дневных и ночных смен; дневных, вечерних и ночных; утренних, дневных, вечерних и ночных; неделя дневных — неделя ночных смен. Как правило, ночные смены подряд запрещаются, иногда оговаривается — «не более двух ночей подряд». Продолжительность ночных смен обычно регламентируется 8 (7,5) часами, однако, де-факто часто они составляют 12 часов, не говоря уже о 24-часовых дежурствах. Существуют и другие графики. Есть работы, на которые человек принимается только на ночные смены. Наиболее неблагоприятной для здоровья считается работа со скользящим графиком, при котором дневные и утренние смены перемежаются с ночными. (Постоянная работа только по ночам считается лучшей, чем работа со сменным графиком, так как предполагает относительно лучшую адаптацию — Folkard S., 2008).

Тем самым, при изучении влияния ночных рабочих смен на биоритмы и здоровье приходится делать детальный выбор профессий и должностей, реальных особенностей работы в выбранной группе. Однако возможен и более грубый обобщенный подход: через суммарно разные группы работающих ночью, исключая лишь тех, кто в ночные смены де-факто спят.

Сон днем после ночной смены большей частью короток и качественно не совсем полноценен (Ákerstedt T., 2003; Roach G.D. с соавт., 2006). Работающий с ночными сменами в среднем недосыпает за неделю не менее 5–7 часов (даже если вносится компенсация за счет удлинения ночного сна и короткого дневного сна перед рабочей сменой).

Ночные смены особенно неблагоприятны для женщин детородного возраста и лиц до 18 лет. Труд беременных и лиц до 18 лет в ночные смены запрещен.

Адаптация к работе — бодрствованию по ночам, ее скорость и степень во многом связаны с индивидуальными особенностями. Только около 1/5 работающих по ночам почти полностью адаптируется к ним, у остальных же полной адаптации не происходит даже за год такой работы (Гуменюк В.А., Доскин В.А., 1991).

При всем этом, есть люди, которые отмечают высокую трудоспособность в ночное время. Они относятся к категории «сов», т.е. засыпают при обычном ритме жизни очень поздно и поздно просыпаются. У них наличествует так называемый синдром отсроченности наступления сна. Эти люди часто сами выбирают ночные смены.

Обычно работа в ночную смену нарушает циркадные ритмы и протекает на фоне снижения ряда показателей активности организма — психо-нейрофизиологических, биохимических, эндокринологических и других. Снижаются когнитивные функции и скорость реакций. Отсюда снижение качества работы (Gold D.R. с соавт., 1992; Rosa R.R. с соавт., 1995) и, в случаях причастности человека к соответствующим производственным процессам, увеличение риска аварий, увеличивается травматизм (Frank A.L., 2000; Fido A., 2008). Работающие по ночам чаще совершают дорожно-транспортные инциденты (Ákerstedt T. с соавт., 1994; Folkard S., 1997).

Работа—бодрствование по ночам вызывают (или способствуют) у многих расстройства сна, невротические расстройства — депрессию, недомогания и др. (Ластвиченко В.Б., Ткаченко О.М., 2009). Расстройс-

тва сна носят как качественный, так и количественный характер. Имеют место тревожность, слабость. Нарушается эмоциональная сфера, что нередко ведет к конфликтам с окружающими на работе и в семье. Ускоряются темпы старения (что связывают, прежде всего, с недостаточностью продукции мелатонина) и прослеживается отрицательное влияние на продолжительность жизни (ночная работа является оксидантным стрессором — Sharifian A. с соавт., 2005).

У женщин, работающих с ночными сменами, повышается шанс бесплодия, увеличивается риск нарушений нормального течения беременности (Knutsson A., 2003): чаще случаются выкидыши, преждевременные роды, нарушения развития плода. Что касается различий между женщинами и мужчинами, работающими с ночными сменами, в части нарушений ряда циркадных биоритмов (ректальной температуры, выработки кортизола и некоторых др.), то таких обычно не выявляют (Nakola T. с соавт., 1996).

Из соматических заболеваний сменная работа способствует возникновению ожирения, гипертонической болезни и сахарного диабета II типа. Ожирение связывают с изменением в ночные смены уровней лептина и грелина в крови. Из трех основных, связываемых с ночными сменами соматических нарушений — увеличение массы тела, артериальная гипертония и нарушения углеводного обмена — Y. Morikawa с соавт. (2007) на большом материале установили как бесспорный факт именно увеличение массы тела (ожирение).

Причины склонности к артериальной гипертонии видятся в повышении в эти смены «гормона стресса» — кортизола и снижении мелатонина (см. разделы «Суточный профиль артериального давле-

ния при бодрствовании...» и «Свет — мелатонин — суточный ритм артериального давления»).

В ряде работ (Ohira T. с соавт., 2000; Su T.E. с соавт., 2008; Lo S.H. с соавт., 2010) установлено при суточном мониторинговании более высокое артериальное давление, особенно систолическое, во время ночных смен в сравнении с дневными. Полного его восстановления не происходит, как в ближайшие 12 часов, так и в выходные после ночной смены сутки.

Наиболее убедительно предрасполагающее влияние работы с ночными сменами на развитие артериальной гипертонии показано в исследовании большого коллектива авторов в Японии (Suwazono Y. с соавт., 2008). Была прослежена в течение 14 лет динамика давления почти у 4 тысяч работающих только в дневные смены и без малого у 3 тысяч работающих по сменному графику с ночными сменами в сталелитейной компании. Сопоставление шло по многим параметрам. Результатом явилось утверждение, что работа с ночными сменами является столь значимым фактором риска развития артериальной гипертонии, что превосходит такой общеизвестный фактор как возраст (а также нарастание массы тела, что, как указано выше, является достаточно выраженным явлением при работе с ночными сменами).

Эпидемиологическое исследование гипертонической болезни у машинистов локомотивов, работающих, в частности, по сменному графику с частыми ночными сменами, также показало значимое учащение заболевания по сравнению с группой сравнения (Цфасман А.З. с соавт., 1983).

Учащаются в рассматриваемой группе лиц и другие сердечно-сосудистые заболевания (Costa G., 1997) на фоне учащения метаболического синдро-

ма (ожирения, артериальной гипертензии, проатерогенного нарушения липидного обмена, снижения толерантности к глюкозе). Повышается риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф, в том числе внезапной сердечной смерти.

В работе В. Karlsson с соавт. (2001), основанной на нескольких десятках наблюдений, показано, что у работающих с ночными сменами значимо чаще имеет место увеличение общего холестерина и триглицеридов, в сочетании со снижением липопротеидов высокой плотности, т.е. речь идет о проатерогенном нарушении в обмене липидов. Это в основном подтверждается и в других работах, хотя в деталях есть расхождения. Так М. Ghiasvand с соавт. (2006) нашли в данном случае повышение уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, но не нашли повышения триглицеридов и снижения липопротеидов высокой плотности. Повышенный риск ИБС у работающих с ночными сменами отмечен в ряде исследований (Knutsson А. с соавт., 1986; и по обзору того же А. Knutssona 2003 года). В ревью Н. Vøggild и А. Knutsson (1999) указывается, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у работающих с ночными сменами в среднем увеличен на 40%.

Возможно также негативное влияние ночных смен на функционирование желудочно-кишечного тракта: появление диспепсических расстройств и увеличение риска появления язвенной болезни желудка и 12-п. кишки (Vener К.Ж. с соавт., 1989). При этом более определено, чем учащение заболевания, имеет место ухудшение течения язвенной болезни в виде обострений и осложнений (наши исследования совместные с В.А. Горшковым, 1976). Могут нарушаться функции кишечника в основном с тенденциями к запорам.

Ночная работа может повышать риск развития профессиональных заболеваний.

Особый вопрос: насколько работы с ночными сменами способствуют развитию рака и других онкологических заболеваний. Согласно обзору В.Н. Анисимова (2008), дело обстоит следующим образом. Международное агентство по исследованию рака (IARC) дает на этот вопрос положительный ответ и относит ночную работу к вероятным канцерогенным факторам. Считается, что ночные смены, особенно если работа протекает при хорошем освещении, способствуют возникновению прежде всего рака молочной железы (Davis S. с соавт., 2001; Franzese E., Nigri G., 2007; Viswanathan A.N., Schernhammer E.S., 2009), а также кишечника, простаты, тела матки и злокачественных лимфом. (Работы с ночными сменами увеличивают риск развития рака молочной железы в 1,6 раза.) В основе этого видят снижение во время бодрствования секреции эпифизом мелатонина, относящегося к биологическим блокаторам развития злокачественных опухолей (поскольку мелатонин обладает антиоксидантным и антимиотическим действием, снижает ангиогенную активность, повышает иммунную активность). Метаболический синдром также относят к проканцерогенным факторам.

При изучении путей неблагоприятного влияния ночных смен на здоровье, в частности на возникновение метаболического синдрома, кроме развития дисинхроноза из-за реверсии активности день / ночь, надо учитывать недостаток сна и другие нарушения. Среди них: нарушения питания, большее, чем в группах сравнения, табакокурение, неблагоприятные социальные факторы. И все же ведущим здесь, скорее всего, является дисинхроноз.

СУТОЧНЫЕ БИОРИТМЫ

Существует целый ряд природных временных циклов — ритмов. Жизнь человека как бы вписана в природные временные циклы, имеет согласованные с ними свои биоритмы¹. Важнейшим биоритмом является суточный (циркадный или близкий к нему циркадианный) ритм. В нем выделяются основные крупные составляющие: день — ночь, бодрствование — сон. Согласно делению биоритмов на классы, циркадный ритм считается среднечастотным.

В окружающей человека среде имеются такие значимые для циркадных биоритмов циклические колебания как свет — темнота, изменения температуры и некоторые другие космические и геофизические факторы. Организм генетически подстроен к этим ритмам. С другой стороны, большое значение имеет образ жизни — бодрствование днем и сон ночью, степень физической активности, стрессы, вредные привычки, прием пищи и многое другое. Под все это организм вторично подстраивается, адаптируется своими ритмами.

Присутствие в циркадных биоритмах генетической и внешнесредовой составляющих сомнений не вызывает. С общебиологических позиций генетическая составляющая является главной. Клинические

¹ Этим вопросом начали интересоваться по крайней мере еще в XVIII в.

наблюдения, в частности за близнецами, во многом это подтверждают (Заславская Р.М., 1991). В то же время есть ситуации, когда довлеющими здесь выступают внешнесредовые влияния, а генетические являются затуманенными (Baumgart P. с соавт., 1989).

Механизмы циркадных биоритмов начинаются с молекулярного, субклеточного и клеточного уровней. Такой ритм прослеживается даже в культуре клеток. Затем это переходит на более крупные структуры, органы, системы и целостный организм.

Мультиосцилляторная модель возникновения и поддержания биоритмов целостного организма подразумевает существование главного внутреннего пейсмейкера, который ведет этот ритм, и существование одновременно множества относительно самостоятельных осцилляторов — ритмов. Система работает во многом на принципах обратной связи, на фоне циркадно меняющейся чувствительности эфферентных структур к центральным импульсам (нейрогенно-эндокринно-гуморальным).

Центральным внутренним пейсмейкером является гипоталамус, его супрахиазматические ядра (СХЯ). Условно строится такая цепь: гипоталамус — эпифиз — гипофиз — вегетативная нервная система — периферические эндокринные железы — ткани и органы, выделяющие действующие гуморальные субстанции, — периферические рецепторы — эффекторные органы¹. Выпадение

¹ В приведенной иерархической цепи казалось бы не хватает более высоких отделов ЦНС. Но, хотя здесь и рассматривается участие опийных пептидов мозга, лимбических и стволовых структур, они не являются в данном случае ведущими.

Существует следующая в упрощенном виде классификационная последовательность: времязадателъ — свет, рецептор — сетчатка глаза, колебатель — СХЯ, осциллятор I уровня — эпифиз, осцилляторы II уровня — гипофиз, осцилляторы III уровня — эндокринная система и нервные окончания, осцилляторы IV уровня — органы и периферические системы.

некоторых из этих звеньев может и не нарушать (или не нарушать существенно) циркадную биоритмику организма. Сложность взаимоотношений, асинхронность некоторых звеньев в цепи циркадных биоритмов можно видеть на примере эндокринной системы (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992).

Среди внешнесредовых раздражителей, запускающих всю систему суточных биоритмов, обычно на первое место ставится свет. К раздражителям подобного рода относится и обонятельная цепочка. Затем среди внешних раздражителей следуют положение тела и некоторые другие, соответственно направленные стимулы.

Насчитывается более ста суточных физиологических ритмов. Прежде всего, это ритмы, связанные с периодами день — ночь. Из них на первом месте стоит сам ночной сон, затем ритмы вегетативной и эндокринной систем, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, скорости кровотока и других показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и многие другие. Ритмично в течение суток ведут себя обмен веществ, процессы анаболизма и катаболизма, уровни углеводного, жирового, белкового, нуклеинового и электролитного обменов. Наиболее общим для них является снижение активности ночью, с пиком вниз часам к 2–4, что естественно, поскольку ночью во сне организм отдыхает и восстанавливается.

Суточные ритмы различных систем достаточно синхронизированы. Рассогласование — десинхроноз есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма. Он может наступать от внешних и

внутренних причин. Отсюда выделяются внешний и внутренний десинхроноз. Внешний десинхроноз — рассогласование циркадных ритмов организма с циркадными ритмами внешней среды; внутренний — рассогласование внутренних ритмов между собой.

Факторы, обуславливающие внешний десинхроноз, делят на вызывающие перестройку биоритмов и не вызывающие таковую. К первым относятся трансмеридиональные перемещения, периодические изменения суточного ритма жизни и нарушения во времени социальных условий; ко вторым — эмоциональные стрессы, перенапряжения организма и другие подобные.

Демонстративен десинхроноз, вызываемый значительными сменами часовых поясов. При частых перемещениях такого рода он переходит как бы в хроническую форму: расстраивается сон, ухудшается работоспособность, развивается невроз. (Незаметное приспособления человека к смене часовых поясов не превышает 1–2 часов в сутки. Вместе с тем, есть указания, что перемещение всего на один часовой пояс сдвигает суточные биоритмы: в западном направлении на 8 часов, в восточном на 12. Значительная видимая перестройка биологических ритмов происходит все же при суточном пересечении 4–5 часовых поясов. Быстрые перемещения в широтном направлении также приводят к десинхронозу.)

Из внутренних факторов, вызывающих десинхроноз, — это заболевания, болезненные состояния. Распространенной является точка зрения: если есть внутренний десинхроноз, значит есть какое-то заболевание; при этом уже и на ранней стадии (Аля-

кринский Б.С., 1985). Но имеется и иная позиция (Дубров А.П., 1987): настоящее внутренне рассогласование циркадных биоритмов, их извращение происходит обычно в поздних стадиях заболеваний; а на ранних стадиях данные ритмы остаются качественно обычными и согласованными, а изменения касаются лишь количественной стороны, амплитуды колебаний. Более того, автор считает, что и у здорового, и у больного человека биоритмы находятся под жестким контролем гелиогеофизических факторов, влияние которых «сбить» очень трудно. Есть и третья точка зрения: нормальная организация суточных биоритмов является обязательным условием здоровой жизнедеятельности организма, а первичная поломка этой организации ведет к заболеваниям. К внутреннему десинхронизму циркадных биоритмов, кроме заболеваний, может вести и старение.

На основе биоритмов, главным образом циркадианных, строится хронотерапия.

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ НОРМАЛЬНОМ СУТОЧНОМ
ОБРАЗЕ ЖИЗНИ**

Суточной ритмикой АД, в частности при артериальной гипертензии (АГ) — гипертонической болезни (ГБ), при нормальном образе жизни (бодрствовании днем и сне ночью) начали интересоваться достаточно давно. Обычно дается ссылка на работу L. Hill 1898 года, как на первую, в которой изучался уровень АД днем и в ночное время. G.H. Katch и H. Pansdorf еще в 1922 г. указывали на снижение АД по ночам во время сна. Этот вопрос при ночном сне в сравнении с дневным бодрствованием освещался, в частности, в классической монографии о гипертонической болезни Г.Ф. Ланга (1950). Отмечено, что наиболее низкое (базальное) давление имеет место ночью в 2–4 часа¹.

Новый уточняющий и детализирующий подход к изучению суточной ритмики АД возник в 1970-х годах, когда было введено **неинвазивное приборное суточное мониторирование АД (СМАД)** с интервалами измерения через 15 мин — 1 час. (В основе лежат осциллометрический метод E. Marey или аускультативный Н.С. Короткова с манжетой S. Riva-Rocci).

¹ «Околобазальным» («основным») считалось АД в момент пробуждения до вставания с постели, что уже, как минимум, не полностью совпадает с современными представлениями. Имеется также ссылка в указанной монографии на Элама и Смирка, которые считали основным наиболее низким АД, измеряемое в условиях определения основного обмена или близким к нему, а именно: утром, натощак до вставания с постели.

Имеется целый ряд преимуществ неинвазивного СМАД перед обычным (с субъективным участием измеряющего) измерением АД по Короткову, пусть даже многоточечному за сутки. В то же время есть и недостатки.

Среди показаний к СМАД: диагностика артериальных гипертоний и гипотоний (выявление «феномена белого халата», пограничной АГ, обследование лиц с гипертрофией левого желудочка сердца, ИБС, сосудистыми заболеваниями головного мозга, конституциональной гипотонией, синкопальными приступами и др.); определение показаний к назначению медикаментозной терапии, выбор препаратов, их доз, времени приема, оценка эффективности лечения в целом; научно-практические исследования.

Использование СМАД во многих исследованиях позволило уточнить ряд существенных деталей в суточной ритмике АД в норме и патологии. При этом, однако, другой ряд фундаментальных положений в данном вопросе, таких как факт ночного снижения АД, его динамика в течение дня, как указано, были известны еще до введения СМАД.

К преимуществам неинвазивного СМАД также относят:

- данные СМАД точнее отражают уровень АД в условиях обычной жизни пациентов;
- средние значения АД, полученные при СМАД, теснее связаны с поражением органов-мишеней, чем данные рутинных клинических измерений;
- регресс поражений органов-мишеней теснее связан со снижением среднесуточных значений АД, чем с «уровнем клинического АД»;

- данные СМАД до начала лечения могут иметь прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

К недостаткам неинвазивного СМАД относятся: технические погрешности, нарушения сна из-за периодического сжатия плеча раздуваемой манжетой и другие приводящие моменты (Parati G., 2000). J.P. Degaute с соавт. (1992) показали, что неинвазивное СМАД в его современном виде часто нарушает сон и это искусственно искажает суточный физиологический профиль АД. По сравнению с инвазивным непрерывным СМАД неинвазивный метод даже с относительно частыми дискретными измерениями не отражает абсолютную непрерывность. Отсюда также можно ожидать какие-либо искажения. Однако А. Villani с соавт. (1992), проводившие параллельные измерения непрерывным инвазивным методом и неинвазивным (с относительно частыми измерениями), не нашли существенных различий¹ в суточном профиле АД (СПАД).

В обзоре Ю.В. Котовской и Ж.Д. Кобалава (2004) оценка СМАД освещена с сугубо клинических позиций. Методу дана, с одной стороны, высокая оценка; с другой, указывается на недооценку домашнего самоизмерения АД с помощью автоматических электронных приборов с записью показателей. Эти методы рекомендуются как дополняющие друг друга.

Наиболее типичная почасовая кривая уровней АД у здорового человека (с нормальным АД), при нормальном ритме жизни со сном ночью, пред-

¹ Параллельное с неинвазивным СМАД (с дневными интервалами 15 мин. и ночными 30 мин.) внутриартериальное измерение АД непрерывно велось в течение 48 часов по оксфордской технике у 17 больных с мягкой и умеренной АГ.

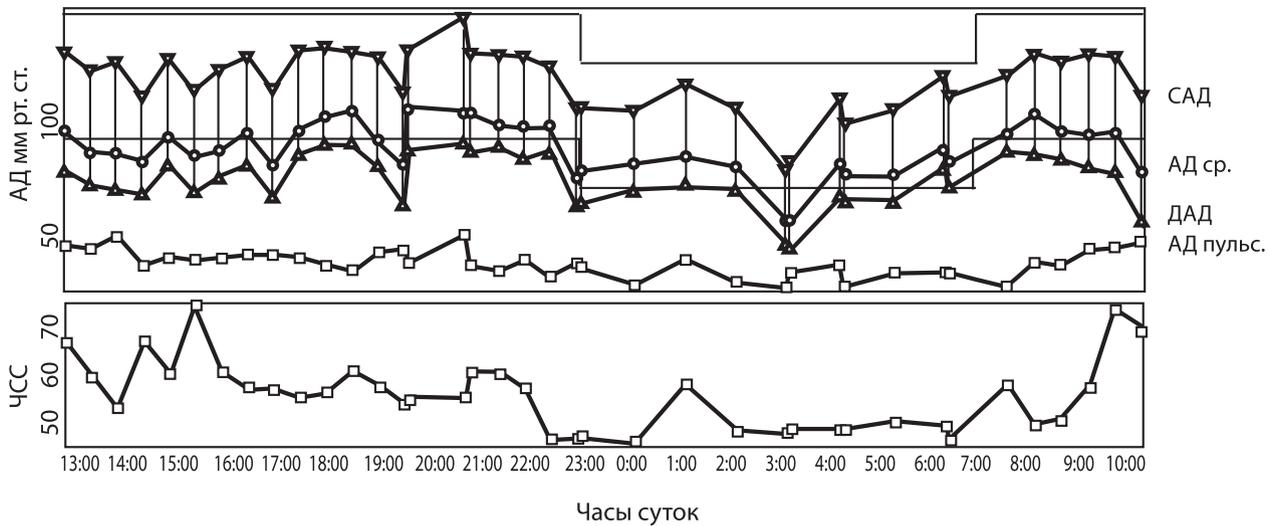


Рис. 1. Типичный суточный профиль АД, полученный при суточном мониторинге у нормотоника с обычным ритмом жизни (сном ночью).

ставлена на рис. 1. Самые низкие величины АД находятся в пределах 3–5 часов. Затем, еще во сне в предутренние часы, начинается подъем. Подъем оценивается по скорости и величине. В конечном итоге он может начать превышать уровни АД в дневные часы. При этом утренний подъем ограничивается, по одним данным, 9–10 часами, по другим — 12 часами. Обычно утренними часами с относительно более высоким АД считают первые 2–4 часа после пробуждения. Самые высокие показатели АД чаще имеют место в вечерние часы. Вместе с тем, в деталях для нормы есть и более широкие временные рамки: минимум давления иногда относят к интервалу 0–4 часа, максимум к 16–20 часам.

В настоящее время именно степени ночного (во время сна) снижения АД и его последующему подъему уделяется большое внимание. Оптимальным и наиболее часто встречающимся в норме является среднее ночное снижение АД на 10–20(22)% по сравнению со средним дневным (так называемые *dippers*). Другие имеющиеся варианты представлены в табл. 1 и они значимо реже имеют место в норме.

Относительно более резкое повышение АД начинается примерно за час до утреннего пробуждения. Большая относительная величина утреннего подъема имеет место у лиц с большим снижением АД в ночные часы, минимальная — у *night-peakers*.

При анализе утреннего подъема АД используют такие показатели, как величина подъема (ВУП), скорость (СУП) и индекс утренних часов (ИУЧ).

Методов расчетов и анализа суточных кривых (показателей), получаемых при СМАД, довольно много — см. приложение.

Таблица 1

Разделение индивидумов из общей популяции по группам с различными степенями ночного снижения артериального давления (СНСАД)¹

Название группы	Англоязычное название	СНСАД, %	Распространенность, %
Нормальная СНСАД	Dippers	10–22	60–80
Недостаточная СНСАД	Non-dippers	< 10	до 25
Избыточная СНСАД	Over-dippers	> 22	до 20
Устойчивое повышение ночного АД	Night-peakers	< 0 (показатель имеет отрицательное значение)	3–5

Механизмы суточного ритма АД. СПАД, являясь здесь результирующей категорией, обусловлен, естественно, соответствующей суточной динамикой прессорно-депрессорных механизмов (составляющие этих механизмов являются частью относительно прямого действия, частью же опосредованно действуют через предыдущие). Из всех прессорно-депрессорных факторов в суточной ритмике АД основное внимание обращается на мелатонин и симпато-адреналовую систему.

Мелатонин — депрессорный агент (Reiter R.J. с соавт., 2009). Ночью во время сна секретирует-

¹ Данная классификация предложена E. O'Brien с соавт. (1988) и является общепринятой. Авторы предложили ее, когда установили, что гипертоники non-dippers имеют более высокий риск развития инсультов, чем dippers.

Приведенное разделение относится и к систолическому (САД), и к диастолическому (ДАД) давлениям, но все же более к первому. Диссонансы в оценках этих двух показателей разработаны менее. Однако различные оценки суточного профиля артериального давления по систолическому и диастолическому давлению часты и будут еще чаще, если добавить оценки по пульсовому и по среднему АД.

ся порядка 70% мелатонина. Максимум его секреции эпифизом приходится на 3 часа, что совпадает с самым низким уровнем АД. (См. подробнее в разделе «Роль света ...».)

Активность симпатической (симпато-адреналовой) нервной системы — этой значимой прессорной системы — также имеет свой суточный ритм. Несмотря на множество методов определения степени активности этой системы, наиболее распространенным и достаточно адекватным, несмотря на некоторые сомнения на этот счет, является метод определения катехоламинов в плазме крови и/или экскреции с мочой.

Согласно M.L. Tuck с соавт. (1985), ночью во время сна конкордантно со снижением концентрации в крови норадреналина и ренина снижается и АД.

Вместе с тем, S. Dodt с соавт. (1997) нашли снижение концентрации в крови адреналина и норадреналина в фазе быстрого сна (она оказалась здесь ниже, чем в 1 и 2 фазах сна), которая преобладает перед пробуждением, когда АД начинает повышаться. Но при собственно утреннем пробуждении, когда АД продолжает расти, уровень адреналина значимо повышался. Норадреналин оказывается повышенным при вставании, он в большей мере отвечает за ортостаз (в это время АД продолжает расти).

G.F. Pieters с соавт. (1995) на основании исследования десяти адреналэктомированных субъектов вообще отрицают зависимость циркадного ритма АД от уровня секреции адреналина.

K. Stolarz с соавт. (2002) в патогенезе ночного (во время сна) снижения АД видят в основном сни-

жение активности симпатической нервной системы и повышение экскреции натрия (мелатонин является натрийуретиком). Точнее: недостаточная СНСАД объясняется недостаточностью снижения тонуса симпатoadреналовой системы и задержкой натрия. В доказательство приводится уплощение СПАД за счет отсутствия должного ночного снижения АД или вообще отсутствия такового при феохромоцитоме, гиперальдостеронизме, почечной артериальной гипертензии и даже без нее при почечной недостаточности; а также коррекция СПАД в рассматриваемом случае низкосолевой диетой.

Надо также иметь здесь в виду, что симпатическая нервная система, кроме прямого действия на непосредственные механизмы повышения АД — вазоконстрикцию резистивных сосудов с повышением общего периферического сопротивления и повышение сердечного выброса — проявляет опосредованное действие в том же направлении через спазм сосудов почек, активацию ренин — ангиотензин II — альдостероновой системы, продукцию эндотелием прессорных агентов и некоторые другие прессорные составляющие (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2003).

Согласно данным, приведенным в монографии И.И. Дедова и В.И. Дедова о биоритмах гормонов (1992), в утренние часы имеет место повышение таких прогипертонически направленных гормонов и веществ, как ренин, альдостерон (акрофаза в 6 часов), антидиуретический гормон (в период 4–7 часов).

В целом очевидно, что СПАД на определенном патогенетическом этапе определяется ритмом

баланса между симпатической и парасимпатической (сон — «царство вагуса») системами, прессорных и депрессорных эндокринно-гуморальных составляющих¹.

Схематически зависимость СПАД от структур, расположенных в нисходящем порядке, может быть представлена следующим образом (со всеми присущими схемам недостатками): гипоталамус — эпифиз — гипофиз — надпочечники — вегетативная нервная система — барорефлекс — эндотелий — прочие структуры, вырабатывающие гуморальные прессорные и депрессорные агенты. Импульсация может первично исходить из высших отделов ЦНС, сетчатки глаз, положения тела и др.

Есть ли некоторая зависимость СПАД от возраста и пола? В пожилых и старческих возрастах кривые суточного ритма АД уплощаются (Чибицов С. с соавт., 2007). Наибольшее уплощение идет по уровню ДАД. J. Staessen с соавт. (1992) отмечают это у лиц старше 70 лет². Имеются общие замечания, что наиболее выраженное снижение АД в ночное время во время сна имеется у молодых, затем кривые СПАД уплощаются постепенно (что соответствует общебиологическим представлениям об изменениях биоритмов с возрастом: амплитуда нарастает от детства к зрелому возрасту и затем снижается к старшим возрастам).

Вместе с тем, по нашим данным (Цфасман А.З., 1985), выраженное снижение систолического и диастолического АД в ночной период с

¹ В конечном итоге СПАД, естественно, зависит от колебаний величин периферического сопротивления и сердечного выброса, баланса между ними.

² Это соответствует снижению секреции эпифизом мелатонина у лиц старших возрастов (Жоркушко О.В. с соавт., 2008; см. также ниже).

минифазой в 2–4 часа ночи у людей старших возрастов остается.

К. Otsuka с соавт. (1990) нашли некоторые различия кривых СПАД в разных возрастно-половых группах. Повышение средней циркадной амплитуды АД, смещение акрофазы систолического и диастолического давления нарастали с возрастом только у женщин. Некоторые различия в типе (в величинах отклонения от средних) СПАД между мужчинами и женщинами отмечены G.L Schwartz с соавт. (2000).

В целом, в пределах работоспособных возрастов — молодом и среднем — циркадная динамика АД меняется, скорее всего, незначительно.

Стабильность типа кривой СПАД весьма относительна. По данному вопросу значительный интерес представляет исследование С. Чибисова с соавт. (2007). Суточное мониторирование АД проводилось всем исследуемым непрерывно в течение 7 суток со сном ночью. Отмечена крайняя нестабильность СПАД у одного и того же человека. При этом подчас наблюдался переход не только от одного типа кривой в соседний, но и из одного крайнего типа в противоположный: от over-dipper в night-reaker и наоборот.

Неустойчивость СПАД объясняется (Stolarz К., 2002) в основном колебаниями дневного давления, когда человек ведет активный образ жизни (ночное во время сна АД остается, обычно, более стабильным). Из внешних факторов, ведущих к таким изменениям, одними из наиболее значимых оказываются психоэмоциональные нагрузки.

Ж. Staessen с соавт. (1992) также пришли к выводу, что однократное СМАД недостаточно для заключения об индивидуальном типе СПАД.

Степень устойчивости и неустойчивости СПАД во многом определяется особенностями индивидуума, бытует даже термин: «лица с неустойчивым СПАД»¹.

Целый ряд экзогенных факторов (не говоря о природных) может отражаться на динамике уровней АД в течение суток. Среди прессорных воздействий, прежде всего, следует отметить: волнения, физические нагрузки, табакокурение, прием алкоголя, кофе, нагрузка натрием, перегрузка жидкостью и некоторые др. Внешние события в течение суток могут отразиться в конечном счете и на итоге расчета среднего процентного снижения АД в ночное время и, тем самым, на отнесении исследуемого к категории *dipper* или к иной категории (не говоря об оценке конкретных кратковременных пиков подъема АД на суточной кривой).

В частности, В.С. Волков с соавт. (2009) отмечают увеличение процентов *non-dippers* и *night-peakers* среди лиц, употребляющих 16 г и более поваренной соли. А.С. Leary с соавт. (2000) нашли выраженную зависимость СПАД от физической активности. При физической работе днем, ведущей к повышению АД в период ее выполнения, увеличивается вероятность «искусственного» отнесения человека в группу *dippers* или даже *over-dippers*. Физическая нагрузка ночью приводит к обратному результату.

Н.Р. Van Dongen с соавт. (2001) считают, что тип СПАД в большей мере определяется внешнесредовыми и поведенческими факторами, чем обычными эндогенными. При всем этом надо учитывать,

¹ По общим представлениям (Комаров Ф.И. с соавт., 1989), повторяемость биоритмов весьма относительна по своему содержанию, но воспроизводятся они по единым закономерностям.

что внешние факторы накладываются на генетические особенности (см. также «Заключение»).

Внешними воздействиями, видимо, можно объяснить и то, что К. Otsuka с соавт. (1990) нашли различия в кривых СПАД у жителей Японии в мегаполисе и в провинциях.

Одним из существенных факторов, влияющих на уровень АД во сне, должен быть и сам **характер сна**. Храп во время сна, ночное апноэ ведут к повышению АД в эти моменты (особенно последнее); более того, могут при выраженном и длительном существовании вызывать хроническую АГ с уплощением кривой СПАД (Morrell M.J. с соавт., 2000; Grote L. с соавт., 2001; Калинин А.Л., 2003).

Н.Э. Звартау с соавт. (2005) установили у лиц с синдромом ночного обструктивного апноэ / гипопноэ нарушение циркадной ритмики АД с отсутствием должного его снижения ночью, повышение АД в ночные и дневные часы и более высокие величины в ранние утренние часы. При этом большие изменения (более высокие относительные уровни) в ночные часы касались диастолического давления. Изменения в СПАД у лиц с синдромом ночного апноэ / гипопноэ отмечали и многие другие исследователи (Hoffstein V. с соавт., 1988; Carlson J. с соавт., 1993; Lavie P. с соавт., 2000; и др.).

Механизм повышения АД в момент обструктивного ночного апноэ видят, прежде всего, в повышении тонуса симпатической нервной системы с пиком в конце апноэ. Определенное место отводится гипоксии, «ложной гиперволемии» из-за усиления присасывающей силы отрицательного давления в грудной клетке. Рассматривается также значимость изменения барорефлекса, повышение

эндотелина-1 и активности некоторых других пресорных звеньев (Калинкин А.Л., 2003).

Бессонница (причин которой может быть множество), естественно, отражается на СПАД за счет повышения АД в ночное время (Portaluppi F. с соавт., 1997).

Г.А. Mansoor (2002) отмечает более беспокойный сон, судя по актографии, у non-dippers по сравнению с dippers.

Особый вопрос — о влиянии на уровень АД сновидений с учетом их характера. Нами (совместно с М.Л. Выдриным) этот вопрос изучался еще в домониторное — АД время. Больные будились в разные фазы сна и они опрашивались о наличии и характере сновидений. Оказывалось, что даже при страшных сновидениях, если бы все это происходило наяву, что должно было бы вести к стрессу и подъему АД, последнее у большинства значительно не повышалось (хотя в 19% АД все же повышалось). Объяснений этому может быть несколько. (Подобное исследование надо повторить в настоящее время уже с использованием не только мониторинга ЭЭГ, но и неинвазивного мониторинга АД.)

Трансмеридиональные¹ перемещения очевидно должны, исходя даже только из логических построений, на какое-то время менять СПАД. Это подтверждается и фактическими наблюдениями (Чиби-

¹ Относительно изменений СПАД в зависимости от широт фактических данных в литературе найти не удастся. Однако они явно имеются на крайних широтах в зависимости от природной освещенности, о чем говорят наши исследования, результаты которых см. в подразделе «Суточный профиль артериального давления у работающих в разные смены в полярные дни и ночи».

В обзоре С.И. Рапопорт (2007) о работе комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН отмечается существование «северной» гипертензии в высоких широтах с ультрадианной ритмикой.

сов С. с соавт., 2007). Что касается жизни в разных широтах, то у живущих в условиях Крайнего Севера СПАД, по мнению некоторых исследователей (Поляков В.Я., 2006; Саламатина Л.В. с соавт., 2006), в деталях несколько нарушается в неблагоприятную сторону (однако это показано только у лиц с АГ; здесь нужны уточняющие исследования).

В части **сезонных колебаний СПАД**, согласно обзора О.М. Хромцовой (2002), данные весьма пестрые. У лиц с нормальным давлением те или иные небольшие сезонные колебания СПАД отмечены. При гипертонической болезни изменений СПАД в зависимости от сезона года не выявлялось.

* *
*

Артериальная гипертония. Суточное мониторирование артериального давления позволило уточнить границы нормального давления, за которыми начинается АГ. Если до того граница определялась по единичным точечным измерениям, то с появлением мониторных методик определения СПАД к этому добавились средние величины за сутки, и отдельно за день и ночь во время сна (табл. 2).

Закономерным считается постепенное (по мере прогрессирования стадии ГБ и степени АГ) уплощение кривой СПАД за счет уменьшения СНСАД¹. Может появляться и вечерне-ночной вариант

¹ Происходит это на фоне снижения общего уровня мелатонина и изменения его суточной ритмики.

В самой начальной стадии — нейроциркуляторной дистонии отмечается повышение в целом продукции мелатонина и коэффициента различий ночь/день (Малиновская Н.К. с соавт., 2004).

Обзор о роли мелатонина в повышении АД, его продукции и суточной ритмике у больных с ГБ — см. в том же сообщении Н.К. Малиновской с соавт. «Мелатонин и сердечно-сосудистая система» (2004).

Таблица 2

**Нормативы АД (мм рт.ст.), разграничивающие нормотонию
от гипертонии с учетом времени суток**

Категории по уровню АД	Время суток вне зависимости от времени суток по данным точечных измерений	средние величины по данным СМАД		
		сутки	день	ночь
Оптимальное АД	$\leq 120/80$			
Нормальное АД	$\leq 130/85$	$\leq 130/80$	$\leq 135/85$	$\leq 120/70$
Высокое нормальное АД	130–139/85–89			
Гипертония	$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	$\geq 140/90$	$\geq 125/75$
Гипертония 1-ой степени	140-159/90–99			
Гипертония 2-ой степени	160–179/100–109			
Гипертония 3-ей степени	$\geq 180/110$			
Изолированная систолическая гипертония	$\geq 140/ < 90$			

наиболее высокого АД (Drager L.F. с соавт., 2009). Уже относительно рано отмечаются большая величина и скорость утреннего подъема АД (Carmona J. с соавт., 1992), увеличивается нагрузка давлением (цит. по И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой, 2007). Постепенно увеличивается вариабельность систолического и диастолического АД.

П.П. Тихонов и А.А. Соколова (2007) отмечают увеличение процента non-dippers среди больных гипертонической болезнью I и II стадий по сравнению с нормотониками в 2 раза (39% и 19% соответственно).

У лиц с АГ, у которых имеет место сдвиг СПАД по типу non-dippers, чаще и в большей степени, чем при прочих равных условиях у dippers, встречается поражение органов-мишеней (Routledge F., McFetridge — Durdle J., 2007). Эти же авторы считают, что вариант non-dipper у формально нормотоников есть предвестник АГ. Факторы риска возникновения варианта non-dipper те же, что и АГ, а именно: увеличение возраста, постменопауза, повышенная чувствительность к соли, страхи, стресс, депрессия, неблагоприятные социально-экономические условия и, что ближе к рассматриваемому вопросу, качество сна, ночное апноэ.

М. Munakata с соавт. (1991) нашли, что при АГ акрофаза кривой суточного профиля систолического давления у юных лиц иная, чем у взрослых и лиц старших возрастов (что не отмечено при нормотонии). В целом схожие результаты опубликованы В.В. Загайновым с соавт. (2001).

В отношении СПАД при систолической гипертонии мнения противоречивы: от отсутствия ночного снижения, до его крайней выраженности — часты

over-dippers. Во многом, видимо, дело в видах систолической гипертонии, которых насчитывается несколько. По нашим данным (исследование проведено с участием М.Л. Выдрина), у лиц со склеротической систолической гипертонией старших возрастов есть достаточно выраженное ночное снижение и САД, и ДАД с обычной минифазой к 3 часам ночи (Цфасман А.З., 1985). К.Казуоми с соавт. (1996) при этой же систолической гипертонии отмечали частые весьма выраженные ночные снижения АД, что вело к нарушениям мозгового кровообращения. Вместе с тем, Б.И. Гельцер и В.Н. Котельников (2001) обнаруживают при систолической гипертонии старших возрастов меньший перепад АД «день-ночь» и повышенный подъем в утренние часы. Авторы объясняют это относительным усилением симпатической активности ночью, не исключая и изменения в холинергической системе. В симпатическом звене ими отмечена даже инверсия суточного ритма.

При целом ряде симптоматических артериальных гипертоний имеет место недостаточное (вплоть до полного отсутствия) ночное снижение АД (почечные гипертонии, феохромоцитома, гиперальдостеронизм, синдром Кушинга — включая лекарственный гиперкортицизм, эклампсия). Такая же ситуация при злокачественной гипертонии. Особо обращается внимание на ускоренное уплощение кривых СПАД при гипертонии, сочетающейся с метаболическим синдромом (Землянская М.М., 2009), при сахарном диабете с нейропатией (Ikeda T. с соавт., 1993) и особенно с поражением почек (Котовская Б.В. с соавт., 2003).

Таблица 3

Нижние границы нормы АД при СМАД в средних величинах за день и ночь (мм рт.ст.)

Пол	Возраст (лет)	День	Ночь
Мужчины	< 50	108/65	90/48
	> 50	108/68	87/50
Женщины	< 50	90/60	84/45
	> 50	100/60	84/49

Суточная динамика АД при **артериальной гипотонии**, по понятным причинам¹, изучалась менее, чем при гипертонии. Прежде всего, есть разногласия в уровнях АД, с которых начинается гипотония. Эти уровни колеблются от 95/60 до 105/65 (и даже 110/65) мм рт.ст. при обычном точечном измерении безотносительно ко времени, возрасту и полу. С учетом возраста для лиц до 25 лет предлагается норматив ниже 100/60 мм рт.ст., старше 25 лет — ниже 105/65 мм рт.ст.

При СМАД, когда речь идет об опасном снижении АД у гипертоников (обычно при антигипертензивной терапии), за гипотонию принимаются: среднее дневное АД менее 90/60 мм рт.ст., среднее ночное менее 80/50 мм рт.ст.

О'Brien с соавт. (1991; цит. по И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой, 2007) предлагают за артериальную гипотонию при СМАД принять средние дневные и ночные величины АД с учетом возраста и пола, представленные в табл. 3.

Характерным для артериальной гипотонии (конституциональной) считается СПАД с монотонно-плоской кривой (Овчинникова В.А., 2000).

¹ Поскольку она (идиопатическая, эссенциальная, конституциональная, нейроциркуляторная) не столь распространена и не столь опасна в сравнении с артериальной гипертонией.

* *
*

Отдельный вопрос: насколько нарушения в СПАД могут служить предикторами сердечно-сосудистых катастроф, коррелировать с поражением органов мишеней, прежде всего с гипертрофией миокарда левого желудочка. Насколько данные СПАД должны учитываться при назначении антигипертензивной терапии. (Частично утвердительный ответ на этот вопрос дан выше в приведенной ссылке на исследование F. Routledge и J. McFerdridge — Durdle, 2007.)

Очевидно совпадение во времени учащения инсультов, скрытой или малосимптомной ишемии головного мозга, инфарктов миокарда, внезапной сердечной смерти с утренним подъемом АД (после средненочного снижения) (Muller J.E., 1985; Giles T.D., 2006; и др.) Это время определяется между 6 и 12 часами, с пиком указанных событий в 9 часов. В эти же утренние часы перед пробуждением, при самом пробуждении и вставании активируются и некоторые другие физиологические и биохимические факторы, которые могут способствовать сердечно-сосудистым катастрофам; например, повышается свертываемость крови, т.е. нарастает риск тромбообразования. Отсюда некоторая неясность в значимости подъема АД как фактора, ведущего к данным сердечно-сосудистым событиям. Однако есть все же основания считать, что подъем АД здесь как причина достаточно значим сам по себе.

По данным Т. Ohkubo с соавт. (2002), недостаточное ночное снижение АД независимо от других факторов увеличивает риск сердечно-сосудис-

той смерти. Повышение коэффициента ночь/день систолического или диастолического АД на 5% увеличивал риск сердечно-сосудистых «событий» на 20%. Это относится не только к гипертоникам, но и лицам, которые при обычном амбулаторном наблюдении относились к нормотоникам с АД < 135/80 мм рт.ст. (Данные получены при наблюдении за полутора тысячами пациентов в течение 4—9 лет).

Принято считать, что увеличение массы миокарда более коррелирует именно с уровнем повышенного ночного АД. P. Palatini с соавт. (1992) отмечают прямую корреляцию между высотой ночного АД и поражением всех органов-мишеней. Однако R. Fagard с соавт. (1995) не нашли здесь большей зависимости, чем при сопоставлении с дневным уровнем АД; слабое значение имел в данном отношении и коэффициент ночь/день.

Есть и общеизвестная обратная сторона: выраженное ночное снижение АД может вызывать в этот момент ишемию жизненно важных органов, способствовать развитию ишемических инсультов и других близких состояний. Особенно это существенно при развитии стенозирующем атеросклерозе у лиц старших возрастных групп (Kazuomi K. с соавт., 1996).

Показатели суточного профиля АД¹

Показатель	Расчет	Нормы	Клиническое значение
1	2	3	4
Средние значения АД	Среднее арифметическое, медиана и мода значений АД за определенные промежутки времени (сутки, день, ночь, почасовые). Чаще используется среднеарифметическое значение АД	Днем 135/85 мм рт.ст. Ночью 120/70 мм рт.ст.	Точнее отражают истинный уровень АД. Коррелируют со степенью поражения органов-мишеней у больных АГ (доказана связь между микро- и макроальбуминурией, уровнем креатинина плазмы крови и скоростью клубочковой фильтрации, массой миокарда ЛЖ, нарушением функции ЛЖ, риском церебральных осложнений, тяжестью ретинопатии)
Показатели нагрузки давлением	Индекс времени (ИВ) — процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные	Для САД и ДАД < 25% за сутки; < 10% за ночь и < 20% и < 15% за день соответственно.	Более точно, чем средние значения АД, характеризуют гипербарическую нагрузку на органы-мишени; ИВ теряет информативность при высоких

¹ По обзору И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой (2007).

1	2	3	4
	интервалы (днем выше 140/90 мм рт.ст., ночью выше 120/80 мм рт.ст.)		величинах АД, в то же время ИП сохраняет информативность, поэтому введение этого показателя приобретает особое значение у пациентов, имеющих ИВ, близкий к 100% («эффект насыщения»). В диапазоне пограничных и умеренно повышенных величин АД ИП демонстрирует динамику, сходную с ИВ, но без эффекта насыщения; показана тесная корреляционная связь между ними и индексом массы миокарда, диастолической функцией ЛЖ, размерами левого предсердия; они являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ
	Индекс измерений — процент измерений, при которых значения АД превышают нормальные значения в отдельные временные интервалы	Для САД и ДАД < 25% за сутки; < 10% за ночь и < 20% и < 15% за день соответственно.	
	Индекс площади (ИП) — показатель «площади под кривой» суточного профиля АД в отдельные временные интервалы (площадь фигуры, ограниченная сверху кривой повышенного АД и снизу верхней границей нормального АД)	Общепризнанные нормы не выработаны	

1	2	3	4
Суточный ритм АД	Степень ночного снижения (СНС) или суточный индекс (СИ) АД — разница средних значений АД, рассчитанный за периоды бодрствования и сна, выраженная в процентах. Рассчитывается отдельно для САД и ДАД по формуле СНС или СИ АД — (АДдень — АДночь) x 100% / АДдень	<p>Нормальная СНС АД (в англоязычной литературе — «дипперы»): 10% > СНС < 20% .</p> <p>Недостаточная СНС АД (в англоязычной литературе — «нон-дипперы»): СНС < 10% .</p> <p>Повышенная СНС АД (в англоязычной литературе — «овер-дипперы»): СНС > 20% .</p> <p>Устойчивое повышение ночного АД (в англоязычной литературе — «найт-пикеры»): СНС < 0%</p>	Уменьшение СНС АД и ночная гипертония у больных АГ ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, выраженностью микроальбуминурии и большей частотой развития цереброваскулярных осложнений по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом или нормальным снижением АД во время сна
Вариабельность АД	Стандартное отклонение от средней величины, взаимная корреляция вариабельности от суточного ритма АД и низкая устойчивость к изменениям интервалов между измерениями.	Для САД днем и ночью 15 мм рт.ст.; для ДАД — 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью	Увеличивается с возрастом. Высокая вариабельность АД коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ, уровнем креатинина плазмы и степенью изменений глазного дна. Связана с более частым развитием поражения органов-мишеней и увеличением

1	2	3	4
	Программа обработки результатов СМАД предполагает использование для анализа вариабельности расчет стандартного отклонения АД от кривой суточного ритма		частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ
Подъем АД в утренние часы	Максимум АД в утренние часы — максимальные значения АД в период ± 2 ч от времени пробуждения и подъема пациента (как правило, с 4 до 10 ч утра).		Большая величина и высокая скорость роста АД в ранние утренние часы является независимым фактором риска гипертрофии миокарда ЛЖ; ВУП недостаточно информативен у больных с монотонным суточным профилем АД. Более полную характеристику дает совместное изучение ВУП и СУП АД. Показана прямая корреляционная зависимость между ВУП, СУП и индексом массы миокарда ЛЖ
	Величина Утреннего Подъема АД (ВУП) — разница между максимальным и минимальным АД в период ± 2 ч от времени пробуждения и подъема пациента (ВУП — АД _{макс} — АД _{мин})	Для САД и ДАД $< 56,5$ мм рт.ст.	

1	2	3	4
	Скорость Утреннего Подъема АД (СУП) СУП — (АД _{макс} — АД _{мин}) (t АД _{макс} — t АД _{мин})	Для САД и ДАД < 10 мм рт.ст.	
	Индекс Утренних Часов (ИУЧ) учитывает в виде тройного произведения потенциально неблагоприятные факторы — повышенный уровень АД, ЧСС и скорость изменения АД; ИУЧ — d/dt(АД) x АД x ЧСС (мм рт.ст. 2 x мин-2)		
Индекс времени гипотонии	Позволяет оценить частоту эпизодов гипотонии и определяется как процент измерений АД ниже определенного уровня	АД менее 90/60 мм рт.ст. днем и АД менее 80/50 мм рт.ст. ночью	Частота эпизодов гипотонии рассматривается в качестве одного из критериев безопасности антигипертензивной терапии в связи с возможностью развития ишемических (гипоперфузионных) осложнений со стороны сердца и головного мозга при резком и/или чрезмерном снижении АД

1	2	3	4
Показатели продолжительности и стабильности антигипертензивного эффекта	Коэффициент Т/Р — отношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному (%) — рассчитывался как отношение среднего снижения АД в промежутке между 20 и 24 ч после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата	Антигипертензивные препараты, назначаемые 1 раз в сутки должны иметь Т/Р не менее 50% при выраженном гипотензивном эффекте и не менее 67% при незначительном пиковом эффекте	В идеале величина Т/Р должна быть близка к 100%, что свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии зивном эффекте и не менее 67% при незначительном пиковом эффекте отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждает обоснованность дозы и однократного приема препарата. Значение Т/Р менее 50% свидетельствует о не достаточном гипотензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотонии на пике действия препарата, что требует коррекции кратности приема и/или дозы лекарственного средства
	Индекс нестабильности антигипертензивного действия (ИНД) — величина обратная индексу сглаженности, используемому зарубежными учеными, — рассчитывается как отношение стандартного отклонения от среднего снижения АД к среднему снижению АД за интервал дозирования препарата (m/M).	Низкий ИНД (0-0,5) свидетельствует об эффективности и стабильности действия препарата на протяжении всего интервала времени между приемами. ИНД более 0,5 свидетельствует о недостаточной эффективности применяемой дозы препарата и кратности приема либо о неравномерности его эффекта	ИНД отражает действие препарата в течение суток и лишен недостатков коэффициента Т/Р, отражающего всего два периода — пиковое и остаточное действие.

1	2	3	4
	<p>Значения ИНДп, рассчитанные по часовым средним значениям АД, превышают значения ИНД, рассчитанные за 4 интервала времени.</p> <p>Коэффициенты ночь (N) и день (D) рассчитываются отдельно для САД и ДАД, для дня и ночи по формуле: $(\Delta\text{АД до лечения} - \Delta\text{АД после лечения}) \times 100\% / \Delta\text{АД до лечения}$. Индекс N/D рассчитывается отдельно для САД и ДАД по формуле: $(\Delta\text{АД ночь} / \text{АД исходное ночь}) / (\Delta\text{АД день} / \text{АД исходное день})$</p>	<p>Равномерным эффект считался при коэффициенте ≈ 1</p>	<p>Коэффициенты ночь (N), день (D) и соотношение N/D используются для оценки действия препаратов в ночное и дневное время. Индекс N/D характеризует выраженность действия препарата ночью по сравнению с дневным временем</p>

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ БОДРСТВОВАНИИ—РАБОТЕ,
ВКЛЮЧАЮЩЕЙ НОЧНОЕ ВРЕМЯ**

Изучение «усредненной общей» для когорты людей, работающих с ночными сменами, суточной динамики АД в рабочее время производилось разными методами, начиная с построения кривых по временным (часовым) точкам уровней давления при приходе на работу в самые разные часы суток. Такое явится достаточно доказательным для определения усредненного СПАД в данном случае при большом числе людей в группах и большом числе точек измерения, доходящих соответственно до десятков и сотен тысяч, или, по крайней мере, до сотен и тысяч.

В конкретных нижеследующих оригинальных исследованиях разработка касалась машинистов локомотивов (все мужчины в возрасте 17–62 лет)¹. Работа их начинается в самое разное время суток. Перед допуском в рейс они проходят медосмотр, включающий и измерение АД. АД измеряется аппаратным (КАПД-01-СТ) методом, в основе которого метод Короткова, но регистрация аускультативных фаз производится аппаратом без непосредственного участия измеряющего. Результаты заносятся в базу данных. За год на каждого человека набирается порядка 150 измерений АД с произвольным разбросом по всем часам суток. В части случаев производятся такие же послерейсовые измерения АД, анализ их произведен отдельно.

¹ Все приводимые ниже оригинальные исследования включают в себя только мужчин в пределах указанного возрастного интервала.

Другим методом являлся метод СМАД.

Использовался также рутинный метод измерения АД Куроткова с многократными измерениями в течение суток до и после работы и в процессе самой работы.

Усредненные показатели АД по часам суток во время работы (т.е. в часы бодрствования, включая ночные рабочие часы) для общей когорты работающих с ночными сменами представлены на рис. 2. В данной общей когорте находились, главным образом, лица с артериальной нормотонией, а также гипертонией (в основном мягкой) и тенденцией к гипотонии.

Из данных рис. 2 вытекает, что, исходя из усредненных обобщенных показателей, во время бодрствования — работы в разные часы суток имеет место следующий циркадный ритм САД:

- наиболее низкий уровень в ночные часы с пиком вниз в 3–5 часов, и наиболее высокий в вечерние часы с пиком в 19 часов (при этом постепенный подъем начинается примерно с часа дня);
- утренний подъем АД в конечной точке достигает среднедневного, но не превышает его.

Представленная здесь же суточная кривая уровней ДАД в основном повторяет форму кривой САД с той разницей, что ночное снижение очень незначительное и при утреннем подъеме в ранние утренние часы ДАД превышает показатели середины дня. Кривая среднединамического АД по форме ближе стоит к таковой для ДАД.

Пульсовое АД, отражающее соотношения САД и ДАД, ведет себя в рассматриваемой общей когорте работающих с ночными сменами следующим образом. В глубокие ночные часы (3–4 часа) оно оста-

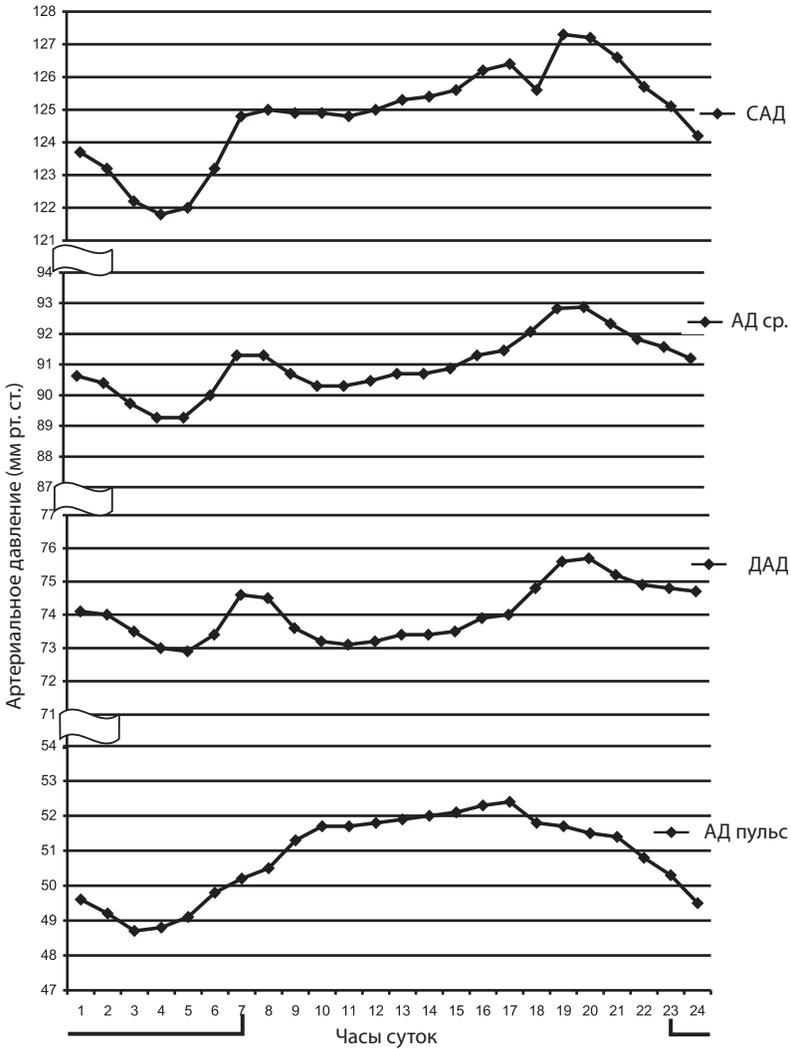


Рис. 2. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время в общей когорте лиц, работающих с ночными сменами. (Метод многоразового предметного измерения АД; $n = 30\,566$, число измерений АД – 497 122).

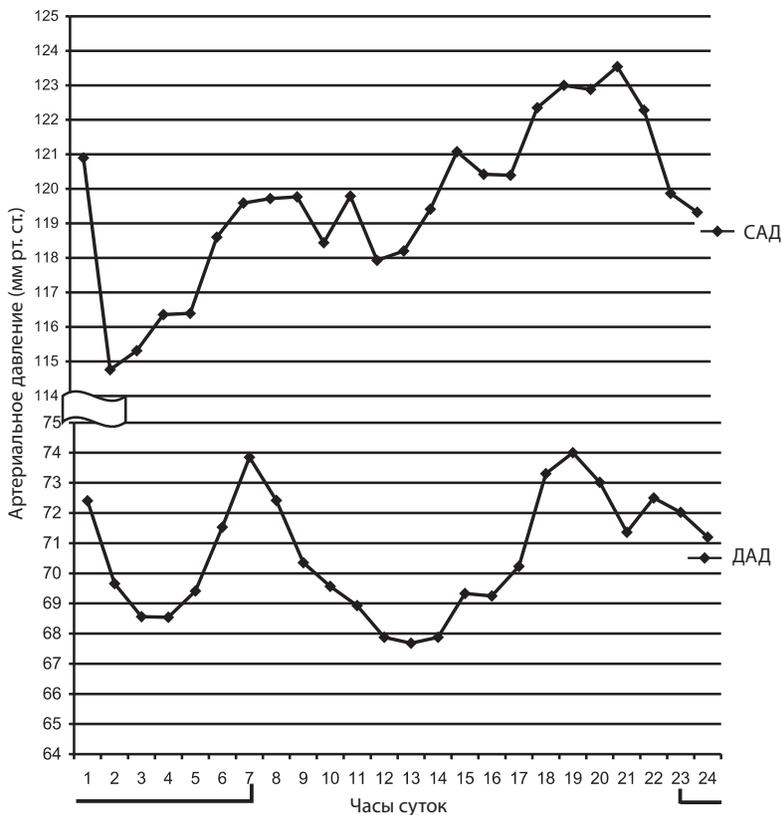


Рис. 3. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время в «чистой» подгруппе нормотоников, работающих с ночными сменами. (Метод многоразового предменного измерения АД; $n = 250$, число измерений АД — 22 796).

ется наиболее низким, что отражает несколько большее в абсолютных величинах снижение в это время САД. К 17 часам, когда пульсовое давление наиболее высокое, относительно более высоким является САД. Ко времени верхнего пика САД и ДАД к 18–19 часам пульсовое АД уже снижается,

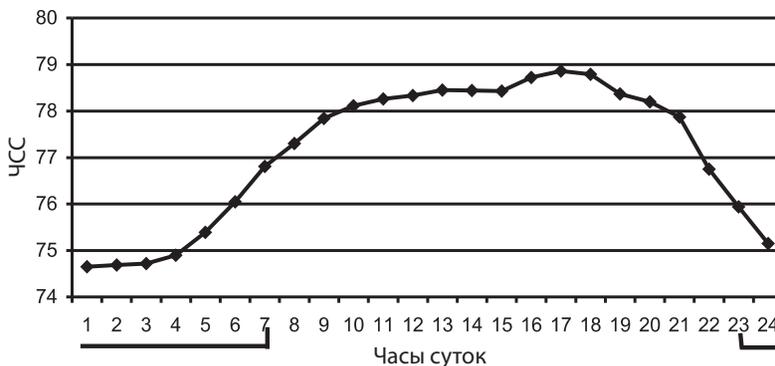


Рис. 4. Распределение усредненных уровней ЧСС по часам суток в рабочее время в общей когорте лиц, работающих с ночными сменами. (Метод многократного предсменного измерения ЧСС; $n = 30\,566$, число измерений ЧСС — 497 122).

что отражает в данном случае относительно больший рост ДАД.

На рис. 3 представлена динамика САД и ДАД в тщательно отобранной «чистой» подгруппе нормотоников. Ситуация здесь близка к таковой в общей когорте. При этом ночное ДАД, хотя и значительно снижается, но все же несколько превышает среднедневное.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) (рис. 4) также наиболее низкая при бодрствовании и работе ночью, затем она поднимается днем, достигая наибольшего уровня в 16–18 часов, что в целом сходно с динамикой АД, хотя полностью, по часам, и не совпадает.

Раздельный анализ СПАД по возрастным десятилетиям (в пределах рабочих возрастов) не выявляет различий в форме кривых во время бодрствования — работы в разные часы суток (рис. 5). При этом, естественно, с каждым десятилетием уровень

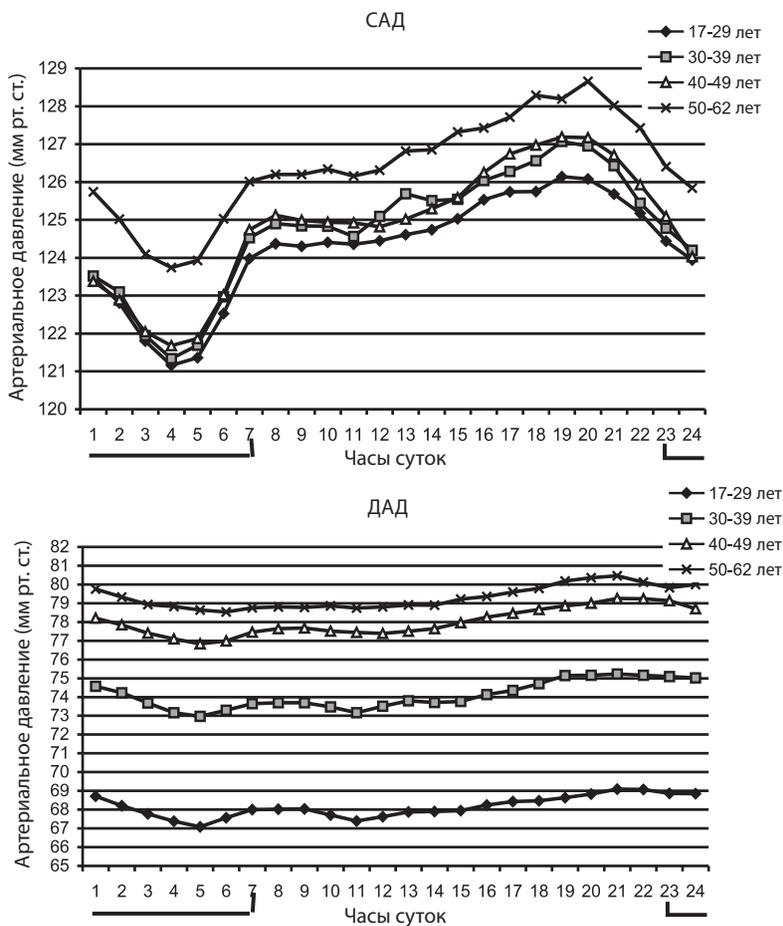


Рис. 5. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время у лиц, работающих с ночными сменами, в различных возрастных группах из общей когорты. (Метод многоразового предсменного измерения АД; $n = 30\,566$, число измерений АД — 497 122). (Достоверность различий по высоте кривых САД для возрастов 17–29 лет и 30–39 лет, и тем более, 50–62 лет; и также всех кривых ДАД между собой высокая — $p < 0,01$).

кривых повышается в связи с хорошо известным ростом АД с возрастом (в пределах нормотонии, увеличением процента лиц с артериальной гипертонией и снижением числа лиц с гипотонией).

Нет существенных различий здесь в форме суточных кривых АД и по временам года, но зимой уровень их несколько выше (рис. 6).

Насколько приведенные данные о динамике АД при бодрствовании — работе в разные часы суток корреспондируют с данными у людей, ведущих нормальный образ жизни, т.е. бодрствующих днем и спящих ночью?

При работах с ночными сменами во время бодрствования ночью остается циркадное снижение АД в типичные для этого часы (по направлению такое, как если бы человек спал), но снижение это небольшое (данные по всей «смешанной» когорте). Если перенести терминологию с индивидуальной оценки на групповую кривую, то она для общей когорты соответствует non-dipper. [По САД усредненная кривая расценивается как выраженная non-dipper (СНСАД 2,0%), по ДАД также non-dipper, но почти на грани с night-peaker (СНСАД 0,4%). Для СПАД «чистой» подгруппы нормотоников соответственно 2,4% и 0,1%, т.е. здесь та же оценка.]

Сопоставление с данными других исследований показывает следующее.

S. Sandberg с соавт. (1988) при СМАД нашли у работающих в ночные смены инверсию кривых СПАД: большее АД ночью и меньшее днем, т.е. тип night-peaker. Близки к этому выводы в работе Chau N.P. с соавт. (1989). H. Sternberg с соавт. (1995) нашли акрофазу САД и ДАД в ночные смены в 22–23 час,

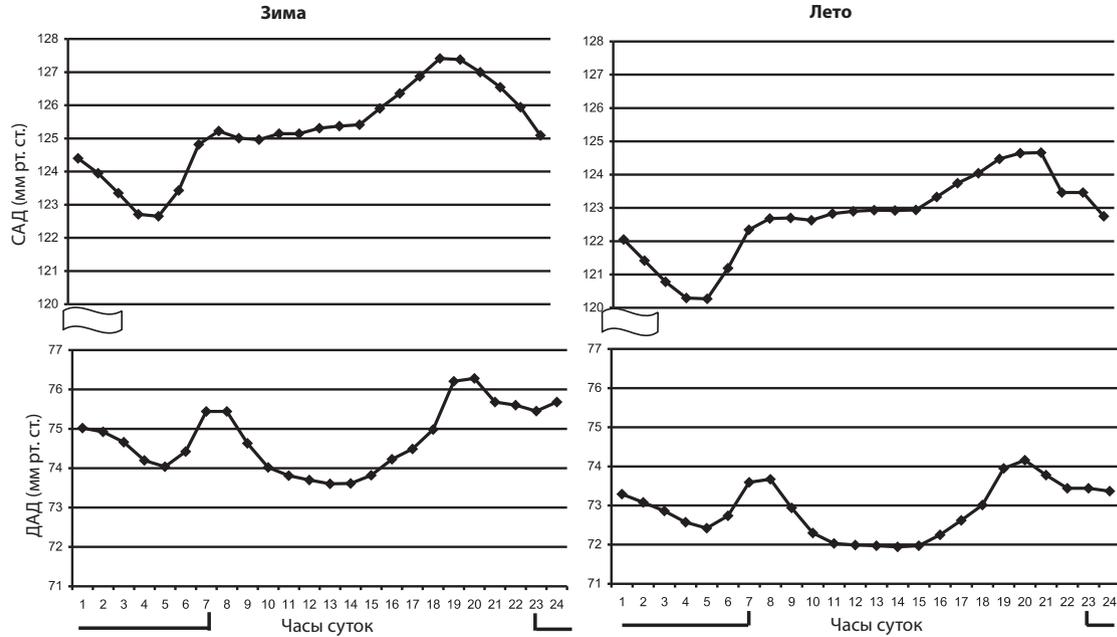


Рис. 6. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время в общей когорте лиц, работающих с ночными сменами, с учетом времени года. (Метод многократного предсменного измерения АД; $n = 30\,566$, число измерений АД — $497\,122$). (Достоверность различий кривых САД и ДАД — и тех и других между собой в разное время года высокая — $p < 0,01$.)

дневные — в 10–11 часов. В работах F. Yamasaki с соавт. (1998) и T. Kitamura с соавт. (2002) отмечено, что у работающих со скользящим графиком СПАД в сутки с ночными сменами меняется с dipper на non-dipper.

Исследование О.Л. Барбараш с соавт. (2008) методом СМАД касалось врачей хирургических и терапевтических профилей, несущих суточные дежурства (исследование проведено в сутки дежурств). В терапевтической группе по САД dippers было 35%, non-dippers — 23%; по ДАД dippers — 26%, over-dippers — 16%; night-peakers — не было. Иная ситуация у хирургов: dippers ни по САД, ни по ДАД не было; были night-peakers по САД в 3%, а по ДАД в 16%. Надо полагать, что дело здесь в активной хирургической деятельности по ночам.

У врачей, работающих с суточными дежурствами «по телефону», M. Rauchenzauner с соавт. (2009) при СМАД отметили более высокие значения среднесуточного и ночного ДАД во время дежурства в сравнении с сутками отдыха (83,5 и 80,2; 75,4 и 73,0 мм рт.ст. соответственно, $p=0,025$ в обоих случаях).

Все эти данные в основном подтверждают приведенное выше.

Касательно вечернего подъема АД в рассматриваемой категории работающих в различные часы суток, то сравнение с ведущими обычный образ жизни со сном по ночам показывает: в последней группе также в вечерние часы наблюдается наибольший подъем АД (см. предыдущий раздел), т.е. здесь также нет больших особенностей во время работы у работающих с ночными сменами.

В отношении повозрастного анализа, не выявившего в настоящем исследовании различий в циркадном ритме АД у бодрствующих — работающих в ночные часы, надо заметить, что в популяции

практически всегда спящих ночью дневные и ночные различия суточных кривых давления нивелируются в основном лишь в старших возрастах (которые здесь в разработку не вошли). Сам факт роста АД с возрастом подтверждается на современном этапе СМАД (O'Brien E. с соавт., 1991).

Факт более высокого уровня временных суточных кривых АД в рассматриваемом контингенте зимой по сравнению с летом (при обычной одинаковой их форме в оба периода) совпадает с данными для лиц общей популяции, ведущей обычный суточный ритм жизни. При этом В.Я. Поляков (2006) отмечает у живущих в северных регионах еще и снижение процента *dippers* и нарастание *non-dippers* и *night-peakers*.

Изучение усредненного СПАД при работе в разное время суток по АД, измеряемому в конце рабочих смен (когда человек устал от работы), также показывает, что суточный профиль остается по форме обычным. Т.е. он близок к такому же, какой свойственен приходящим на работу и у спящих по ночам: наиболее низок он в ночные часы и наиболее высок в вечерние.

У лиц, работающих с ночными сменами, с **артериальной гипертонией** усредненная суточная динамика АД во время бодрствования — работы представлена на рис. 7. В исследование вошли лица с высоким нормальным АД и I стадией гипертонической болезни при мягкой гипертонии.

В группе лиц с высоким нормальным АД особенностью является затяжной подъем ДАД в вечерние часы с переходом на ранние ночные, а также отсутствие его спада в ночные часы бодрствования — работы по сравнению с дневными. Кривая

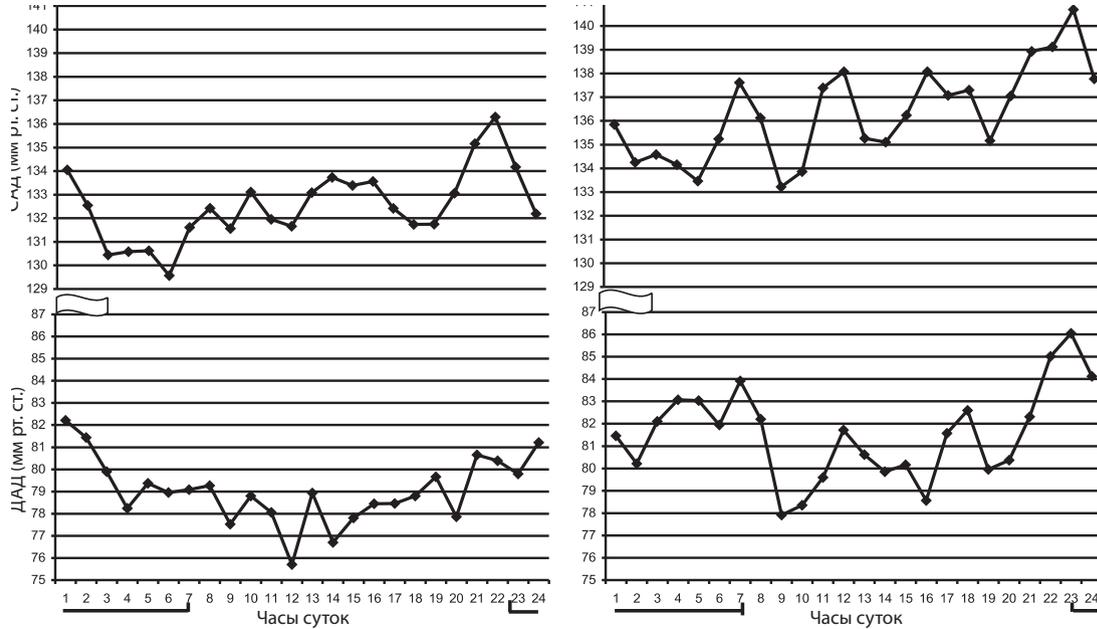


Рис. 7. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время в группах лиц, работающих с ночными сменами, с тенденцией к АГ и мягкой артериальной гипертензией. (Метод многократового предсменного измерения АД; А. в группе с высоким нормальным АД $n = 234$, число измерений АД — 8101; Б. в группе с I ст. ГБ соответственно 164 и 5676).

СПАД для ДАД характеризуется как night-peaker (степень ночного повышения ДАД — 1,9%). Кривая САД остается обычного для всей когорты и нормотоников профиля, т.е. со снижением в ночные часы и характеризуется как non-dipper (СНСАД — 1,2%).

При I стадии гипертонической болезни выявляемые как и для предыдущей группы особенности суточной кривой ДАД в части отсутствия снижения этого давления в рабочие ночные часы становятся еще более выраженными. Усредненная кривая относится к категории night-peaker (степень ночного повышения ДАД — 2,3%). Форма кривой САД близка к обычной, т.е. характерной в данном случае для таковой во всей когорте работающих с ночными сменами (кривая характеризуется как non-dipper — СНСАД 1,2%). (Большие неровности кривых в рассматриваемых случаях, скорее всего, объясняются сравнительно небольшим числом обследованных и точек измерения давления). Более рельефно отмечаемые особенности можно видеть на рис. 8.

То же подтверждается и при ином методическом подходе: АД измерялось дискретно многократно в процессе работы — рейса в разное время суток классическим методом Короткова (Цфасман А.З. с соавт., 1983). Динамика АД представлена на рис. 9. За базальное давление, величина которого принимается на данном рисунке за 100%, взяты усредненные наинизшие величины при ночном сне в группах нормотоников и гипертоников с мягкой артериальной гипертонией. Из рисунка следует, что и при данном методическом подходе к исследованию остается тот же вывод:

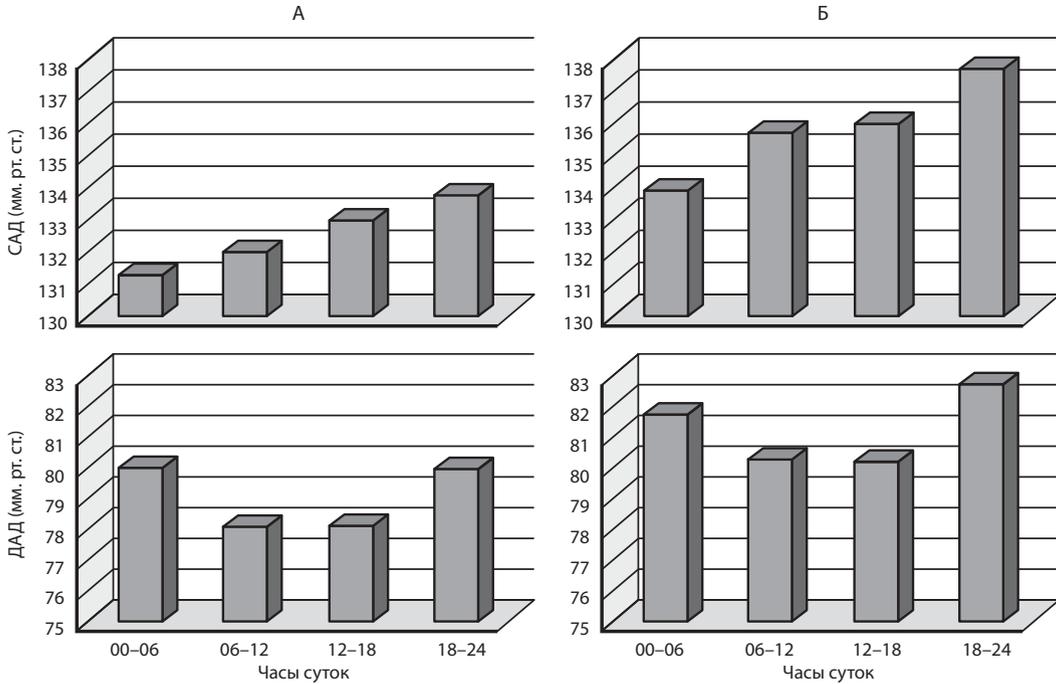


Рис. 8. Распределение усредненных уровней АД по четырем временным отрезкам суток в рабочее время. (Метод многоразового предсменного измерения АД; А. n в группе с высоким нормальным АД — 234, число измерений АД — 8101; Б. в группе с I ст. ГБ соответственно 164 и 5676).

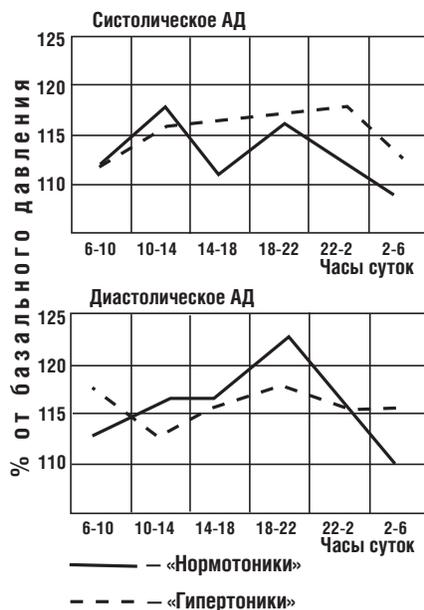


Рис. 9. Распределение усредненных по часам суток уровней АД в рабочее время у работающих с ночными сменами нормотоников и гипертоников, полученных при многоточечном измерении АД в процессе работы классическим методом Короткова (n — 79).

несмотря на работу — бодрствование по ночам СПАД у нормотоников остается по форме обычным (т.е., как и для спящих по ночам) — наиболее низкое давление имеет место в ночные часы. В случае гипертонической болезни (представлена I и II стадиями заболевания) суточные кривые давления носят более монотонный характер. Особенно обращает на себя внимание отсутствие значимого снижения в ночные часы диастолического давления.

Распределение по часам суток мягких гипертонических кризов (без ярко выраженных субъ-

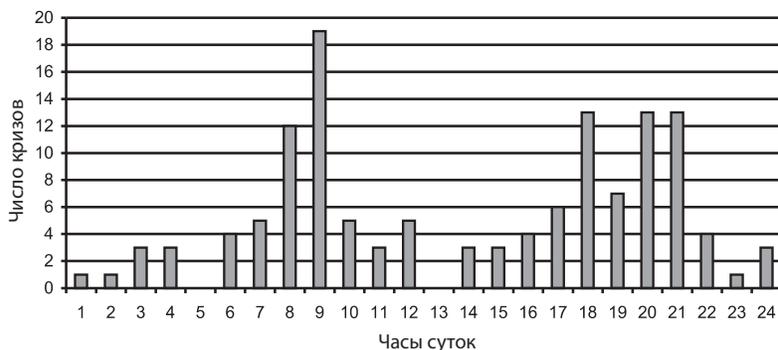


Рис. 10. Распределение числа гипертонических «кризов» по часам суток в рабочее время у лиц, работающих с ночными сменами (n – 8569, кризов 131).

ективных и объективных нарушений, кроме существенного подъема АД выше индивидуальной верхней границы, установленной для допуска к работе) в период бодрствования перед рабочей сменой представлено на рис. 10 (данные о гипертонических кризах за квартал в указанной выше основной группе гипертоников). Число кризов нарастает, начиная с 6–7 часов, и достигает максимума к 9 часам. Второй пик приходится на 18–21 час. Это совпадает «по смыслу»:

- с кривой суточной динамики уровней АД во время бодрствования — работы в общей когорте лиц и группе гипертоников, работающих с ночными сменами (рис. 2 и 7);

- кривой суточной динамики уровней АД у лиц с нормальным давлением и мягкой и умеренной артериальной гипертонией, ведущих нормальный суточный ритм жизни с бодрствованием днем и сном ночью;

- суточной ритмикой гипертонических кризов, а также инсультов, инфарктов и внезапных сердеч-

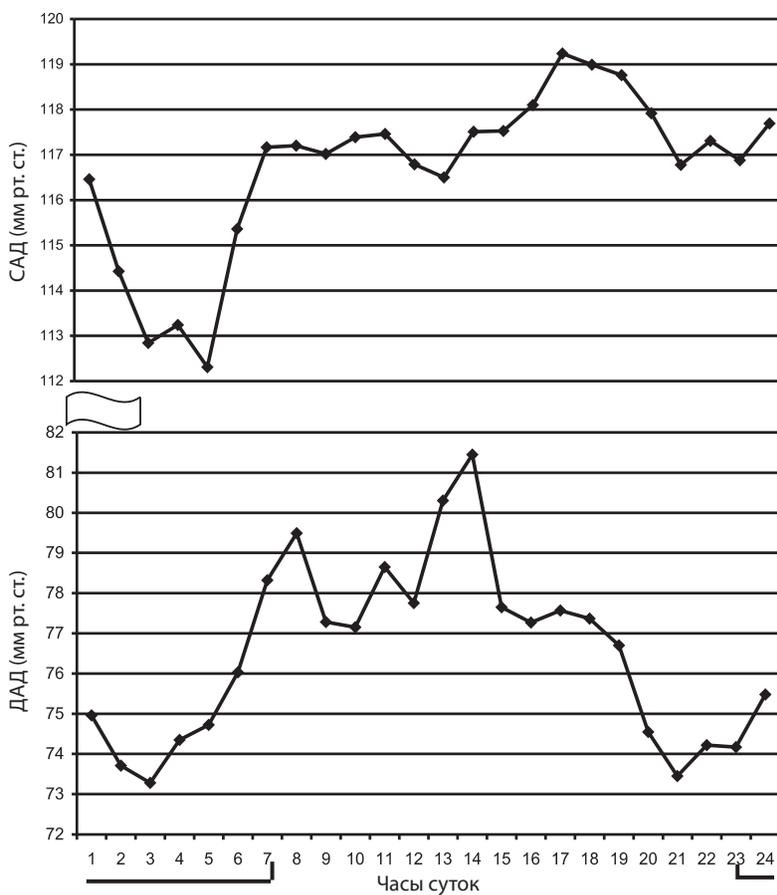


Рис. 11. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время в группе лиц, работающих с ночными сменами, с тенденцией к артериальной гипотонии. (Метод многократного предсменного измерения АД; $n = 247$, число измерений АД – 7212).

ных смертей (Muller J.E. с соавт., 1985; Габинский Я.Л., Сафонова Т.Ю., 2002) в группах, ведущих нормативный суточный ритм жизни с бодрствованием днем и сном ночью (особо в этом отношении — увеличением частоты инсультов и внезапных сердечных смертей — выделяют часы пробуждения и вставания).

У лиц с тенденцией к артериальной гипотонии (по САД)¹, работающих с ночными сменами, во время бодрствования, в том числе ночью, усредненный СПАД систолического давления остается таким же, как у нормотоников с обычным ритмом сна и бодрствования (рис. 11). Т.е. у них наблюдается ночное снижение САД и подъем его в вечерние часы. ДАД ведет себя несколько иначе: ночное снижение имеет место, но отсутствует вечерний подъем, точнее он отмечен в середине дня; а также имеет место весьма значимый подъем в утренние часы (СНС систолического АД — 2,2%, диастолического — 2,7%).

¹ У всех имелась тенденция к артериальной гипотонии: часто отмечалось АД $\leq 110/60$ мм рт.ст. Данных за симптоматическую артериальную гипотонию не было. Клиническая симптоматика отсутствовала. Т.е. в этой группе — именно с тенденцией к артериальной гипотонии, а не с явной гипотонической болезнью, имел место указываемый СПАД. При явной гипотонической болезни в деталях возможны иные отношения.

**АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ
У ПОСТОЯННО РАБОТАЮЩИХ—
БОДРСТВУЮЩИХ ПО НОЧАМ**

Меняется ли циркадный профиль АД у постоянно (кроме выходных дней) работающих только в ночные смены — вопрос особый. Не происходит ли в этом случае полная адаптация суточных биоритмов, в том числе АД, к необычным для человека новым условиям, если он находится в них достаточно долгое время? Не инвертируется ли полностью СПАД? Пока мы находимся здесь в самом начале исследований.

Проанализированы данные о вечернем и ночном уровнях АД у 21 маневрового машиниста метрополитена, работающих исключительно в ночные смены (с произвольно разбросанными двумя выходными днями в неделю). Все взятые в разработку лица — нормотоники.

Сравнение усредненных уровней АД в позднее вечернее и последней трети ночного времени представлено на рис. 12. Из рисунка следует, что у постоянно бодрствующих — работающих только по ночам поздненочные показатели САД существенно ниже, чем соответствующие вечерние. Отсюда следует, что и у бодрствующих — работающих только по ночам остается в среднем обычное ночное снижение САД (по крайней мере, у нормотоников). Но по сравнению со среднедневным или только более

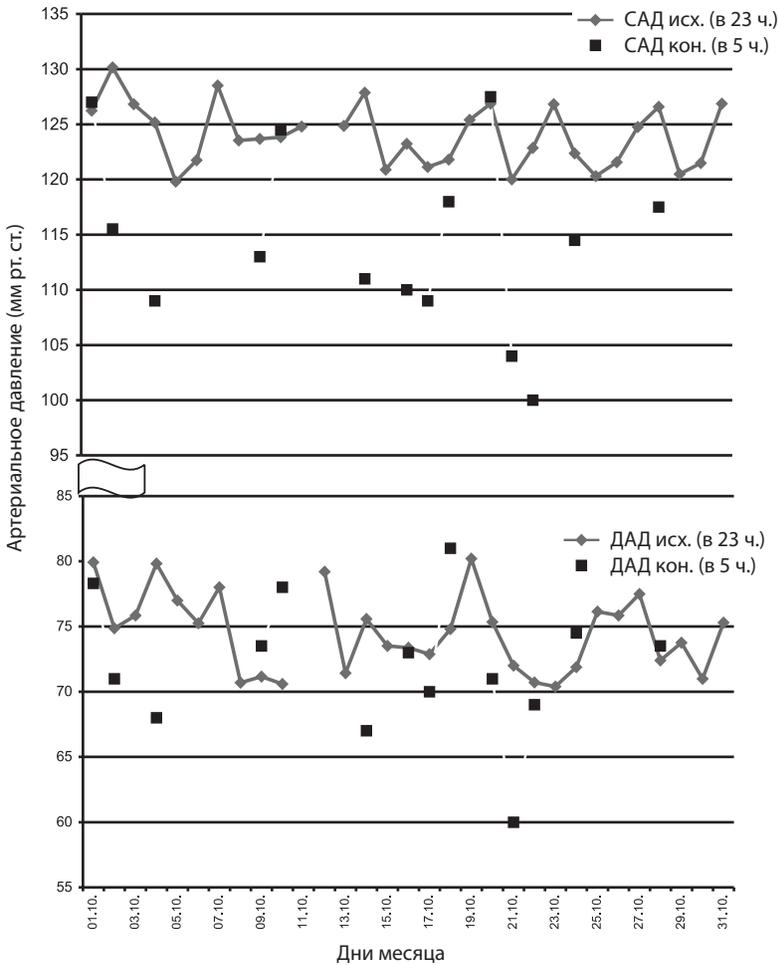


Рис. 12. Усредненное артериальное давление у работающих только по ночам в 23 и 5 часов (метод – измерение АД классическим способом Короткова в начале и конце рабочей смены; n – 215, число измерений АД – 430).

высоким вечерним — это вопрос, требующий уточнения. Так же как и то — какова СНС САД. В отношении ДАД ситуация иная, здесь нет какой-либо тенденции, картина пестрая. Тем самым, ситуация со СПАД у работающих только в ночные смены, хотя, безусловно, и требует уточнения, но она близка к ситуации у работающих в ночные смены по периодическому сменному графику (см. предыдущий раздел).

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У РАБОТАЮЩИХ С НОЧНЫМИ
СМЕНАМИ В ПЕРИОДЫ ОБЫЧНОГО
РИТМА ЖИЗНИ СО СНОМ НОЧЬЮ**

Вопрос стоит следующим образом: не изменяется ли суточный профиль артериального давления у лиц, работающих с ночными сменами, в обычные сутки между этими сменами, когда человек ночью спит. Не возникают ли у них в это время, если не качественные (дисинхроноз), то хотя бы количественные изменения. Нет ли здесь «отдачи» от ночных смен. При этом речь может идти как о сутках, непосредственно следующих за сутками, включающими ночную работу — бодрствование, так и о более отдаленных. Возможно, что в такой постановке вопроса есть какая-то аналогия с перемещениями на значимые трансмеридиональные расстояния, когда суточные ритмы адаптируются к местному времени лишь постепенно.

Для решения этого вопроса проведено исследование, в которое включены 97 пациентов стационара, работавшие ряд лет с частыми ночными сменами. СМАД проводилось в период от 3 суток до месяца после последних ночных смен. Все пациенты страдали артериальной гипертонией, I и II стадиями гипертонической болезни с мягкой и умеренной гипертонией. Результаты представлены в табл. 4.

Из таблицы следует, что среди лиц с артериальной гипертонией, работавших с ночными смена-

Таблица 4

Распределение пациентов с гипертонической болезнью I и II стадий, работавших с ночными сменами, по типам суточной динамики артериального давления*

Стадия ГБ	Характер суточной динамики артериального давления											
	Dippers (чел.)			Non-dippers (чел.)			Over-dippers (чел.)			Night-peakers (чел.)		
	САД и ДАД	САД	ДАД	САД и ДАД	САД	ДАД	САД и ДАД	САД	ДАД	САД и ДАД	САД	ДАД
I	8	2	4	7	5	3			2	2	3	1
II	16	3	10	28	15	5	1		3	1	3	5
Всего n=97	24	5	14	35	20	8	1		5	3	6	6
	43			63			6			15		

* СМАД проводилось в отсутствии назначения антигипертензивных препаратов.

Так как один и тот же человек мог иметь разную оценку СПАД по САД и ДАД он повторно попадал в разные графы и потому общая итоговая по горизонтали сумма превышает число исследованных.

ми, очень высок процент non-dippers. Он почти в полтора раза выше процента dippers. Также относительно высок процент night-peakers. У здоровых лиц, постоянно ведущих обычный ритм жизни с бодрствованием днем и сном ночью, таких отношений не наблюдается (см. табл. 1), порядок dippers в этом случае около $\frac{3}{4}$.

Отнести полученные здесь в группе лиц, работавших с ночными сменами, данные за счет наличия у них артериальной гипертонии — гипертонической болезни I и II ст. с мягкой и умеренной гипертонией — вряд ли возможно, по крайней мере, полностью. У лиц, ведущих обычный образ жизни со сном ночью, с ГБ преимущественно II стадии (и лишь частично I), по данным В.В. Загайнова с соавт. (2001), соотношения СПАД следующие: dippers — 46%, non-dippers — 36%, over-dippers — 7%, night-peakers — 11%, т.е. преобладают первые. Полностью это нельзя отнести и за счет того, что пациентам предстояла экспертиза, и они могли быть в связи с этим напряжены. Практически все они отмечали в сутки проведения СМАД относительно нормальный сон.

Высказываемые сомнения нивелируются еще и результатами исследования Г.А. Батищевой с соавт. (2008). В исследование были взяты лица, работавшие с ночными сменами (машинисты локомотивов, диспетчера и проводники вагонов), и группы сравнения, в которые входили лица, работавшие только днем. Все имели гипертоническую болезнь I и II стадии ($n = 125$). Исследование проведено вне экспертной клиники. Результаты: в группе работавших с ночными сменами с ГБ I стадии dippers составляли только 19–42%, при II ста-

дии — 23–38% ; а в группе сравнения они доходили до 84–92% . Такое снижение *dippers* в группе работавших с ночными сменами происходило за счет резкого увеличения *non-dippers*.

Если вернуться к сравнению данных табл. 4 с данными из цитируемых здесь работ, то возникает еще вопрос — не оценивался ли СПАД только по САД, а в таблице он приведен и по диастолическому давлению. Но если перейти к оценке только по систолическому АД, то и в этом случае у работавших с ночными сменами *dippers* вместе с *over-dippers* оказывается значительно меньше половины (32%).

Тем самым, остается вывод: у большинства работавших с ночными сменами на ближайшее время (дни и недели) после окончания сменной работы и переходящих на нормальный образ жизни со сном ночью остается «отдача» в виде недостаточного снижения АД ночью.



Уникальный лекарственный препарат для коррекции нарушений сна и биологических ритмов с комплексным положительным влиянием на организм человека

- **Нормализует суточные биологические ритмы**
- **Адаптирует к смене часовых поясов**
- **Нормализует сон**
- **Снижает стрессовые реакции**
- **Регулирует деятельность сердечно-сосудистой системы**
- **Способствует нормализации артериального давления**

**Быстро выводится из организма,
не вызывает привыкания и зависимости.**

Форма выпуска:

таблетки в оболочке 3 мг. №12 и №24

Способ применения:

по 1/2–1 таблетке вечером, за 40 минут до сна

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ДЕПРИВАЦИИ НОЧНОГО СНА
В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ
У «НОРМОТОНИКОВ» И У ЛИЦ
С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
С УЧЕТОМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
ТЕРАПИИ**

СПАД при депривации ночного сна изучался методом СМАД в условиях клиники у 50 пациентов с артериальной гипертонией (гипертонической болезнью) I и II ст., и в основном с мягкой степенью повышения АД. (Данное исследование было показано пациентам как помогающее в решении вопроса профпригодности и определении времени приема антигипертензивных препаратов, поскольку все они работали с ночными сменами. Пациенты, у которых диагноз ГБ не подтвердился и АД было нормальным, составили группу «нормотоников».) Депривация ночного сна была полной — производилась в присутствии исследователя.

Выделено четыре группы: по 10 человек в первой, второй и четвертой, и 20 в третьей. В первой группе находились лица с нормальным АД, во второй — с АГ и не принимавшие антигипертензивные и иные препараты. В третьей группе — лица с АГ, принимавшие однократно в сутки 10 мг лизиноприла (ингибитор АПФ; курсовой прием); в одной из подгрупп утром, в другой — вечером. В четвертой группе пациенты принимали в сутки исследования β-адреноблокатор — метопролол в дозе 25 мг в 22 часа. У пациентов первой, третьей и четвертой групп СМАД производилось дважды: в сутки с

депривацией ночного сна и «спокойные» сутки со сном ночью. Тем самым, анализу было подвергнуто 90 протоколов СМАД.

Результаты исследования в группе лиц с нормальным АД представлены на рис. 13, из которого следует, что основной тенденцией при депривации ночного сна является переход из категории *dippers* (при нормальном суточном ритме жизни со сном ночью) в категорию *night-peakers*. (При этом, как видно, отмечалась индивидуальность в динамике АД.) Среднесуточное АД в группе было при депривации ночного сна выше, чем в сутки с нормальным ночным сном (САД 120,4 и 118,5; ДАД 76,7 и 71,8 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,1$). Происходило это в основном за счет повышения средненочного АД (САД 120,6 и 113,9; ДАД 79,1 и 67,3 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,05$). Усредненные по группе СПАД в контрольные сутки со сном ночью находились в зоне *non-dippers*, а в сутки с депривацией ночного сна в зоне *night-peakers*.

В группе из 10 человек с АГ, не принимавших какие либо препараты, при депривации ночного сна у 5 кривые СПАД относились к категории явных *night-peakers* и по систолическому, и по диастолическому давлению; и еще у 3 они относились к таковым по одному из этих показателей. Лишь два пациента имели кривые характерные для *non-dippers*. В категориях *dippers* или, тем более, *over-dippers* не было ни одного. Хотя группа исследованных небольшая, однако, тенденция к инвертированию кривой СПАД с большим АД в ночное время выступает достаточно выраженной. Здесь уместно сравнение с данными, приведенными

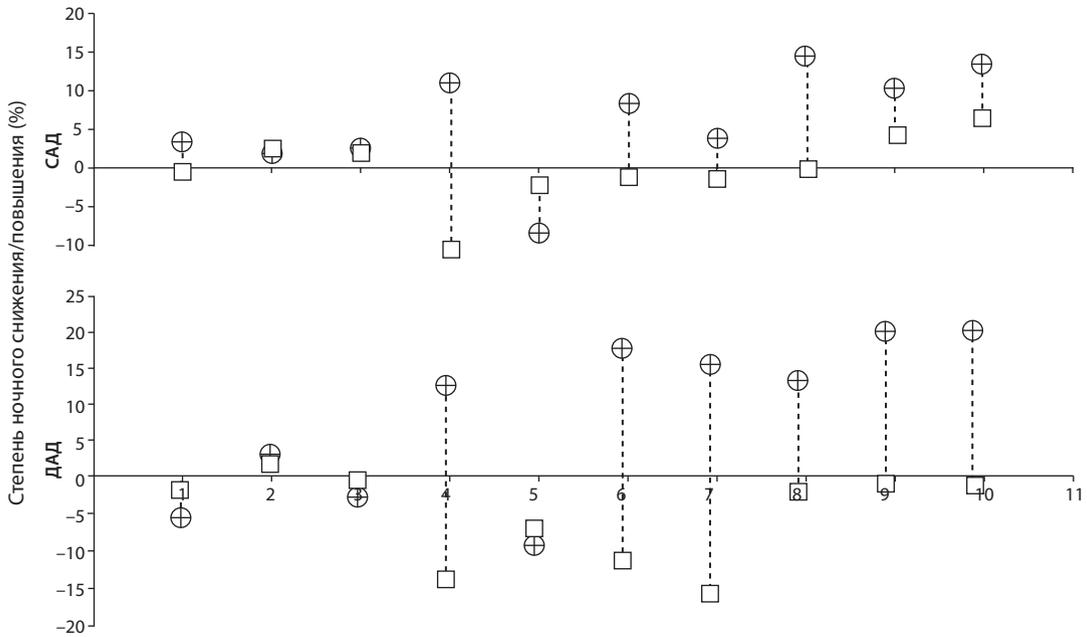


Рис. 13. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения (последнее представлено со знаком минус) АД (САД и ДАД) при депривации ночного сна (в сравнении с исходными данными в сутки с нормальным ночным сном) у «нормотоников».
 ⊕ — нормальный ночной сон, □ — депривация ночного сна.

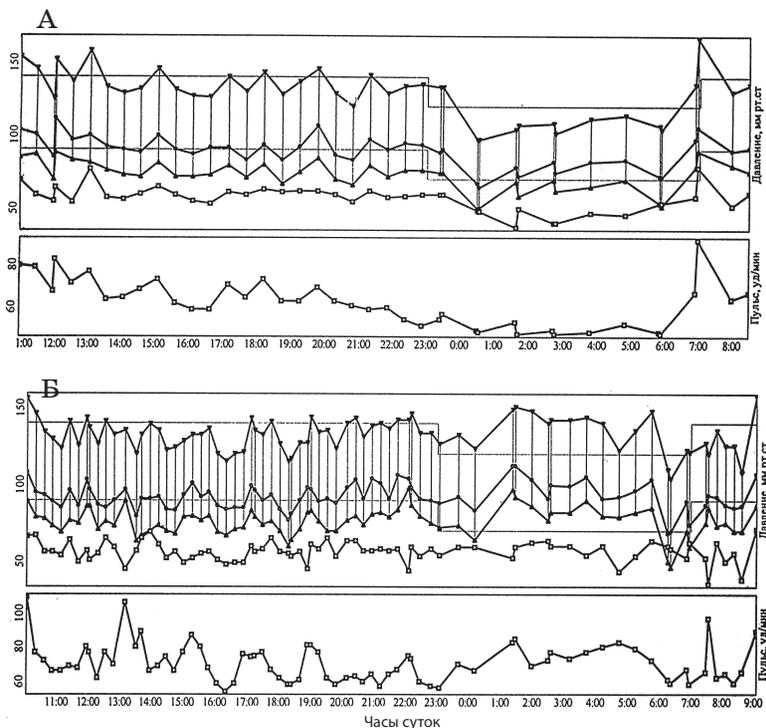


Рис. 14. Типичное изменение суточного профиля АД при депривации ночного сна. А – контрольные сутки со сном ночью; Б – сутки с депривацией ночного сна. Кривые АД сверху вниз: САД, АД_{ср}, ДАД, АД_{пульсовое}. (Пациент 3., 50 лет, ГБ I ст., 1 ст.).

ми в разделе «Суточный профиль артериального давления у работающих с ночными сменами в периоды обычного ритма жизни со сном ночью», в сопоставимой группе из 97 пациентов с такой же стадией (и степенью) ГБ, спавших ночью: в ней $\frac{1}{4}$ пациентов была полными *dippers*, а полными *night-peakers* было только 3 человека.

Типичные кривые СПАД при депривации ночного сна представлена на рис. 14.

Таким образом, депривация ночного сна в условиях клиники ведет большей частью к инверсии типичной кривой СПАД (т.е. до степени night-peakers). Либо же она, находясь формально в зоне non-dippers, значимо уплощалась.

Сопоставление с данными, приведенными в разделе «Суточный профиль артериального давления при бодрствовании — работе, включающей ночные смены», а именно рис. 2 и 3 и комментариев к ним, показывает: депривация ночного сна в условиях клиники ведет к большему относительному повышению ночного АД в клинике, чем в рабочих условиях бодрствования — работы в ночную смену. Видимо, здесь играет определенную роль и непривычность больничной обстановки в сравнении с привычной рабочей, и некоторые различия в методических подходах.

* *
*

В группе пациентов с артериальной гипертонией I и II ст. с мягкой и умеренной степенью повышения АД, принимавших лизиноприл, депривация ночного сна привела к тому, что из 20 человек 6 попали в категорию полных night-peakers и еще 9 человек в ту же по ДАД, dippers не было ни одного, остальные оказались в категории non-dippers (полных — 5 и частичных по САД — 9). В то же время, у этих пациентов в контрольные сутки со сном ночью полных dippers было 6 (плюс 5 частичных по одному из показателей АД), полный night-peaker был только 1 (и один частичный по ДАД).

Более наглядно и с учетом индивидуальной динамики данные в рассматриваемой группе представле-

ны на рис. 15. Рисунок, с одной стороны, подтверждает приведенные выше данные, с другой — говорит об индивидуальности реакций АД на депривацию ночного сна и в данном случае. Имелись несколько человек, у которых не было инверсии СПАД, и имелась даже небольшая тенденция к снижению АД ночью по сравнению с контрольными сутками, что, впрочем, было в пределах спонтанных колебаний на уровне статистической ошибки.

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

Хотя лизиноприл является дюрантным препаратом со сроком действия не менее 24 часов, все же был поставлен вопрос, не будет ли различий в изменениях СПАД при депривации ночного сна в зависимости от его однократного приема утром или вечером. Из того же рис. 15 следует, что значимых различий здесь не получено.

Особый интерес и в данной группе представлял вопрос: как ведет себя среднесуточное АД при депривации ночного сна в сравнении с таковым в контрольные сутки с ночным сном. Ответ получен при обследовании тех же пациентов с гипертонической болезнью, принимавших лизиноприл. (Важно при этом учесть, что в сутки с депривацией сна СМАД начиналось утром, т.е. день предшествовал ночи и обследуемые днем не спали.) Результаты представлены в табл. 5, из которой следует: усредненные по группе среднесуточные величины АД в сутки с депривацией ночного сна значительно выше, чем в контрольные сутки. Это относится

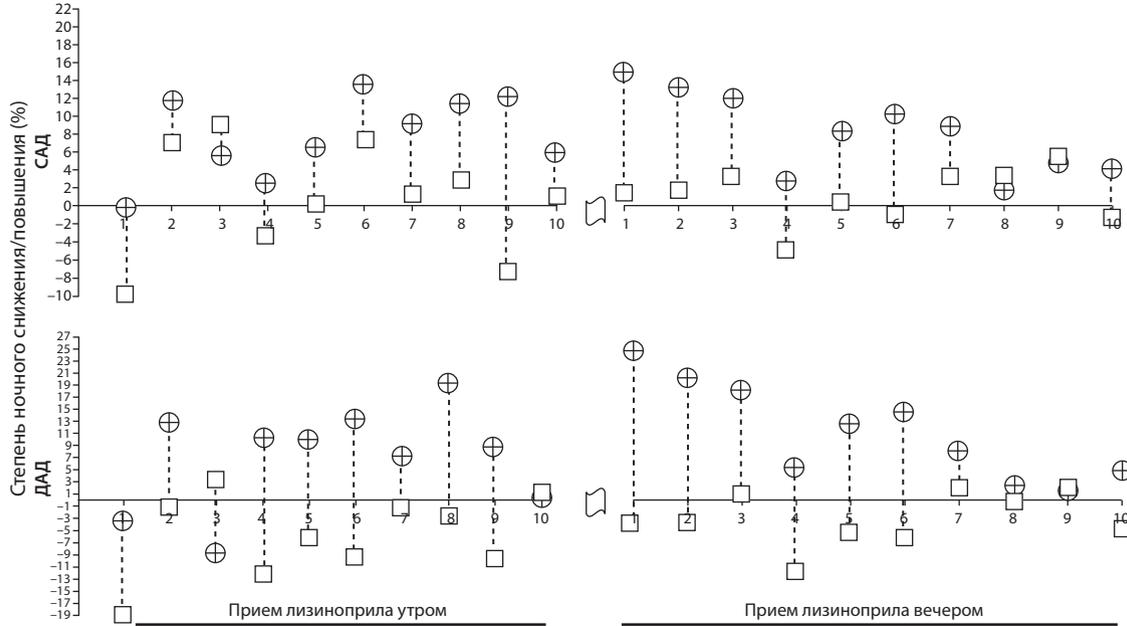


Рис. 15. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения (последнее представлено со знаком минус) АД (САД и ДАД) при депривации ночного сна (в сравнении с исходными данными в сутки с нормальным ночным сном) у больных гипертонической болезнью I и II ст., принимавших 10 мг лизиноприла.

⊕ — нормальный ночной сон, □ — депривация ночного сна.

как к систолическому, так и диастолическому давлению. Происходит это за счет более высокого АД в период депривации ночного сна (различия в дневное время малозначимы)¹.

* *
*

В качестве антигипертензивного препарата, действие которого продолжается примерно на «период ночного сна» (в данном случае на период его депривации), был взят β -адреноблокатор метопролол. Можно было ожидать, что он поведет к «нормализации» СПАД с более низким АД в ночной период, несмотря на деприватизацию в это время сна. Однако из всей группы в 10 человек 6 оказались в этом случае полными night-peakers и еще один таковым по ДАД; 3 были в зоне non-dippers. В то время как в контрольные сутки с ночным сном и без препаратов среди этих же пациентов не было ни одного полного night-peaker (лишь один был таковым по ДАД), 3 человека были полными dippers и еще таковыми 5 по одному из показателей. Более наглядно и с индивидуальной динамикой это представлено на рис. 16.

Усредненное по группе среднесуточное АД в сутки с деприватизацией ночного сна, несмотря на прием 25 мг метопролола перед ночными часами, оставалось более высоким в сравнении с контрольными сутками со сном ночью и без применения препарата (хотя различия и мало значимы, видимо, из-за малого числа обследованных). Про-

¹ Сравнительно низкие абсолютные усредненные среднесуточные величины АД в данной группе объясняются фоновыми начальными степенями повышения давления в сочетании с антигипертензивной терапией.

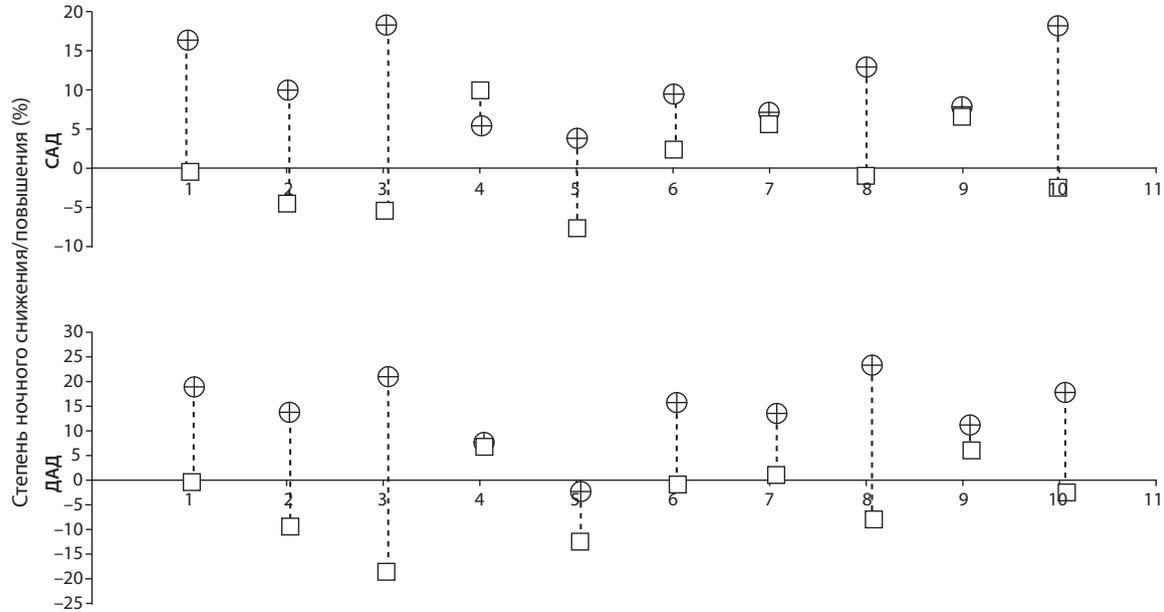


Рис. 16. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения (последнее представлено со знаком минус) АД (САД и ДАД) при депривации ночного сна (в сравнении с исходными данными в сутки с нормальным ночным сном) у больных гипертонической болезнью I и II ст., принимавших в сутки с депривацией ночного сна в 22 часа 25 мг метопролола.

⊕ — нормальный ночной сон, □ — депривация ночного сна.

исходило это и в данном случае за счет ночного периода (табл. 6)¹, и различия здесь статистически весьма значимы.

Объяснение данной ситуации состоит либо в недостаточной дозе препарата, либо в его неадекватности поставленной цели, поскольку β -адреноблокаторы могут снижать выработку мелатонина, меньшее количество которого ведет к повышению АД. В целом соотношения между β -адреноблокаторами, угнетающими симпато-адреналовую систему, и мелатонином сложные (см. раздел «Роль света ...»). Однако логика подсказывает, что более высокое АД при ночном бодрствовании у лиц с АГ может быть при необходимости скорректировано. Здесь нужны дальнейшие исследования с подбором соответствующих антигипертензивных препаратов и их доз.

* *
*

Приведенные в данном разделе результаты исследований о более высоких ночных и среднесуточных величинах АД в сутки с депривацией ночного сна, наряду с изменением СПАД, говорят о неблагоприятности данного режима по рассматриваемому фактору.

¹ Приведенные средние величины АД характерны для нормотоников, но у каждого из обследованных было несколько пиков подъемов АД, характерных для гипертонии. Кроме того, у них был гипертонический анамнез, у части гипертрофия миокарда левого желудочка и др. признаки повышения АД.

Таблица 5

Средние значения артериального давления в разные периоды суток у лиц с гипертонической болезнью I и II ст., находящихся на антигипертензивной терапии лизиноприлом 10 мг/сут., при депривации ночного сна (в сравнении с контрольным исследованием, проведенным при обычном суточном ритме жизни со сном ночью)

Временные периоды	n (чел.)	Средние величины артериального давления (мм рт.ст.: M±m)				Разница в мм рт.ст. между периодом с депривацией сна и контрольными сутками		P в группах для:	
		при обычном ритме жизни со сном ночью		при депривации ночного сна		САД	ДАД	САД	ДАД
		САД	ДАД	САД	ДАД				
День	20	127,9 ± 3,6	80,1 ± 3,6	129,6 ± 4,7	83,4 ± 3,5	1,7	3,3	> 0,35	> 0,35
Ночь	20	116,5 ± 4,7	71,6 ± 4,2	127,7 ± 4,6	86,2 ± 3,9	11,2	14,6	< 0,05	< 0,05
Сутки	20	123,7 ± 4,7	77,0 ± 3,6	129,2 ± 5,8	83,8 ± 3,2	5,5	6,8	< 0,05	< 0,05

Таблица 6

Средние значения артериального давления в разные периоды суток у лиц с гипертонической болезнью I и II ст., получавших метопролол 25 мг в 22 часа, при последующей депривации ночного сна (в сравнении с контрольным исследованием, проведенным при обычном суточном ритме жизни со сном ночью)

Временные периоды	n (чел.)	Средние величины артериального давления (мм рт.ст.: M±m)				Разница в мм рт.ст. между периодом с депривацией сна и контрольными сутками		P в группах для:	
		при обычном ритме жизни со сном ночью		при депривации ночного сна		САД	ДАД	САД	ДАД
		САД	ДАД	САД	ДАД				
День	10	118,2 ± 5,6	80,4 ± 3,2	117,8 ± 4,7	77,9 ± 2,6	- 0,4	- 2,5	> 0,3	> 0,4
Ночь	10	105,5 ± 4,7	69,0 ± 4,0	117,9 ± 7,7	81,2 ± 5,5	12,4	12,2	< 0,01	< 0,01
Сутки	10	113,9 ± 4,8	76,1 ± 4,1	117,8 ± 5,6	78,9 ± 3,5	3,9	2,8	> 0,4	> 0,3

РОЛЬ СВЕТА В ЦИРКАДНЫХ БИОРИТМАХ

Свет в обычной жизни, по общепринятым представлениям (см. обзоры Арушанян Э.Б., 2006; Анисимов В.Н., 2007; Zawilska J.V. с соавт., 2009), является внешним раздражителем, обуславливающим биоритмы, прежде всего циркадные, человека.

Схематично цепь «свет — глаз и передающие звенья — мелатонин — прямые и опосредованные эффекторные циркадные биоритмологические эффекты» (среди последних и суточный ритм АД) представлена на рис. 17 .

В данной цепи свет является внешним, а супрахиазматические ядра (СХЯ) внутренним пейсмейкерами суточных биоритмов. Однако такая схема требует ряд уточнений. Свет в большинстве случаев, но отнюдь не всегда, выступает водителем означенных биоритмов. Гипоталамус со своими СХЯ «зациклен» с эпифизом — мелатонином, который в цепи стоит за СХЯ, но и сам циклически воздействует на них. При этом все же первичны функции СХЯ. Роль мелатонина в регуляции АД, его суточного ритма также требует специального рассмотрения.

Свет — мелатонин — суточный ритм артериального давления

С фундаментальных биологических позиций при рассмотрении циркадных биоритмов основной инте-

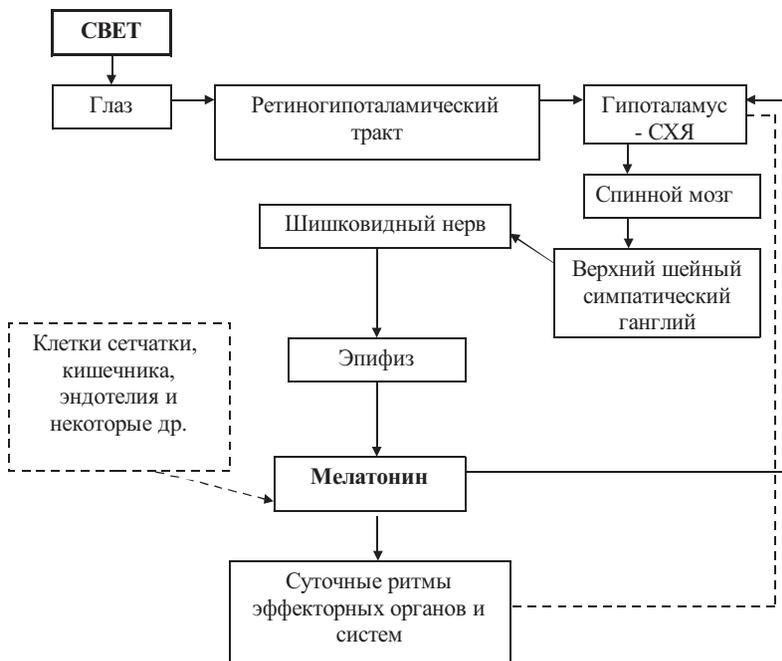


Рис. 17. Звенья передачи световой импульсации к эпифизу (выработке мелатонина).

рес представляет природная освещенность¹. Смена светового дня и темной ночи в основном и обуславливает циркадные биоритмы: сон/бодрствование, снижение АД ночью и др. Все это связывается с продукцией мелатонина, образуемого и секретируемого эпифизом в основном в темноте (отсюда мелатонин обозначается как «гормон темноты»).

Днем освещенность на открытом пространстве колеблется в пределах (порядка) от 3000 лк в утренние и вечерние часы при дожде до 100 000 лк в полдень солнечного дня. Чаще всего речь идет об

¹ С фундаментальных и ряда специальных медицинских позиций подчас на первый план выходит дозированное искусственное освещение.

интервале 10 000–100 000 лк. В ясную лунную ночь освещенность составляет порядка лишь 0,25 лк. В офисах рекомендуемая освещенность составляет лишь 500–750 лк, что достигается тем или иным освещением. В относительно стандартном помещении с окнами освещенность внутренней стены составляет обычно 0,5–2,5% от наружной.

Считается, что секреция мелатонина гипофизом прекращается при освещенности в 1500–2500 лк. Тем самым, человек даже днем в помещении чаще всего находится еще в относительной биологической темноте. Но есть мнение (цит. по В.Н. Анисимову, 2007), что уже значительно более слабая освещенность — 100 лк белого света может существенно снижать выработку мелатонина (встречаются величины 60 лк и даже 10 лк; наибольшая чувствительность имеет здесь место к голубому и синему участкам спектра).

Свет вызывает в организме целый ряд эффектов, среди них суточные биоритмы, часть из которых идет через подавление продукции мелатонина (Lewy A.J. с соавт., 1980; Czeisler C.A., 1986; Horowitz T.S. с соавт., 2001)¹. Природная освещенность влияет также, помимо ритма выработки мелатонина и ритма «сон – бодрствование», на настроение и степень активности, когнитивные функции; при этом степень реакции имеет некоторую зависимость от возраста, пола, времени суток, сезона года, широты (Eastman C., 1990; Cole R.J. с соавт.,

¹ В.Н. Анисимов (2007) приводит следующие эффекты постоянного освещения: угнетение синтеза и секреции мелатонина, усиление образования активных форм кислорода, стимуляция атеросклероза и развитие метаболического синдрома, стимуляция пролиферативных процессов и развития рака молочной железы и матки, угнетение синтеза и секреции пролактина, индукция овуляции и кист яичников, увеличение порога чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами.

1995; Kripke D.F. с соавт., 2004). Часть эффектов возникает в самом глазу (клетки сетчатки вырабатывают свой «периферический» мелатонин, здесь же богатая сеть рецепторов к мелатонину, светочувствительные ретинальные ганглиозные клетки продуцируют меланопсин, также имеющий отношение к суточным ритмам — Panda S. с соавт., 2005; Sekaran S. с соавт., 2005).

Значимость света в качестве пейсмейкера суточных биоритмов подтверждается обследованием слепых, у которых эти ритмы нарушены, вплоть до полного отсутствия некоторых из них; среди последних и мелатониновый ритм (Klein T. с соавт., 1993; Lockley S.W. с соавт., 1997; Klerman E.B. с соавт., 2002; Jean-Louis G. с соавт., 2005).

Свет в 2500 лк в ночные смены снижает сонливость и повышает работоспособность, что совпадает со снижением мелатонина, особенно в 02.00 часа (Lowden A с соавт., 2004). Вместе с тем, в исследовании M. Rüger с соавт. (2005), подтверждающем стимулирующее действие света ночью в части снятия сонливости и слабости, отвергается мелатониновый путь действия.

* *
*

Следующим за внешним пейсмекером — светом и первичным внутренним — СХЯ идет эпифиз, продуцирующий мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин). Эпифизный мелатонин признается основным. Именно с ним связываются биоритмы, прежде всего циркадные. Кроме данного мелатонина есть тканевой мелатонин. Он продуцируется клетками очень многих систем и органов: сетчатки

глаза, слизистой кишечника, печени, почек, надпочечников, яичников, эндометрия, эндотелием, лейкоцитами, тромбоцитами и др. Роль данного мелатонина не совсем ясна. Одно из предположений состоит в том, что он действует только местно там, где образуется.

Как отмечено, основное количество мелатонина вырабатывается в темноте, т.е. при обычном образе жизни во время ночного сна — порядка $\frac{3}{4}$ его суточного продукта, хотя ночной сон составляет обычно лишь треть от суток. Пик продукции и концентрации в крови мелатонина при нормальном суточном ритме жизни с ночным сном отмечается в середине ночи. Пик выделения 6-сульфатоксимелатонина с мочой отстает не менее, чем на 2 часа.

Катоболизм мелатонина происходит на 90 % в печени, где образуется 6-гидроксимелатонин, который после соединения с серой превращается в 6-сульфатоксимелатонин. Последний выделяется в основном с мочой.

Производство мелатонина повышают: темная ночь, кальций и магний, никотиновая кислота и пиридоксин, некоторые антидепрессанты, медитация, рацион с пониженной калорийностью, легкая закуска на ночь; понижают: ночной свет, кофеин, некоторые антигипертензивные препараты (резерпин, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), кортикостероиды, парацетамол, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь, принятый незадолго до сна (по обзору В.Н. Анисимова, 2007).

Производство мелатонина, помимо степени освещенности, в некоторой степени зависит от тех же факторов, которые указаны как влияющие

на эффекты самой освещенности. Наиболее четко здесь выступает возраст. Постепенно идут атрофические процессы в эпифизе и параллельно снижается выработка мелатонина. В старости суточное количество продуцируемого и секретируемого мелатонина уменьшается в сравнении с таковым в среднем возрасте примерно вдвое, уплощаются суточные кривые его содержания в крови и его продуктов в моче.

Сезонные колебания количеств мелатонина связывают с изменениями продолжительности дневной освещенности. Чем она больше, тем меньше образуется мелатонина (Zawilska J.V., 2009).

Действие мелатонина осуществляется через особые рецепторы. Имеется по крайней мере два типа рецепторов — MT_1 и MT_2 .

Исходя из обзора J.V. Zawilska с соавт. (2009), можно считать, что MT_1 рецепторы обеспечивают вазоконстрикцию, MT_2 — вазодилатацию со снижением АД. MT_1 рецепторы широко представлены в гипоталамусе, включая СХЯ. Они имеются также в коре головного мозга, таламусе, гипокампе, мозжечке, ретине. MT_2 рецепторы выражены в ретине, СХЯ, гипокампе, мозжечке. Есть мелатониновые рецепторы и в самом эпифизе. Из периферических органов и тканей они присутствуют в сердце и артериях (MT_1 и MT_2), надпочечниках (MT_1), печени (MT_1 и MT_2), почках (MT_1), легких (MT_1 и MT_2), кишечнике (MT_2), коже (MT_1 и MT_2), Т и В лимфоцитах (MT_1).

Не исключено наличие и третьего типа рецепторов с наибольшей их плотностью в печени и почках. Кроме действия мелатонина на указанные мембранные рецепторы, возможно его действие и

на уровне ядер ряда клеточных структур. В суточной биоритмике, помимо количества мелатонина, важно и состояние рецепторного к нему аппарата.

Мелатонин, несмотря на некоторые противоречивые выводы части исследований¹, является гипотензивным (в частности — антигипертензивным) агентом. Набор, по крайней мере, следующих факторов позволяет считать данное утверждение верным:

- удаление эпифиза в эксперименте на животных и в связи с его опухолью у человека ведет к артериальной гипертензии (Vaughan G.M. с соавт., 1979);

- систематический прием, например в течение 3–6 недель на ночь, терапевтических доз мелатонина больными с артериальной гипертензией дает антигипертензивный эффект, а также гипотензивный у нормотоников (Cagnacci A. с соавт., 1998; Arangino S. с соавт., 1999; Scheer F.A. с соавт., 2004). Р.М. Заславской с соавт. (2005, 2008, 2010) показано, что добавление мелатонина к классическим антигипертензивным препаратам повышает эффективность терапии²;

- у пациентов с гипертонической болезнью мелатонина меньше, чем в адекватных для сравне-

¹ проведенных, главным образом, на экспериментальных животных и проводимых *in vitro*. Эти исследования дали основания Э.Б. Арушаняну (2006) считать вопрос о гипотензивном эффекте мелатонина спорным. Кроме того, однократный прием человеком мелатонина не всегда четко вел к снижению АД, что, впрочем, склонны объяснять разными фазами в СХЯ (Paulis L., Simko F., 2007).

² В лечении больных с артериальной гипертензией мелатонином в сочетании с некоторыми классическими антигипертензивными препаратами может возникнуть парадоксальный эффект — мелатонин ведет к повышению АД. Так, Р. Lusardi с соавт. (2000) при фоновом лечении больных нифедипином показали, что добавление мелатонина вело к повышению среднесуточного АД. Причину видят в антагонистических отношениях мелатонина и нифедипина в кальциевом обмене на уровне кальциевых каналцев.

ния группах здоровых (Frank A.J.L. с соавт., 2004; Бондаренко Е.В., 2008);

– у лиц группы non-dippers ночное количество мелатонина ниже, чем у dippers (Zeman M. с соавт., 2005);

– прием терапевтических доз мелатонина нормализует суточные ритмы АД (Frank A.J.L. с соавт., 2004; Бондаренко Е.В., 2008)¹.

Механизм гипотензивного действия мелатонина в конечном итоге состоит в дилатации резистивных сосудов микроциркуляторного русла, т.е. снижении периферического сопротивления. Осуществляется эта дилатация через:

– снижение симпатического тонуса, снижение продукции норадреналина надпочечниками (Tuck M.L. с соавт., 1985; Kurpesa M., с соавт., 2002; Stolarz K. с соавт., 2002);

– снижение продукции вазопрессина гипоталамусом (цит. по Е.В. Бондаренко, 2008);

– улучшение эндотелиальной функции и «прямой» дилатационного эффекта (цит. по обзору А. Kazmierczak, 2006).

В обзоре по мелатонину при сердечно-сосудистой патологии, помещенному в кн. «Мелатонин: теория и практика» (под ред. С.И. Рапопорта и В.А. Голиченкова, 2009), перечисляется большое число звеньев влияния мелатонина на снижение сосудистого тонуса: воздействие на МТ рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мес-

¹ В обзоре А. Kazmierczak с соавт. (2006) отмечается, что влияние мелатонина на циркадный ритм АД остается все же неясным.

сенджеры стимуляции мышечного сокращения, угнетение секреции серотонина, снижение продукции вазопрессина и норадреналина. Имеет значение также стимуляция продукции простагландина E_2 , простаглицлина, активизации дофаминэргических и ГАМК-эргических механизмов.

Более интимный механизм, согласно L. Paulis и F. Simko (2007), выглядит следующим образом: мелатонин активизирует МТ рецепторы в эндотелиальных клетках. Эта активация ведет к увеличению растворенного Ca^{2+} в этих клетках — NO — гуанилциклазы в гладкомышечных клетках сосудов микроциркуляторного русла; отсюда дилатация последних.

Суточная ритмика «мелатонин — эффекторные биоритмы» координируется СХЯ, вторичными осцилляторными мозговыми структурами и происходит при участии гипофазарно-надпочечниковой и симпатической нервной системы. Многое здесь работает по типу «обратной связи». С позиций циркадной ритмики АД особый интерес представляет отношение мелатонин ↔ симпатический тонус (норадреналин). Симпатические импульсы стимулируют выработку мелатонина, а последний снижает тонус симпатической нервной системы. Ночью мелатонина больше, а тонус симпатической нервной системы снижен, возможно, частично за счет повышения мелатонина, а почему же последний повышен, если для его повышения нужна повышенная симпатическая импульсация? Ясно, что в норме в ночное время отношение мелатонин ↔ тонус симпатической нервной системы сдвинуто в сторону мелатонина. Поэтому схема на рис. 17 не более, чем упрощенная схема, в организме все сложнее.

Несмотря на то, что достаточно принято относить мелатонин к агентам «проциркаднофилическим», и здесь все не так просто. Э.Б. Арушанян (2006), на основании сопоставлений результатов ряда исследований, считает, что мелатонин не ведет изначально к нормальным суточным биоритмам, а в основном нормализует их десинхронизацию.

* *
*

Данные о циркадном ритме мелатонина у работающих с ночными сменами или исключительно в ночные смены не однозначны — от неизменности данного ритма (т.е. несмотря на бодрствование — работу ночью меланина в этот период продуцируется больше — Grundy A. с соавт., 2009) до его инверсии. Многое, видимо, здесь связано со степенью искусственной освещенности во время работы. А.Н. Viswanathan и E.S. Schernhammer (2009), разделяя мнение о снижении продукции мелатонина при работе ночью, вместе с тем считают зависимость этой продукции от продолжительности сна не доказанной.

S. Folkard (2008) в своем ревью отмечает, что работа исключительно в ночные смены совсем еще не является гарантией перестройки циркадного ритма мелатонина. Более того, низкая продукция мелатонина ночью была лишь у 3% работающих по ночам, а лишь у четверти из всех произошла инверсия рассматриваемого циркадного ритма. Отмечены большие индивидуальные особенности.

M. Gibbs с соавт. (2002) изучали вопрос изменения циркадного ритма 6-сульфатоксимелатонина в группе работающих 7 дней в дневные смены

и затем 7 дней в ночные. К концу ночного цикла акрофаза 6-сульфатоксимелатонина сдвигалась с 05 часов на 10, в то время как во время дневного цикла таковая не менялась.

Делаются попытки (Burgess Н.Ж. с соавт., 2002) снизить во время ночной работы продукцию мелатонина и, тем самым, улучшить качество работы, путем усиления ночной освещенности рабочего места.

* *
*

Наши исследования по суточному ритму продукции мелатонина при депривации ночного сна дали следующие результаты. Определялся продукт мелатонина 6-сульфатоксимелатонин в моче отдельно в дневной и ночной периоды (за периоды 09–01 и 01–09 часов, что соответствует примерно продукции мелатонина за 07–23 и 23–07 часов). Первоначально в исследование было включено 9 человек с нормальным АД, находящихся в клинических условиях, не получавших каких-либо препаратов и не имеющих серьезной патологии, которая могла бы повлиять на результаты исследования. Исследование проводилось дважды: в сутки с нормальным режимом и в сутки с депривацией сна (два человека исследованы только в первые сутки, что повело к исключению их из основной группы с депривацией сна).

Результаты представлены на рис. 18 и 19. Можно видеть, что в контрольные сутки со сном ночью у всех исследованных уровень (количество) 6-сульфатоксимелатонина (соответственно продукции мелатонина) ночью существенно выше, чем днем. В среднем ночная величина составила 74% от суточной. (Индивидуальные колебания — от 53 до

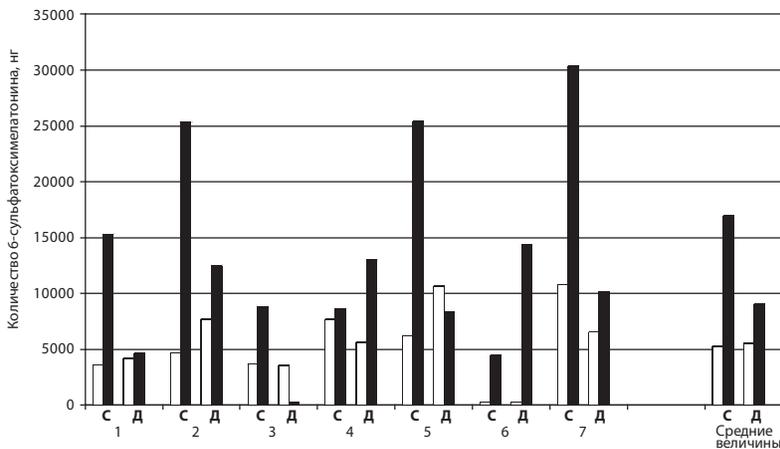


Рис. 18. Общее количество 6-сульфатоксимелатонина в моче за дневной и ночной периоды при нормальном режиме со сном ночью и при депривации ночного сна. С — сутки со сном ночью, Д — сутки с депривацией сна.

□ — дневные периоды ■ — ночные периоды.

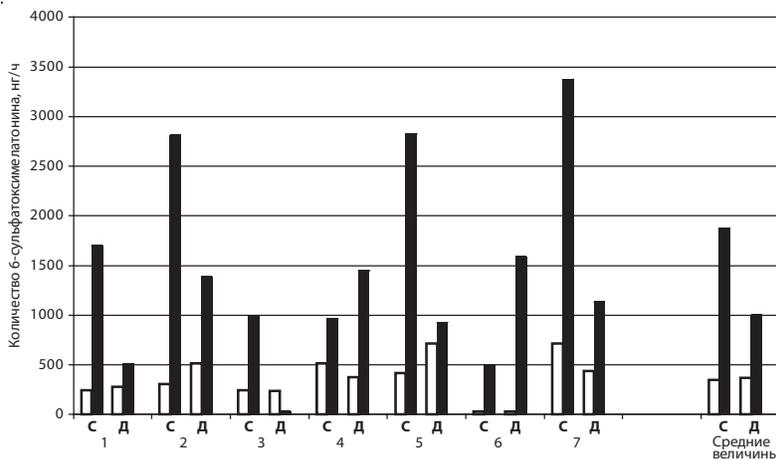


Рис. 19. Количества 6-сульфатоксимелатонина на час дневного и ночного периода при нормальном режиме со сном ночью и при депривации ночного сна. С — сутки со сном ночью, Д — сутки с депривацией сна.

□ — дневные периоды ■ — ночные периоды.

84%.) Это, как уже указывалось выше, лишь подтверждает хорошо известный факт основной продукции мелатонина во время сна ночью.

При депривации ночного сна ситуация менялась: ночная продукция 6-сульфатоксимелатонина приближалась к дневной, составляя в среднем лишь 57% с индивидуальными колебаниями от 44 до 70%¹. (Различия между средними ночными величинами выделения 6-сульфатоксимелатонина в группах с ночным сном и депривацией сна — $p=0,1$.)

У всех исследованных в данной группе в сутки определения 6-сульфатоксимелатонина производилось СМАД. В контрольные сутки со сном ночью все пациенты были *dippers* или *non-dippers*. В сутки с депривацией сна половина оказалась в классе *night-reakers* и у остальных также наблюдалась динамика в сторону повышения ночного АД.

Тем самым, при депривации ночного сна в условиях клиники наблюдается известный параллелизм между снижением продукции мелатонина и повышением АД (уплощением или инверсией СПАД) в ночное время, что еще раз подтверждает ряд положений, изложенных выше.

Суммарное выделение за сутки 6-сульфатоксимелатонина, отражающее продукцию мелатонина, при депривации сна в сравнении с контрольными сутками значимо ниже (средние величины 14 599 и 22 189 нг, $p=0,091$, $W=24$ по парному критерию Уилкоксона). Это также неблагоприятно для здоровья в многоплановом направлении (см. раздел «Бодрствование — работа в ночные смены и здоровье»).

¹ Искусственная освещенность, в которой исследуемый находился в период депривации ночного сна, составляла от 50 до 500 лк.

Суточный профиль артериального давления у работающих в полярные дни и ночи

В вопросе значимости природного освещения в суточной ритмике АД определенный интерес представляло изучение усредненного СПАД у работающих в разные смены дня и ночи в условиях полярных дней и ночей (точнее суток) или приближающихся к ним.

Было проведено три серии исследований. В первой серии все наблюдаемые¹ постоянно жили и работали в высоких северных широтах — за 60° с.ш.

На рис. 20 приведены данные о СПАД в середине зимы и лета у живущих и работающих в разное время суток между 60° и 69° северной широты. Из рисунка следует: кривые САД почти обычные (несмотря на бодрствование в ночное время, они по форме такие же, как у ведущих обычный образ жизни со сном ночью, т.е. ночью давление более низкое), но при этом весьма существенно, что они уплощенные (СНС САД — зимой 0,8% и летом 1,4%, т.е. СПАД относится формально к категории non-dippers, но коэффициент ночного снижения меньший, чем в общей когорте живущих на разных широтах — см. раздел «Суточный профиль артериального давления при бодрствовании — работе, включающей ночное время»). Кривые ДАД характеризуются более высоким давлением в ночное время, чем в средние дневные часы; с высокими пиками в утренние и вечерние часы. При всем этом с рассматриваемых здесь позиций главное: кривые по форме и САД, и ДАД

¹ Во всем разделе все когорты (т.е. нормотоники, гипер- и гипотоники) живущих и работающих на соответствующих широтах.

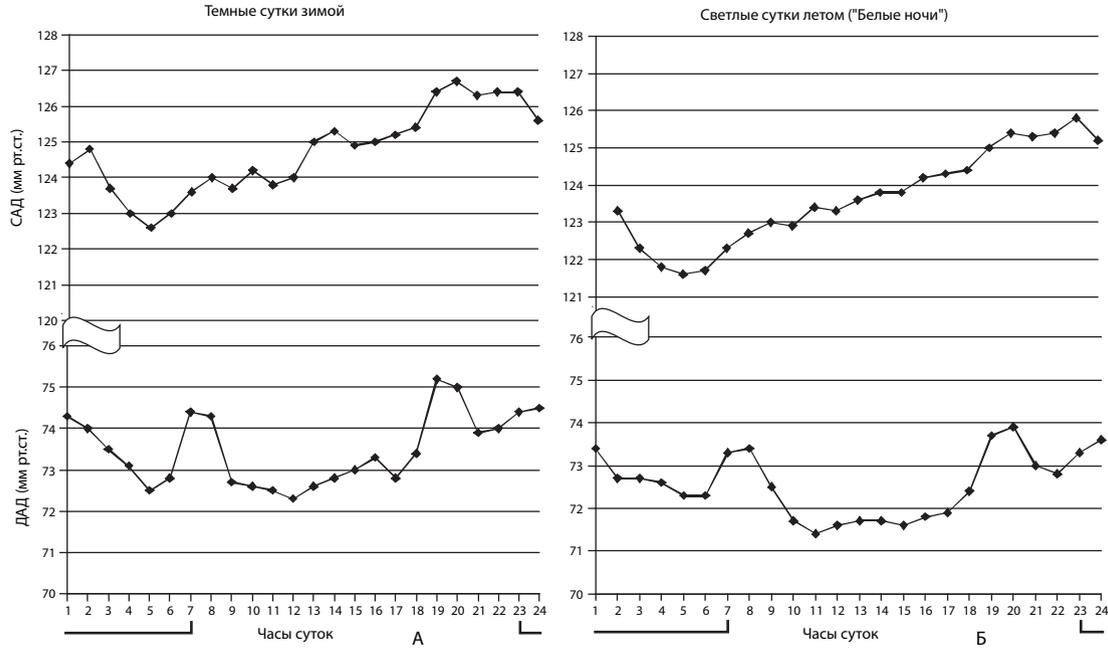


Рис. 20. Распределение усредненных уровней АД по часам суток в рабочее время у работающих с ночными сменами в условиях укороченных и удлиненных световых дней и ночей в северных широтах 60° – 69° . (Метод многократного предсменного измерения АД; А. n – 5699, число измерений АД – 63895; Б. n – 6477, число измерений АД – 70769.)

при весьма значимых различиях в среднесуточной природной освещенности существенно не различаются.

Таким образом, данная серия исследований как бы не подтверждает существенную значимость роли света в формировании циркадного ритма артериального давления. Это, по крайней мере, относится к конкретной ситуации: формированию суточного ритма АД у работающих — бодрствующих и в ночные смены в условиях различной природной освещенности в полярные дни и ночи или, точнее, что существенно (см. ниже), в условиях, приближающихся к этим дням и ночам (большая часть континента жила и работала ближе к 60° с.ш.).

Иные в отношении выводов данные получены в другой серии исследований. Сравнение СПАД проводилось во время бодрствования — работы, включающей ночные смены, в группах лиц, живущих и работающих на разных широтах: от 45° до 69° северной широты. Из зимнего и летнего времени для анализа брались отрезки времени, соответствующие периодам полярных дней и ночей.

В табл. 7 приводятся сравнительные данные о степени ночного снижения АД у лиц, живущих и работающих на 45° северной широты, где нет круглосуточных светлых и темных суток, и у работающих на 69° северной широты, где таковые имеются. Здесь же приведены данные (за те же календарный отрезки времени), относящиеся к промежуточным широтам. Раздельно рассматриваются зимние и летние отрезки времени. Из таблицы следует, что с нарастанием широты СНС САД уменьшается, приближаясь к отсутствию таковой, как в полярную ночь, так и в полярный день. (СНС ДАД в рассмат-

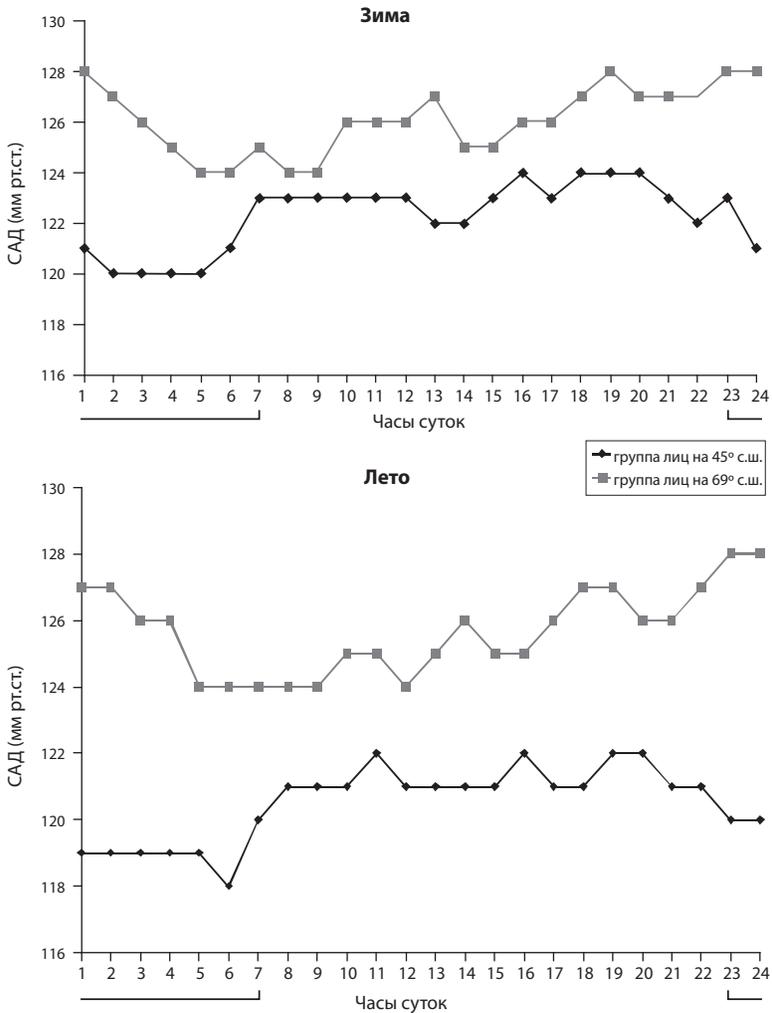


Рис. 21. Распределение усредненных уровней САД по часам суток в рабочее время у работающих с ночными сменами в периоды, соответствующие полярным дням и ночам на 45° и 69° с.ш.: зима — декабрь, лето — с 25 мая по 22 июня; (Метод многократного предрейсового измерения АД; n обследованных и число измерений АД — см. табл. 7. Статистические различия кривых на 45° и 69° с.ш. высоко достоверны — $p < 0,01$.)

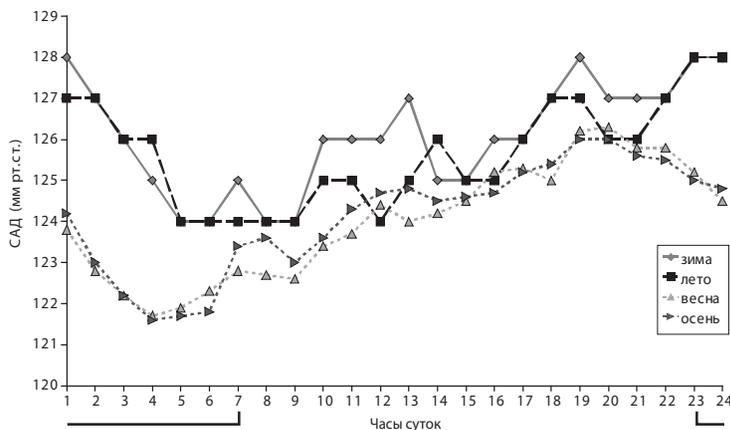


Рис. 22. Распределение усредненных уровней САД по часам суток в рабочее время у работающих с ночными сменами в условиях полярных дней и ночей (69° с.ш.) (зима — декабрь, лето — с 25 мая по 22 июня, весна — апрель, осень — октябрь). (Метод многократного предрейсового измерения АД; n обследованных и число измерений АД — см. табл. 7.)

риваемом случае с изменением широт фактически не менялась.) Соответствующие кривые СПАД представлены на рис. 21.

Третья серия исследований состояла в сопоставлении СПАД у живущих и бодрствующих — работающих в ночные смены на 69° с.ш. в разные сезоны года — зимой в период полярной ночи, летом в период полярного дня, весной и осенью в периоды практически равных по продолжительности световых дневных и темных ночных отрезков, что представлено на рис. 22. Можно видеть, что в апреле и октябре суточный профиль САД со снижением (1,49 и 1,53%) в темное ночное время остается, в то время как в полярные дни и ночи в обычное ночное время снижение почти отсутствует.

Таблица 7

**Усредненная степень ночного снижения
артериального давления (СНС АД%) во время
бодрствования—работы в разное время суток у живущих
и работающих на разных широтах**

Градус северной широты	Численность наблюдавшего- ся контингента	Число измерений АД	СНС АД (%)			
			Зима*		Лето*	
			САД**	ДАД	САД**	ДАД
45°	1621	21 688	2,3	0,1	2,2	0,3
50–60°	9447	90 432	1,6	0,2	1,5	–0,3
69°	1851	38 378	0,4	0,0	0,0	0,0

* Отрезки времени, соответствующие полярным ночам и дням в полярных широтах.

** Статистическое сопоставление показателей САД на 45° и 69° с.ш. показывают значимость различий высоко достоверной — $p < 0,01$.

Из второй и третьей серии исследований вытекает: отсутствие суточной периодичности природной освещенности меняет СПАД, приводя фактически к отсутствию снижения АД в ночное время.

Опять таки это относится к бодрствующим — работающим в ночные смены. Но не этим определяется сделанный вывод, поскольку сравнение во второй серии исследований произведено с живущими и работающими на широтах, в которых есть смена светлого дня и темной ночи, и которые также бодрствовали — работали в ночные смены. (См. также раздел «Суточный профиль артериального давления при бодрствовании — работе, включающий ночное время», в котором показано, что в общей когорте живущих и работающих на разных широтах, несмотря на бодрствование и работу в ночное время, СПАД с определенным снижением АД в ночное время существует.) Не влияли

здесь на вывод и возрастные различия в сравниваемых группах, так как таковых фактически не было. Вряд ли существенную роль в уплощении суточных кривых АД у живущих и работающих в полярных широтах сыграло несколько более высокое усредненное давление, поскольку в группе не было «гипертоников» высоких степеней, и, кроме того, при ранних стадиях гипертонической болезни меняется в основном СПАД ДАД, а здесь речь идет о САД.)

Наконец, третья серия исследований снимает какие-либо из указанных сомнений, так как проведена на одном и том же контингенте.

Соединяя результаты всех серий исследований, может быть сделан вывод: степень природной освещенности не сказывается существенно на СПАД; основное значение здесь имеют суточные колебания освещенности — при их отсутствии циркадный ритм САД почти исчезает.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прежде всего, необходимо еще раз подчеркнуть, что значительная часть приведенных оригинальных данных и следующих по ним выводов о динамике СПАД работающих с ночными сменами сделаны на основе усредненных показателей в больших выборках. Индивидуальные показатели крайне разнообразны как у разных лиц, так и у одного и того же человека в разные сутки, в том числе и при работе ночью. Отсюда следует говорить в данной части только об общих закономерностях.

Главным выводом, вытекающим из полученных данных, является следующий: во время бодрствования — работы ночью АД, как правило, остается сниженным. Суточная кривая давления по форме остается такой же, как и у ведущего обычный образ жизни, т.е. у спящего ночью. Но снижается АД ночью у бодрствующих — работающих в значительно меньшей мере, чем у большинства в это время спящих¹.

¹ Такую «срединную» ситуацию создает сочетание генетически обусловленных внутренних часов и внешнесредовых воздействий на АД. Крайние точки зрения, одна из которых (Lewy AJ. с соавт., 1999) состоит в том, что внутренние часы циркадных ритмов АД почти всегда являются довлеющими, и другая (Baumgart P., 1989; Baumgart P. с соавт., 1991) — таковыми часами являются внешнесредовые факторы (а генетические внутренние явно срабатывают только при спокойных внешнесредовых) в данном случае находят примирение.

Можно образно определить, что в ночные часы во время бодрствования – работы по уровню АД организм чаще как бы «дремлет». Человек как бы насилует организм, работая при сниженном давлении, видимо, это должно оцениваться как неблагоприятная ситуация и в отношении здоровья, и в отношении возможного снижения качества выполняемой работы.

Далее следуют детали и уточнения. Во время ночного бодрствования — работы в меньшей мере снижается диастолическое давление и подчас оно начинает превышать дневное. Это также должно неблагоприятно сказываться на здоровье в целом. (К тому же укороченный и недостаточно глубокий последующий дневной сон не компенсирует полностью «ночные потери»; АД ниже при ночном сне, чем при дневном после ночной смены — Т. Goto с соавт., 1994.) Что касается влияния относительно более высокого диастолического давления и, тем самым, сниженного пульсового, на качество работы в ночное время, то этот вопрос остается открытым.

При артериальной гипертонии (гипертонической болезни) уже в начальных стадиях (и далее тем более) в период ночной работы – бодрствования относительно значительно увеличивается ДАД, которое ещё значительно начинает превышать такое в дневное время. Более того, долго работавшие с ночными сменами имеют своеобразную «отдачу» в СПАД на какой-то последующий период обычного ритма жизни со сном по ночам, остается тенденция к меньшему снижению АД во время ночного сна. Все это также неблагоприятно для здоровья.

Отмеченное выше подтверждается исследованием СПАД при депривации ночного сна в условиях

клиники, в котором определены не только усредненные, но и индивидуальные¹ показатели.

Депривация ночного сна приводит как у лиц с нормальным АД, так и у пациентов с гипертонической болезнью уже начальных стадий в большинстве случаев к инверсии кривой СПАД с более высоким уровнем в ночное время как САД, так и ДАД.

Фоном, на котором происходит при депривации ночного сна инверсия СПАД, является существенное снижение продукции мелатонина в ночное время (что определено по выделению с мочой 6-сульфатоксимелатонина).

Вопрос о коррекции АД, его уровня и циркадного ритма при работах в ночные смены (со сменными графиками, включающими ночные смены, или исключительно в ночные смены) сложный и многоплановый:

- что понимать под данной коррекцией, каково её направление, нужна ли она;
- раздельное рассмотрение для здоровья и качества работы, возможны ли мероприятия, направленные одновременно на то и другое;
- отдельное рассмотрение для нормотоников и лиц с артериальной гипертонией.

Коррекцию АД в данном случае можно понимать в направлениях некоторого снижения относительно повышающегося давления именно ночью, или сохранения циркадного ритма в сутки с ночной

¹ Типичным для сообщений о СПАД, в которых обсуждаются усредненные показатели, делается оговорка о значительных индивидуальных различиях (особенностях). В некоторых работах этот вопрос рассматривается специально. Однако здесь, возможно, таится значимая методическая ошибка, так как не учитываются спонтанные колебания СПАД у одного и того же человека в разные сутки (хотя при этом и не снимаются вообще индивидуальные особенности).

сменой по типу *dippers*, или быстрого восстановления обычного суточного ритма после ночной смены и в выходной день? Последнее, видимо, наиболее бесспорно. При этом надо учитывать, что данные о скорости восстановления обычного СПАД после ночной смены существенно разнятся. По данным Т. Kitamura с соавт. (2002) и S.H. Lo с соавт. (2008) такое восстановление происходит уже в ближайшие пару суток после суток с ночной сменой. По приведенным нашим данным, отзвук нарушений СПАД у людей, долго работавших с ночными сменами и затем помещенных в клинику, где они вели обычный образ жизни с регулярным сном ночью, можно обнаружить у многих еще через неделю и более.

С позиций здоровья разумное снижение АД, в том числе в ночную смену с приведением СПАД к статусу *dippers* или близкому к нему, в перспективе целесообразно. Особенно это относится к лицам с артериальной гипертонией. Иначе обстоит дело с позиций качества работы. Как было показано в наших (совместных с М.В. Шеметовой) исследованиях, при гипертонической болезни I ст. и без начальных признаков недостаточности мозгового кровообращения машинисты локомотивов, работающие в разные смены, совершают меньше ошибок, чем даже нормотоники (с прогрессированием заболевания ситуация меняется на обратную — Цфасман А.З., 2007). Отсюда, казалось бы, что естественно сложившаяся ситуация, состоящая в том, что СПАД при натурной работе ночью, приближающийся к нулевой линии, немногим не доходя до нее (формально оставаясь на уровне *non-dippers*), является оптимальным компромиссом между тре-

бованиями к состоянию здоровья работающих и качеству ночной работы. Факт меньшего повышения АД в ночные смены в натуральных условиях по сравнению с таковым при искусственной депривации сна в условиях клиники уже свидетельствует об определенной адаптации к данной работе.

В любом случае показаны профилактические мероприятия, направленные на увеличение продолжительности и улучшение качества межсменного сна, особенного дневного. Существует также внутрисменный сон, например, у машинистов локомотивов в пунктах оборота (в комнатах отдыха), для которого также следует улучшать условия.

Улучшение сна, в том числе дневного, просматриваются через соблюдение следующих условий:

- сон желателен в тихом и темном помещении;
- в недостаточно затемненном помещении показано применение мягких затемняющих «очков». (До сих пор нет сведений, или их не удалось найти, о проценте света, проходящего через закрытые веки. Этот весьма интересный в контексте рассматриваемой в монографии темы вопрос требует специального исследования. Он связан с цепочкой: свет — СХЯ — мелатонин — сон — СПАД.);
- избегать перед сном моментов поведения и приема средств, снижающих выработку мелатонина (см. подраздел «Свет — мелатонин — суточный ритм артериального давления»);
- прием, по показаниям, мелатонина (препарата мелаксена) и других избирательных снотворных. Вопрос о приеме мелатонина в данном случае с позиций одновременно эффективности и безопасности для качества последующего производственного процесса мало изучен и его изучение весьма целесообразно

(хотя отдельные попытки на этот счет с положительными в общей форме результатами имеются — Skene D.J. с соавт., 1996). Из «классических» снотворных изучены и отобраны таковые без резидуального действия, т.е. какие не повлияют отрицательно на качество предстоящего производственного процесса уже через 9–10 часа после их приема — ивадал, феназепам (Цфасман А.З. с соавт., 2005).

Препарат мелаксен здесь весьма перспективен. Он особо показан при нарушениях ритма сон/бодрствование. Препарат эффективен как «снотворное» и усиливает гипотензивный эффект при применении определенных антигипертензивных средств (Заславская Р.М. с соавт., 2010). Н.З. Мусина с соавт. (2005) не нашли при курсовом приеме мелаксена ухудшения когнитивных функций у летного состава.

Полученные и приведенные данные о СПАД целесообразно учитывать при разработке принципов хронотерапии ГБ, а также ее первичной и вторичной профилактики у работающих в ночные смены.

Пока в рассматриваемом отношении изучены лишь дюранный ингибитор АПФ лизиноприл (принимаемый один раз в сутки) и β -адреноблокатор относительно короткого действия метопролол (принимался вечером перед депривацией ночного сна). Ни тот, ни другой не повлияли на СПАД, он в большинстве случаев оставался инвертированным с большими величинами давления ночью во время депривации сна. Если в отношении лизиноприла этот вывод логичен и не требует особой перепроверки, то в отношении метопролола, который, казалось бы, должен был повести к «нормализации» СПАД (если не считать его возможное

угнетающее действие на продукцию мелатонина), требуется дальнейшее исследование (в том числе — механизмов и дозировок). В целом проблема лекарственной коррекции АГ у лиц, бодрствующих в ночное время, в смысле выбора препаратов и времени их приема находится в самом начале своего изучения¹.

Надо также присоединиться к мнению об особой нежелательности ночных смен для лиц с АГ.

* *
*

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют обсудить и роль света в циркадном ритме АД. Свет, в том числе или, прежде всего, природная освещенность, считается основным внешним фактором, заводящим циркадные ритмы организма (пейсмейкером, триггером). Однако оказывается, что в светлые сутки полярных дней и темные сутки полярных ночей, усредненные кривые СПАД по форме фактически остаются одинаковыми. Кроме того, даже в средних широтах, где продолжительность светлого периода суток зимой много короче, чем летом, почасовые кривые АД не только по форме не отличаются в эти сезонные периоды, но уровень этих кривых зимой выше, чем летом. А именно зимой меньше света и отсюда выше продукция мелатонина, который должен был бы снижать АД.

Естественно, это не означает, что свет (природная освещенность) не является значимым фактором в циркадных биоритмах, но в определен-

¹ Это один из вопросов выделяемого нами направления в клинической фармакологии — «профессиональная клиническая фармакология».

ных условиях и, по крайней мере, для циркадного ритма АД роль его оказывается малозначимой¹.

Однако уточняющие исследования показали, что степень суточной природной освещенности мало сказывается на СПАД, а основное значение здесь имеет циркадный ритм освещенности — при его отсутствии у бодрствующих в разное время суток фактически отсутствует и обычный суточный ритм АД (со снижением его в ночное время). Но при наличии циркадного ритма природной освещенности, в частности в тех же полярных широтах в весенний и осенний периоды, СПАД восстанавливается.

* *
*

Результаты приведенных оригинальных исследований с учетом других работ касательно суточной ритмики АД при бодрствовании — работе с ночными сменами, депривации ночного сна в условиях клиники и суточной ритмики при этом продукции мелатонина, роли природной освещенности в СПАД в целом находятся в рамках фундаментальной биоритмологии, в частности циркадной. Они вписываются в такие общие свойства биоритмов как эндогенность, с одной стороны, и способность захватываться внешними циклами — с другой, пластичность в перестройках; и такие функции как ориентировка по солнечному комплексу, фотопериодичность, зависимость от контраста ритма времязадателя, стремление к адаптации.

¹ О скромной роли природной освещенности в регуляции некоторых биоритмов говорит и бессонница в темное время суток у лиц, быстро перемещенных на значительное расстояние в меридиональном направлении. Они на некоторое время сохраняют свой до того привычный часовой ритм сна вне зависимости от освещенности.

Однако не все в точности попадает в схемы классической биоритмологии. Например, адаптация и десинхроноз не только не полностью разводятся, но могут присутствовать в одном и том же явлении. Что: стремление к реверсии СПАД при бодрствовании — работе ночью, но все же неполная реверсия — это адаптация к внешним условиям или десинхроноз с этими условиями? Здесь можно говорить как о неполной адаптации, так и о неполном десинхронозе. Что: устанавливаемое при депривации ночного сна относительное снижение мелатонина ночью и относительное повышение АД в это время — явление синхроноза или это просто звенья одной и той же системы? Что: выявленное отсутствие различий в СПАД в светлые летние полярные сутки и темные зимние полярные сутки с уплощением кривых циркадного ритма АД и наличие выраженного «обычного» СПАД в том же Заполярье весной и осенью, когда время светлого дня и ночи примерно равны — полностью укладываются в известную в общей хронобиологии роль света в циркадных ритмах? На все эти вопросы с одних позиций могут быть даны положительные ответы, с других — отрицательные; границы оказываются во многом размытыми.

Казалось бы все это небезинтересные частные детали, и они не затрагивают общую биоритмологию. Но, как нам представляется, данные детали, с одной стороны, лишний раз подтверждают общие закономерности биоритмологии, но одновременно и заставляют задуматься над правильностью некоторых существующих здесь схем.

ЛИТЕРАТУРА

Алякринский Б.С. Закон циркадианности и проблемы десинхроноза. // Проблемы хронобиологии, хронофармакологии и хрономедицины»: Тез. докл. конф. «Хронобиология и хрономедицина». — Уфа: 1985. — Т. 1. — С. 6–7.

Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине. — 2008 // http://www.rmj.ru/articles_4148.htm.

Анисимов В.Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. — СПб.: 2007. — 40 с.

Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин. — Ставрополь: 2006. — С. 400.

Барбараш О.Л., Башева Л.И., Смакотина С.А. с соавт. Факторы сердечно-сосудистого риска у врачей различных специальностей. // Кардиология — 2008. № 7. — С. 52–55.

Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Тонких Е.В. Клинические проявления гипертонической болезни у работников железнодорожного транспорта. // В кн. «Проблема артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта и особенности фармакологической корреляции» — Воронеж: Изд. ИПЦ ВТУ, 2008. — С. 56–68.

Беспалов А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. с соавт. Мелатонин: теория и практика // Под ред.

С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. — М.: 2009. — 100 с.

Бондаренко Е.В. Влияние монотерапии мелатонином на показатели суточного ритма артериального давления у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью // Кровообіг та гемостаз — 2008. — № 2. — С. 79–83.

Волков В.С., Нилова С.А., Поселюгина О.Б. О соотношении повышенного потребления поваренной соли и изменений суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией. // Кардиология — 2009. № 1. — С. 71.

Габинский Я.Л., Сафонова Т.Ю. Повторный инфаркт миокарда и время суток. // Уральский Кардиологический Журнал — 2002. № 1. <http://cardio-burg.ru/index.php?id=93>

Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Суточный профиль артериального давления и его взаимосвязь с вегетативной регуляцией сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии у пожилых. // Кардиология — 2001. — № 4. — С. 55–56.

Гуменюк В.А., Доскин В.А. Биологические ритмы. // В кн. Малая медицинская энциклопедия: в 6-ти т. АМН СССР Гл. ред. В.И. Покровский. — М.: Советская энциклопедия. — 1991. — Т. 1. — С. 237-239.

Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. — М.: Медицина, 1992. — 256 с.

Дубров А.П. Симметрия биоритмов и реактивности. — М.: Медицина, 1987. — 176 с.

Загайнов В.В., Хромцова О.М., Кочмашева В.В. с соавт. Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления и структурно-функци-

онального состояния левого желудочка у больных артериальной гипертонией. // Уральский кардиологический журнал — 2001. № 2. http://cardio-burg.ru/magazine/magazin.php?nnn=2001_2&cont=200102s7

Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. // М.: Медицина, 1991. — 320 с.

Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. // Клиническая медицина. — 2010. — № 3. — С. 26-30.

Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертонией. // Клиническая медицина. — 2008. — № 9. — С. 64–67.

Заславская Р.М., Шакиров А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. — М.: 2005. — 191 с.

Звартау Н.Э., Свиряев Б.В., Ротарь О.П с соавт. Параметры уточного мониторинга артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна. // Артериальная гипертензия — 2005. — Т. 11 (4). http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/05_04/239.shtml

Землянская М.М. Особенности суточного ритма артериального давления у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. // [http://www.usrp.ru /index.php?option=com_content&view=article&id=684:2008-08-2...](http://www.usrp.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=684:2008-08-2...)

Калинкин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия — 2003. — Т. 09 (2). http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/03_02/37.shtml

Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Моисеева Н.И. Хрономедицина — новое направление в медико-биологической науке и практике. // Руководство — хронобиология и хрономедицина. — М.: Медицина — 1989 — С. 5–17.

Коркушко О.В., Бондаренко Л.А., Шатило В.Б. с соавт. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия (экспериментально-клиническое исследование) // «Журн. АМН Украины» — 2008. — т. 14. — № 2. — С. 373–381.

Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? // Артериальная гипертензия — 2004. — Т. 10 (1). http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/04_01/5.shtml

Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Лобанкова Д.А. с соавт. Диспропорциональность суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. // Артериальная гипертензия — 2003. — Т. 09 (2). http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/03_02/59.shtml

Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. — Л.: 1950. — 496 с.

Ластвиченко В.Б., Ткаченко О.М. Нарушения фазовой структуры суточных биоритмов у операторов при сменном труде. // Украинський журнал з проблем медицини праці — 2009. — Т. 3. — С. 46–51.

Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. с соавт. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. // в кн. «Мелатонин в норме и патологии. — М.: ИД Медпрактика — 2004. — 308 с.

Мусина Н.З., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. с соавт. Коррекция биоритмов мелатонином у летного состава. // Российский медицинский журнал — 2005, №6 — С. 37–39.

Овчинникова В.А. Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных идиопатической артериальной гипотензией. // http://www.mks.ru/library/conf/angiodop/2000/func_diag/ovchin.html.

Поляков В.Я. Особенности суточного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях Севера. // Клиническая медицина — 2006. № 5. — С. 34–37.

Рапопорт С.И. Теоретические и прикладные проблемы хронобиологии и хрономедицины в работе проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН. // Научн. труды VIII Международн. Конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. Концепции болезней цивилизации» Ю 14–17 ноября 2007 г., РУДН, М, С. 536–548.

Саламатина Л.В., Буганов А.А., Токарева М.В. Суточный ритм артериального давления у лиц с артериальной гипертензией на Крайнем Севере. // Материалы 13 Международного конгресса по приполярной медицине в рамках Международного Полярного Года, 12–16 июня 2006 г., 1-я и 2-я книги тезисов.

Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией с нарушени-

ем суточного профиля артериального давления. // Кардиология — 2007. — № 1. — С.16–21.

Хромцова О. М. Особенности сезонных ритмов артериального давления у здоровых и при гипертонической болезни. // УрМЖ — № 9 (63). — 2002.

Цфасман А.З. Систолическая гипертония у людей старших возрастов. // М.: «Медицина» — 1985. — 159 с.

Цфасман А.З. Профессиональная кардиология // М.: — 2007. — 207 с.

Цфасман А.З., Гутникова О.В., Атькова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. — М.: 2005. — 165 с.

Цфасман А.З., Старых И.Ф., Журавлева Г.Н. с соавт. Профессиональные аспекты гипертонической болезни. // Учебное пособие — М.: 1983. — 96 с.

Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторинга артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторинга артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). // Системные гипертензии — 2007. Т09(1). http://old.consilium-medicum.com/media/system/07_01/18.shtml

Чибисов С., Корнелиссен Ж., Халберг Ф. с соавт. Анализ данных индивидуального семисуточного мониторинга артериального давления и ЧСС у студентов и преподавателей РУДН. // Материалы XII Международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации», 30-31 января 2007 г., РУДН, С. 486-488.

Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. // Артериальная гипер-

тензия — 2003. — Т. 09 (3). http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/03_03/81.shtml

Åkerstedt T, Czeisler CA, Dinges DF et al. Accidents and sleepiness: a consensus statement from the International Conference on Work Hours, Sleep and Accidents // *J Sleep Res.* — Stockholm. — 8-10 September 1994. — 3: 195.

Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. // *Occup. Med.* — 2003. — Vol. 53. — P. 89–94.

Arangino S., Cagnacci A., Angiolucci M. et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. // *Am J Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 1471–1419.

Baumgart P. Circadian rhythm of blood pressure: internal and external time triggers. // *Chronobiol Int.* — 1991. — 8(6). — 444–50.

Baumgart P., Walger P., Fuchs G. et al. Twenty-four-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. // *J. Hypertens.* — 1989. — 7 (4). — 672–79.

Baumgart P., Walger P., Fuchs G. et al. Diurnal variations of blood pressure in shift workers during day and night shifts. // *Int Arch Occup Environ Health.* — 1989. — 61 (7). — 463–6.

Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors, and cardiovascular disease. // *Scand J Work Environ Health.* — 1999. — Vol. 25. — P. 85–99.

Burgess H.J., Sharkey R.M., Eastman C.I. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. // *Sleep med Rev.* — 2002. — 6(5). — 407–20.

Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. et al. Influences of melatonin administration on the circulation

of women. // *Am J Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — R335-R338.

Carlson J., Davies R. et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation. What is the relationship? — *Blood Pressure.* — 1993. — Vol. 2. — P. 166–82.

Chau N.P., Mallion J.M., R de Gaudemaris et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in shift workers. // *Circulation.* — 1989. — Vol. 80. — 341–347.

Cole RJ, Kripke DF, Wisbey J et al. Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. // *J Biol Rhythms.* — 1995. — Vol. 10. — P. 324–334.

Costa G. The problem: shiftwork. // *Chronobiol Int.* — 1997. — Vol. 14. — P. 89–98.

Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. // *Science.* — 1986. — Vol. 8. P. 667–671.

Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night Shift Work, Light at Night, and Risk of Breast Cancer. // *Journal of the National Cancer Institute.* — October 17, 2001. № 20.. — Vol. 93. — P. 1557-1562.

Degaute J.P., van de Borne P., Kerkhofs M. et al. Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 10 (8) — P. 879–85.

Dotz C., Breckling U., Derad I. et al. Plasma Epinephrine and Norepinephrine Concentrations of Healthy Humans Associated With Nighttime Sleep and Morning Arousal. // *Hypertension.* — 1997. Vol. 30. P. 71–76.

Drager L.F., Ueno L.M., Lessa P.S. et al. Sleep-related changes in hemodynamic and autonomic regulation in human hypertension. // *J. of Hypertension.* — 2009. — Vol. 27 (8). — P. 1655–1663.

Eastman C. Natural summer and winter sunlight exposure patterns in seasonal affective disorder. // *Physiol Behav.* — 1990. — Vol. 48. — P. 611–616.

Fagard R., Staessen J.A., Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. // *J. Hypertens.* — 1995 — Vol. 13(8). — P. 823–9.

Fido A., Ghali A. Detrimental effects of variable work shifts on quality of sleep, general health and work performance. // *Med Princ Pract.* — 2008. — 17(6). — 453–7.

Folkard S. Black times: temporal determinants of transport safety. // *Accid Anal Prev.* — 1997. — Vol. 29. — P. 417–430.

Folkard S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. // *Chronobiol Int.* — 2008. — 25(2). — 215–24.

Frank AL. Injuries related to shiftwork. // *Am J Prev Med.* — 2000. — Vol. 18. — P. 33–36.

Frank A.J.L., Scheer, Gert A. Van Montfrans, Eus J.W. van Someren et al. Daily Nighttime Melatonin Reduces Blood Pressure in Male Patients With Essential Hypertension . // *J. Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P.192–197.

Franzese E., Nigri G. Night work as a possible risk factor for breast cancer in nurses. Correlation between the onset of tumors and alterations in blood melatonin levels. // *Prof Inferm.* — 2007. — 60(2). — 89–93.

Ghiasvand M., Heshmat R., Golpira R. et al. // Shift working and risk of lipid disorders: A cross-sectional study. — *Lipids in Health and Disease.* — 2006. — 5:9. — <http://www.lipidworld.com/content/5/1/9> — 15.09.2010.

Gibbs M., Hampton S., Morgan L., Arendt J. Adaptation of the circadian rhythm of 6-sulphatoxymelatonin to a shift schedule of seven night followed by seven days in offshore oil installation workers. // *Neurosci Lett.* — 2002. — 325(2). — 91–4.

Giles T.D. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24 — P. S11–S16.

Giles T.D. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24 — P. S35–S39.

Gold DR, Rogacz S, Bock N et al. Rotating shift work, sleep, and accidents related to sleepiness in hospital nurses. // *Am J Public Health.* — 1992. — Vol. 82. — P. 1011–1014.

Goto T., Yokoyama K., Araki T. et al. Identical blood pressure levels and slower heart rates among nurses during night work and day work. // *J Hum Hypertens.* — 1994. — 8(1). — 11–4.

Grote L., Hedner J., Peter J.H. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder. // *J. of Hypertension.* — 2001. — Vol. 19. — P. 683–690.

Grundy A., Sanchez M., Richardson H et al. Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses. // *Chronobiol Int.* — 2009. — 26(7). — 1443–61.

Hakola T., Härmä M.I., Laitinen J.T. Circadian adjustment of men and women to night work. // *Scand J Work Environ Health.* — 1996. — 22(2). — 133–8.

Hoffstein V., Rubinstein I., Mateika S. et al. Determinants of blood pressure in snorers. // *Lancet.* — 1988. — Vol. 2. — P. 992–4.

Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM et al. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2001. — Vol. 281. — P. E384-E391.

Ikeda T., Matsubara T., Sato Y. et al. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol.11. — P. 521–29.

Jean-Louis G., Kripke DF, Elliot JA et al. Daily illumination exposure and melatonin: influence of ophthalmic dysfunction and sleep duration. // *Journal of Circadian Rhythms.* — 2005. — Vol. 3. — P.13.

Karlsson B., Knutsson A., Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people. // *Occup Environ Med.* — 2001. — 58. — 747–752.

Kaźmierczak A., Lewandowski J., Łapiński M. Czy melatonina bierze udział w regulacji dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi? // *Arterial Hypertension.* — 2006.- № 1. — Vol. 10. — P. 69–77.

Kazuomi K., Takefumi M., Hiroko K. et al. Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 27. — P.130–135.

Kitamura T., Onishi K., Dohi K. et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. // *Journal of Human Hypertension.* — 2002. — Vol. 16.- P. 193–197.

Klein T, Martens H, Dijk DJ et al. Circadian sleep regulation in the absence of light perception: chronic non-24 hour circadian rhythm sleep disorder in a

blind man with a regular 24-hour sleep-wake schedule. // *Sleep*. — 1993. — Vol. 16. — P. 333–343.

Klerman EB, Shanahan TL, Brotman DJ et al. Photic resetting of the human circadian pacemaker in the absence of conscious vision. // *J Biol Rhythms*. — 2002. — Vol. 17. P. 548–555.

Knutsson A. Health disorders of shift workers. // *Occup Med (Lond)*. — 2003. — 53(2). — 103–8.

Knutsson A., Akerstedt T., Jonsson B.G. et al. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. // *Lancet*. — 1986. — 12;2(8498). — 89–92.

Kripke DF, Jean-Louis G., Elliot JA et al. Ethnicity, sleep, mood, and illumination in postmenopausal women. // *BMC Psychiatry*. — 2004. — Vol. 4. — P. 8–9.

Kurpesa M., Trzos E., Drozd J. et al. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients // *Int. J. Cardiol*. — 2002. — № 2.- Vol. 83. — P. 133–142.

Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. // *British Medical Journal*. — 2000. — Vol. 320 (7233). — P. 479–82.

Leary A.C., Donnan P.T., MacDonald T.M. et al. Physical activity level is an independent predictor of the diurnal variation in blood pressure. // *J. of Hypertension* — 2000. — Vol. 18 (4). — P. 405–410.

Lewy A.J., Cutler N.L., Sack R.L. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. // *J. Biol Rhythms* — 1999. — 14. — P. 227–36.

Lewy A.J., Wehr TA, Goodwin FK et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. // *Science*. — 1980. Vol. 210. P. 1267–1269.

Lo S.H., Lin L.Y., Chang Y.Y. et al. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women. // *Chronobiol Int.* — 2010. — 27(7). — 1454–68.

Lockley S.W., Skene D.J., Arent J. et al. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — 82 — P. 3763-3770.

Lowden A., Akerstedt T., Wibom R. Suppression of sleepiness and melatonin by bright light exposure during breaks in night work. // *J. Sleep Res.* — 2004. — Vol. 13. P. 37–43.

Lusardi P., Piazza E., Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — V. 49. — P. 423–7.

Mansoor G.A. Sleep actigraphy in hypertensive patients with the “non-dipper” blood pressure profile. // *Journal of Human Hypertension.* — 2002. — Vol. 16. — P. 237–242.

Muller J.E., Stoone P.H., Turi Z.G. et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. // *The new England J. of medicine.* — 1985. — № 21. — Vol. 313. — P. 1315–1322.

Munakata M., Abe K., Sasaki S. et al. Assessment of age-dependent changes in circadian blood pressure rhythm in patients with essential hypertension. // *J. Hypertens* — 1991. — Vol. 9 (5). — P. 790–98.

Morikawa Y., Nakagawa H., Miura K. et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. // *Scand J Work Health.* — 2007. — 33(1). — 45–50.

Morrell M.J., Finn L., Kim H. et al. Sleep Fragmentation, Awake Blood Pressure, and Sleep — Disor-

dered Breathing in a Population-based Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162. — № 6. — P. 2091–2096.

O'Brien E., Murphy J., Tyndall A. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and Women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. // *J. Hypertens.* — 1991. — Vol. 9(4). — P. 355–60.

O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. // *Lancet* — 1988. № 2. — P. 397.

Ohira T., Tanigawa T., Iso H. et al. Effects of shift work on 24-hour ambulatory blood pressure and its variability among Japanese workers. // *Scand J Work Environ Health.* — 2000. — 26(5). — 421–6.

Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with and without high 24-hour blood pressure: the Ohasama study. // *J. Hypertens* — 2002. — Vol. 20 — P. 2183–2189.

Otsuka K., Watanabe H., Cornelissen G. et al. Gender, age and circadian blood pressure variation in apparently healthy rural vs metropolitan Japanese. // *Chronobiologia.* — 1990. Vol. 17(4). — P. 253–65.

Palatini P., Penzo M., Racioppa A. et al. Clinical Relevance of Nighttime Blood Pressure and of Daytime Blood Pressure Variability. // *Archives of Internal Medicine* — 1992. — Vol. 152. — № 9.

Panda S., Nayak S.K., Campo B. et al. Illumination of the melanopsin signaling pathway. // *Sciens* — 2005 — 307 — P. 600–604.

Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. // *J. Hipertens.* — 2000 — Vol. 18 (12). — P. 1725–1729.

Paulis L., Šimko F. Blood Pressure Modulation and Cardiovascular Protection by Melatonin: Potential

Mechanisms Behind. // *Physiol. Res.* — 2007. — Vol. 56. — P. 671–684.

Pieters G.F., de Leeuw P.W., Arend J.D. et al. Circulating adrenaline is not involved in the circadian blood pressure profile. // *J. Hypertens* — 1995. — Vol. 13 (12). P. 778–82.

Portaluppi F., Cortelli P., Provini F. et al. Alterations of sleep and circadian blood pressure profile. // *Blood Press Monit.* — 1997. — Vol. 2(6). — P. 301–313.

Rauchenzauner M., Ernst F., Hintringer F. et al. Arrhythmias and increased neuroendocrine stress response during physicians' nightshifts: a randomized cross-over trial. // *European Heart Journal* — 2009. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ehp268v1>.

Reiter R.J., Tan D-X., Korkmaz A. The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension. // *J. Hypertens* — 2009. — Vol. 27 — P. S17-S20.

Roach GD, Reid KJ, Ferguson S et al. The relationship between the rate of melatonin excretion and sleep consolidation for locomotive engineers in natural sleep settings. // *Journal of Circadian Rhythms.* — 2006. — Vol. 4. — P. 8.

Rosa RR, Bonnet MH, Bootzin RR et al. Intervention factors for promoting adjustment to nightwork and shiftwork. // *Occup Med.* — 1995. — Vol. 5. — P. 391–414.

Routledge F., McFetridge-Durdle J. Nondipping blood pressure patterns among individuals with essential hypertension: a review of the literature. // *Eur J Cardiovasc Nurs.* — 2007. — 6(1). — 9–26.

Rüger M, Gordijn M CM, Beersma D GM et al. Weak relationships between suppression of melatonin-

in and suppression of sleepiness/fatigue in response to light exposure. // *J. Sleep Res.* — 2005. — Vol. 14. — P. 221-227.

Sandberg S., Kohvakka A., Cordin A. Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers. // *J. Hypertens* — 1988. — Vol. 6 (5). — P. 425-29.

Scheer FA, Van Montfrans, Van Someren EJ et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P. 192-197.

Schwartz G.L., Turner S.T., Moore J.H. et al. Effect of time of day on intraindividual variability in ambulatory blood pressure. // *Am J Hypertens.* — 2000. — Vol. 13(11). — P. 1203-9.

Sekaran S, Lupi D, Jones SL et al. Melanopsin-dependent photoreception provides earliest light detection in the mammalian retina. // *Curr Biol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1099-1107.

Sharifian A, Farahani S, Pasalar P et al. Shift work as an oxidative stressor. // *Journal of Circadian Rhythms.* — 2005. — Vol. 3. — P. 15.

Sharkey K.M, Fogg L.F, Eastman C.I. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. // *J. Sleep Res.* — 2001. — Vol. 10. — P. 181-192.

Skene DJ, Deacon S, Arendt J. Use of melatonin in circadian rhythm disorders and following phase shifts. // *Acta Neurobiol Exp (Wars).* — 1996. — Vol. 56(1). — P. 359-62.

Staessen J., Bulpitt C.J., O'Brien E. et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. // *Am J Hypertens.* — 1992. — Vol. 5(6 Pt 1). — P. 386-92.

Sternberg H., Rosenthal T., Shamiss A, Green M. Altered circadian rhythm of blood pressure in shift

workers. // *J Hum Hypertens.* — 1995. — 9(5). — 349–53.

Stolarz K., Staessen J.A., O'Brien E.T. // Night-time blood pressure: dipping into the future? // *J. Hypertension.* — 2002. — Vol. 20 (11) — P. 2131–2133.

Su T.E., Lin L.Y., Baker D. et al. Elevated blood pressure, decreased heart rate variability and incomplete blood pressure recovery after a 12-hour night shift work. // *J. Occup Health.* — 2008. — 50(5). — 380–6.

Suwazono Y., Dochi M., Sakata K. et al. Shift Work Is a Risk Factor for Increased Blood Pressure in Japanese Men. // *Hypertension.* — 2008. — 52. — 581.

Tuck M.L., Stern N., Sowers J.R. Enhanced 24-hour norepinephrine and rennin secretion in young patients with essential hypertension: relation with the circadian pattern of arterial blood pressure. // *Am J Cardiol.* — 1985. — Vol. 1. — P.112–5.

Vaile J.C., Stallard T.J., Al-Ani M. et al. Sleep and blood pressure: spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non dippers. // *J. of Hypertension.* — 1996. — Vol. 14(12) — P. 1427–1432.

Van Dongen H.P., Maislin G., Kerkhof G.A. Repeated assessment of the endogenous 24-hour profile of blood pressure under constant routine. // *Chronobiol Int.* — 2001. — Vol. 18(1). — P. 85–98.

Vaughan G.M., Becker R.A., Allen J.P. Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat // *Endocrinol. Invest.* — 1979. — V. 2 — P. 221–224.

Vener KJ, Szabo S, Moore JG. The effect of shift work on gastrointestinal (GI) function: a review. // *Chronobiologia.* — 1989. — Vol. 16. — P. 421–439.

Villani A., Parati G., Groppelli A. et al. Noninva-

sive automatic blood pressure monitoring does not attenuate nighttime Hypotension. Evidence from 24-h intra-arterial blood pressure monitoring. // *Am J Hypertens.* — 1992. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418838?dopt=Abstract>.

Viswanathan A.N., Schernhammer E.S. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. // *Cancer Lett.* — 2009. — 281(1). — 1-7.

Yamasaki F., Schwartz J.E., Gerber L.M. et al. Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines. // *Hypertension.* — 1998. — 32(3). — 417-23.

Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. // *Pharmacological Repores* — 2009. — 61. — 383-410.

Zeman M., Dulková K., Bada V. et al. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. // *Life Sci.* — 2005. — Vol. 76. — P. 1795–1803.

Цфасман Анатолий Захарович,
Алпаев Дмитрий Васильевич

ЦИРКАДНАЯ РИТМИКА
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ИЗМЕНЕННОМ СУТОЧНОМ РИТМЕ ЖИЗНИ

Издание второе
исправленное и дополненное

Компьютерная верстка
Бранделис А.И.

Подписано в печать 24.01.2011 г.
Формат 60×90/16. Объем 9 печ.л.
Печать офсетная. Бумага офсетная 100 г/м².
Тираж 400 экз. Заказ № 127.

ООО «Издательство «Репроцентр М»
Адрес: 123242, Москва, Волков пер., д.7/9, стр.2
E-mail:izdatrepro@yandex.ru