

## ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ПРИ АНАЛИЗЕ ДАННЫХ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.

\* Кафедра медицинской биологии и генетики, Тюменская государственная медицинская академия,

\*\* Отделение артериальной гипертензии, Тюменский НИИ Кардиологии, Россия.

---

*Предложена единая методологическая схема-алгоритм по разработке региональных хронодезмов, перечислены критерии пригодности данных для включения в нормативную базу данных при создании хронодезмов.*

**Ключевые слова:** амбулаторный мониторинг, артериальное давления, регуляция, циркадианный ритм, вариабельность, контрольные нормативы, диагностика

*Methodological scheme for development of local chronodesms and criteria of data acceptability for inclusion in chronodesm data base is proposed.*

**Key words( ambulatory blood pressure monitoring, circadian, regulation, variability, reference limits, reference standard, diagnostics.**

Появление амбулаторного мониторинга артериального давления (АМАД) ознаменовало новый этап в диагностике, лечении и профилактике артериальных гипертензий. Внедрение амбулаторного мониторинга в клиническую практику заставило также пересмотреть трактовку самого понятия «нормы» АД и расширить представления о патологических состояниях, при которых нарушается регуляция АД. Помимо решения простой дилеммы, является ли зарегистрированное значение в пределах, выше или ниже нормативного коридора, врачи и научные сотрудники получили возможность оценивать дополнительные сведения, доступные при анализе динамики АД. При амбулаторном мониторинге теряет прежний смысл использование единичного измерения АД в качестве критерия диагностики нормы и патологии.

Появился термин «казуальное» АД (от англ. «casual» – случайный, однократный). В отличие от казуального АД, при анализе данных АМАД врач имеет набор значений, которые весьма существенно отличаются друг от друга. При анализе таких данных невоз-

можно ограничиться простым нормативом для верхней границы нормы АД в 140/90 мм.рт.ст., так как общеизвестно, что АД в разное время суток имеет закономерные отличия.

В настоящее время наиболее широко используется деление 24-часового периода на два отрезка (период покоя и период активности), рассчитываемые по индивидуальному дневнику пациента. Для периода активности верхняя граница осталась прежней (140/90), тогда как для периода покоя был введен норматив в 120/80 мм.рт.ст.

Данные АМАД позволяют проводить расчет не только средних величин АД за определенные промежутки времени, но и вычислять дополнительные нагрузочные индексы (индекс площади (ИП), индекс времени (ИВ), скорость повышения АД, время достижения максимального АД и др.), имеющие самостоятельную диагностическую и прогностическую ценность. Одним из ключевых вопросов при расчете нагрузочных индексов вновь является вопрос об избрании характера контрольных нормативов.

По нашему мнению, использование вышеупомянутого «пошагового двухэтапного норматива» может использоваться на практике только специалистами, незнакомыми с основными принципами биоритмологии и последними методическими достижениями науки о протекании биологических процессов во времени – хронобиологии.

Дело в том, что применение «пошагового двухэтапного норматива» не согласуется с хорошо устоявшимися и основательно доказанными хронобиологами представлениями о существовании циркадианного (околосуточного) ритма физиологических функций, демонстрируемого с высоким постоянством на всех уровнях организации живого [1].

Циркадианный ритм АД складывается из двух компонентов: 1) эндогенной ритмичности, имеющей в своей основе закономерную периодичность активности циркадианных осцилляторов, синхронизируемых внешними датчиками; 2) ритма «сон-бодрствование» и «покой-активность», накладывающегося на эндогенный компонент и существенно увеличивающего фактическую амплитуду околосуточного ритма [90-91, 94], являясь кроме того фактором, маскирующим эндогенный ритм.

Наличие эндогенного компонента циркадианной ритмичности показано для АД следующими наблюдениями (при резком фазовом сдвиге, трансмеридианный перелет, переход на ночную смену) происходит неполная перестройка характера суточной ритмики, остаточный компонент ее сохраняет изначальную фазовость [87]; в исследованиях, когда испытуемые находились в состоянии бодрствования 24 часа в сутки при постоянных условиях окружающей среды и неизменном положении тела, эндогенный компонент сохранялся [23, 37, 86, 91, 94].

В соответствующих условиях циркадианный ритм АД и ЧСС проявляет выраженный свободно-текущий характер [67], более того, показано, что некоторое снижение АД наблюдается уже до начала сна, а некоторый подъем еще до пробуждения [13, 63, 110]. Прямое влияние эндогенных осцилляторов также было продемонстрировано в экспериментах на животных (крысах) – разрушение СХЯ вызывало резкое нарушение циркадианного ритма АД и ЧСС, в значительно меньшей степени влияя на ритмы «сон-бодрствование» и двигательной активности [30, 102].

Для эпифизарного гормона мелатонина была установлена способность в разные часы суток по-разному влиять на активность Ca<sup>2+</sup>-зависимой АТФазы миеозина [75]. Циркадианный ритм АД и ЧСС сохраняется при редком заболевании (фатальной семейной инсомнии, вызываемой прионами, ведущей к селективной дегенерации ядер гипоталамуса, полной депривации сна с последующим летальным исходом [19], что также указывает на его частичную независимость от ритма сна и активности.

Использование близнецового метода [3, 111] также подтвердило наличие эндогенного компонента. С другой стороны, ночной режим труд а или перемена часового пояса сдвигают экзогенный компонент циркадианного ритма, связанный преимущественно с физической активностью и сном (стоит, однако, иметь ввиду, что сам ритм «сон-бодрствование» в значительной степени

обеспечивается эндогенными механизмами формирования циркадианной системы) [73, 92, 110]; период ритма АД подчиняется периоду ритма сон-бодрствование и может даже выходить за циркадианный диапазон, например, становясь равным 18 часам, если таков период ритма активности [54].

При этом наблюдается внутренний десинхронизм с сохраняющимися циркадианностью ритмами температуры ядра и секреции мелатонина. На величину амплитуды циркадианного ритма накладывает свой отпечаток интенсивность физической и умственной активности в период бодрствования [59, 77, 95], а также качество сна [94], в частности на разных нейрофизиологических стадиях сна наблюдается либо большее (стадии 3, 4) (глубокий сон), либо меньшее (стадии 1, 2) (поверхностный сон) снижение АД [57, 82, 103].

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

В частности, влияние внешних стимулов на синтез и высвобождение нейромедиаторов модулирует лежащий в основе циркадианный ритм [11, 17, 78, 119-120]. Механизмы регуляции АД, как следует из формулы Пуазейля, осуществляются через влияния на: 1) силу сердечных сокращений, сердечный выброс, объем кровотока, 2) на величину общего периферического сопротивления (ОПС), что достигается главным образом изменением сосудистого тонуса и диаметра резистивных сосудов [5, 38, 58-59, 90, 118].

Многообразие нервных и гуморальных влияний формирует многоуровневые системы такие как, например, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, причем в каждом звене такой системы, как правило, обнаруживается околосуточная ритмичность [59, 94]. При обзоре соответствующей литературы интересным представляется наблюдение, что у человека большинство механизмов регуляции АД действуют в унисон, таким образом, что максимальная активность факторов, оказывающих понижающее АД действие, как правило, приходится на ночной отрезок, и наоборот.

Так, циркадианная ритмика деятельности вегетативной нервной системы обстоятельно изучалась в течение последних 25 лет. Имеющиеся литературные данные по этому вопросу в основном сводятся к выводу, что активность симпатической нервной системы (СНС) у человека преобладает днем, а парасимпатической ночью [10, 14, 32, 35, 41, 44, 51, 103].

При этом СНС играет активную роль в регуляции АД. Отмечался высокий уровень внутренней синхронизации между циркадианными биоритмами нескольких уровней действия симпатoadреналовой системы (концентрацией катехоламинов (КХА) в плазме и моче, уровнем цАМФ, плотностью (β-адренорецепторов), как у здоровых лиц, так и у больных гипертонической болезнью (ГБ) [59, 85].

Концентрация норадреналина и адреналина плазмы крови человека имеют околосуточный ритм с акро-

фазой в утренние часы [32, 36, 47]. Доложено также о наличии суточной ритмичности для экскреции норадреналина и адреналина с мочой [24, 26, 116]. В двух источниках, где приводятся результаты популяционного косинор-анализа показателей экскреции (КХА) с мочой для лиц зрелого возраста, амплитуда составляет около 29 % (оба пола), с акрофазой около 15 часов (для норадреналина, и амплитудой около 53 % (мужчины) и 87 % (женщины), с акрофазой около 14 часов (для адреналина) [7].

По другому источнику, амплитуда (около 31 %, с акрофазой в 16 часов для норадреналина и около 26 %, с акрофазой в 13 часов 30 мин. для адреналина [3]. Различия в величине амплитуд могут быть связаны с более высокой плотностью измерений в первом случае. Циркадианная ритмичность предшественников КХА менее выражена по амплитуде, но тесно синхронизирована с ритмичностью самих КХА [3, 71].

Эта синхронность, как и сам ритм КХА сохраняются при исключении ритма активности и пребывании испытуемых круглосуточно в лежачем положении [100], что характерно для эндогенного механизма формирования циркадианной ритмичности. Околосуточная ритмичность для норадреналина плазмы сохраняется на фоне депривации сна, у лиц, активно бодрствовавших и принимавших пищу в течение 24 часов [59].

Неактивные сульфоконъюгаты норадреналина и адреналина находятся в циркадианной противофазе с концентрацией активных КХА плазмы крови, что указывает на возможность участия эндогенной системы сульфоконъюгации КХА в регуляции их околосуточной ритмичности [59, 81]. Считается, что ритм концентрации метаболитов дофамина менее подвержен экзогенным влияниям, чем, например, ритм метаболита норадреналина, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля и координируется, главным образом, циркадианным осциллятором [109].

Показано существование эндогенного ритма и адренорецепторов гипоталамуса и передних отделов мозга крыс. Этот ритм сохранялся в условиях отсутствия внешних датчиков времени [33] и в условиях депривации сна [31], но нарушался при повреждении СХЯ [31]. И у человека некоторые авторы связывают резкий утренний подъем АД с активацией в эти часы -адренорецепторов сосудов [55, 63]. Уровень норадреналина мочи и плазмы имеет высокую степень корреляции с уровнем МЕЗОРа АД среднего (АД<sub>ср</sub>) как у здоровых лиц, так и у гипертоников [21, 58, 110].

Сообщалось, что суточная ритмичность показателя общего периферического сопротивления (ОПС) имеет ночной тип [3, 27] с акрофазой в 2/36 и что такое расположение акрофазы ОПС призвано препятствовать резкому снижению АД в ночные часы [3]. Тем не менее, ряд последних работ, направленных на изучение циркадианного ритма периферического сопротивления, где измерения АД и артериального кровотока проводились каждые 15 минут автоматическим инструментарием показали, что этому показателю свойственен дневной тип с акрофазой в 11 (48 наши калькуляции на основе оригинальных данных) [29, 89].

В последней работе [89] кроме того показано, что введение антагониста  $\alpha$ -адренорецепторов фентолами-

на способно резко нарушить циркадианный ритм ОПС [89]. Возрастание ОПС приходится на часы снижения артериального кровотока и согласуется с характером суточной ритмичности нейрогуморальных факторов, регулирующих периферическое сопротивление [119]. В частности, утренний тип активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, мало зависящий от уровня физической активности, но зависящий от ритма «сон - бодрствование» и стадий сна, циркадианного ритма кортизола [80, 97] показан многими исследователями [7, 9, 25, 48, 59, 79-80, 108].

Очевидно, что временная организация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы тесно связана с временной организацией вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [59, 80, 97]. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, в частности, АКТГ и глюкокортикоидов в формировании циркадианного ритма АД несомненно [4, 59, 97, 102] представляет особый интерес, поскольку известной особенностью симптоматических гипертензий является внутренний десинхроноз, проявляющийся в отсутствии ночного снижения АД, закономерного для здоровых лиц и больных гипертонической болезнью, при сохранном ритме ЧСС [4, 6, 12, 49, 72, 118], что ряд авторов связывают с различиями в механизмах гуморального контроля этих показателей [6].

Глюкокортикоиды потенцируют действие КХА, обладают положительным инотропным эффектом, а АКТГ кроме того, способствует синтезу важного компонента регуляции АД (альдостерона, за счет чего наблюдается эффект повышения АД). Прием глюкокортикоидов в фармацевтических дозах тоже вызывает нарушения циркадианного ритма АД, подобные тем, что наблюдаются на фоне симптоматических гипертензий [6].

Для специальной линии крыс, TGR (mRen-2)27, служащей моделью вторичной или симптоматической гипертензии, также характерен извращенный характер циркадианной ритмики АД с акрофазой в период покоя и внутренний десинхроноз с ритмами активности-покоя и ЧСС [43, 74, 119].

У этих животных повышение АД тесно связано во времени с повышением концентрации глюкокортикоидов плазмы [43]. Эта линия животных имеет также нарушенную циркадианную ритмичность сосудистой гуанилатциклазной системы, [119], активирующуюся у здоровых животных в период покоя и ответственную за снижение АД в эти часы [42]. В нарушении суточной ритмики АД у лиц с симптоматическими гипертензиями может играть роль также нарушение механизмов обратной связи системы «кортикостероиды – АКТГ – гипоталамический АКТГ-релизинг фактор», важных для эффективного контроля эуэргормонального фона [39].

У здоровых лиц, циркадианный ритм АКТГ и кортизола крови имеет высокую амплитуду с акрофазой в ранние утренние часы, совпадающей с начальным подъемом АД, который наблюдается еще до пробуждения [71, 111]. Кроме того, АКТГ рассматривается как основной фактор, влияющий на характер циркадианного ритма секреции альдостерона [52].

Однако, как показано на пациентах с трансплантацией сердца, влияния одних гуморальных факторов для сохранения нормальной циркадианной ритмики АД недостаточно и необходима нормальная иннервация сердца [50]. Утренний подъем АД синфазен с циркадианным пиком приступов стенокардии [38], инфарктов миокарда [34, 76], геморрагического инсульта [18, 100] и внезапной кардиальной смерти [18] и рассматривается как важный фактор риска по этим заболеваниям [76], который, однако, может быть нивелирован приемом ( $\beta$ -адреноблокаторов в утренние часы, гипотензивный эффект которых связан, главным образом, с влиянием на  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда).

В экспериментах на животных показано, что ритмичность показателя плотности  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда значительно более выражена, нежели ритмичность плотности  $\beta_2$ -адренорецепторов, хотя, предположительно, имеет своим основным компонентом не циркадианный компонент, а циркасемидианный, и эта ритмичность не выражена у крыс (моделей вторичной гипертонии (TGR(m-Ren-2)27) [119].

Некоторые ультрадианные ритмы, связанные с активностью вегетативной нервной системы уже упоминались выше, как, например, 40- и 90-минутные ритмы концентрации норадреналина в плазме крови крыс, которые могут быть синхронизированы внешними стимулами [105] и ритмы высвобождения КХА и их предшественников в гипоталамусе крыс (один с частотой около 1 цикла за 90 мин. и второй (с частотой около 1 цикла за 12 часов (циркасемидианный ритм) (для норадреналина и адреналина; и около цикла за 8 часов (для дофамина) [45].

В гипоталамусе кроликов ритм высвобождения КХА имеет период около 70 минут [56]. Циркасемидианная и околососьмичасовая ритмичность обнаружены и у человека [114]. Среди факторов, способных оказывать влияние на циркадианный ритм АД у человека следует отметить также натрийуретические пептиды (НУП), прежде всего типа А и В, синтезируемые главным образом правым предсердием, а также, возможно, аортой, почками, надпочечниками и гипофизом [59].

НУП оказывают влияния в целом противоположные действию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и вызывают снижение ОПС и АД через активацию системы гуанилатциклаза-цГМФ [59]. Их синтез активируется при повышении трансмурального давления [16] в предсердиях, а также находится под влиянием концентрации ионов натрия, вазопрессина и глюкокортикоидов [93]. НУП в физиологических концентрациях вызывают угнетение активности РААС, способствуют выведению натрия и повышают концентрацию цГМФ плазмы и мочи [59].

Циркадианный ритм НУП имеет высокую амплитуду, мало зависим от физической активности и контрафазен ритму ренина и альдостерона [47, 106, 115] и у крыс синфазен ритму плотности секреторных гранул в предсердиях [116], а у людей (ритму концентрации цГМФ плазмы и самого АД [59]. Нарушение циркадианного ритма АД и НУП взаимосвязаны с нарушением циркадианного ритма АД при хронической почечной и сердечной недостаточности [40, 46, 83].

Более того, как показано в лонгитудинальных исследованиях на здоровых людях, между концентрацией НУП и уровнем АД существует тесная обратная пропорциональная зависимость, распространяющаяся и на их МЕЗОРы и амплитуды циркадианного ритма [107].

Изучается роль еще одного класса вазоактивных пептидов, эндотелиинов (ЕТ-1, ЕТ-2 и ЕТ-3), которые могут играть сосудосуживающую роль и у здоровых людей имеют утренний тип циркадианной ритмичности, в то время как у лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается запаздывание акрофазы (склонность к дневному типу ритмичности) [99].

У больных гипертонической болезнью обнаружено более высокое содержание ЕТ-1 [20]. Указывалось также на существование циркадианного ритма эндогенных опиоидов [8, 28, 84] и его роль в снижении ночного АД [22, 98], участие  $\delta$ -опиоидных рецепторов в формировании суточной ритмичности активности СНС [53].

Исследования с введением налоксона [22, 60, 70, 98] показали, что нарушения временной организации активности опиоидной системы отражаются на временной организации АД. Действие эндогенных опиоидов связывают с модуляцией ими высвобождения КХА и ацетилхолина на пресинаптическом уровне [62], но имеются также данные о наличии  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторов сарколеммы миокарда [88].

Как видно из вышеизложенного, для АД характерным является не только наличие циркадианного компонента, но и ряда ультрадианных компонентов спектра, которые порой имеют невысокую амплитуду, но их реальное существование может быть продемонстрировано, например, нижеследующими наблюдениями. На рис. 1 представлены плексограммы, полученные при анализе данных АМАД, проводимого одним человеком, 22 лет непрерывно в течение 9-ти месяцев с интервалом между измерениями в 30 минут.

Таким образом, был получен временной ряд, состоящий из 9950 значений АД. Доминирующий в спектре 24-часовой ритм был «изъят» специальным математическим методом. Плексограммы, рассчитанные на основе анализа «резидуальных» данных после изъятия преобладающего ритма изображены на рис. 1 и демонстрируют наличие достоверных ультрадианных гармоник в спектре АД. Наиболее стабильны в данном наблюдении ультрадианные колебания с периодом в 3, 6 и 12 часов, тогда как колебания с периодом 8 часов в данном наблюдении не носят ритмического характера.

Поскольку ультрадианные колебания являются объективной реальностью, их характеристики также следует учитывать при разработке оптимальных нормативных критериев АМАД. Усиление амплитуд некоторых ультрадианных гармоник наблюдается, в частности, в процессе старения человека [2, 64-66, 112], а также может иметь и самостоятельную диагностическую ценность. Изменение спектрального «портрета» в динамике физиологической функции, например АД или ЧСС, может также отражать специфические нарушения в механизмах временной регуляции этих показателей, связанные с тем или иным патологическим процессом. По нашему мнению, именно поиск изменений в хроно-

инфраструктуре функции является наиболее перспективным и грамотным подходом при развитии методологии анализа и интерпретации результатов АМАД в ближайшем будущем.

В последнее время внимание клиницистов стали привлекать показатели variability АД, а не только его случайные или средние цифры. Наиболее знаком врачам показатель стандартного отклонения среднеарифметического АД. О чем нам говорит показатель стандартного отклонения АД? О степени «нестабильности» АД в исследованный промежуток времени, но не дает ответа на вопрос, является ли эта нестабильность связанной с каким-либо (например, циркадианным) ритмом, либо является атрибутом хаоса.

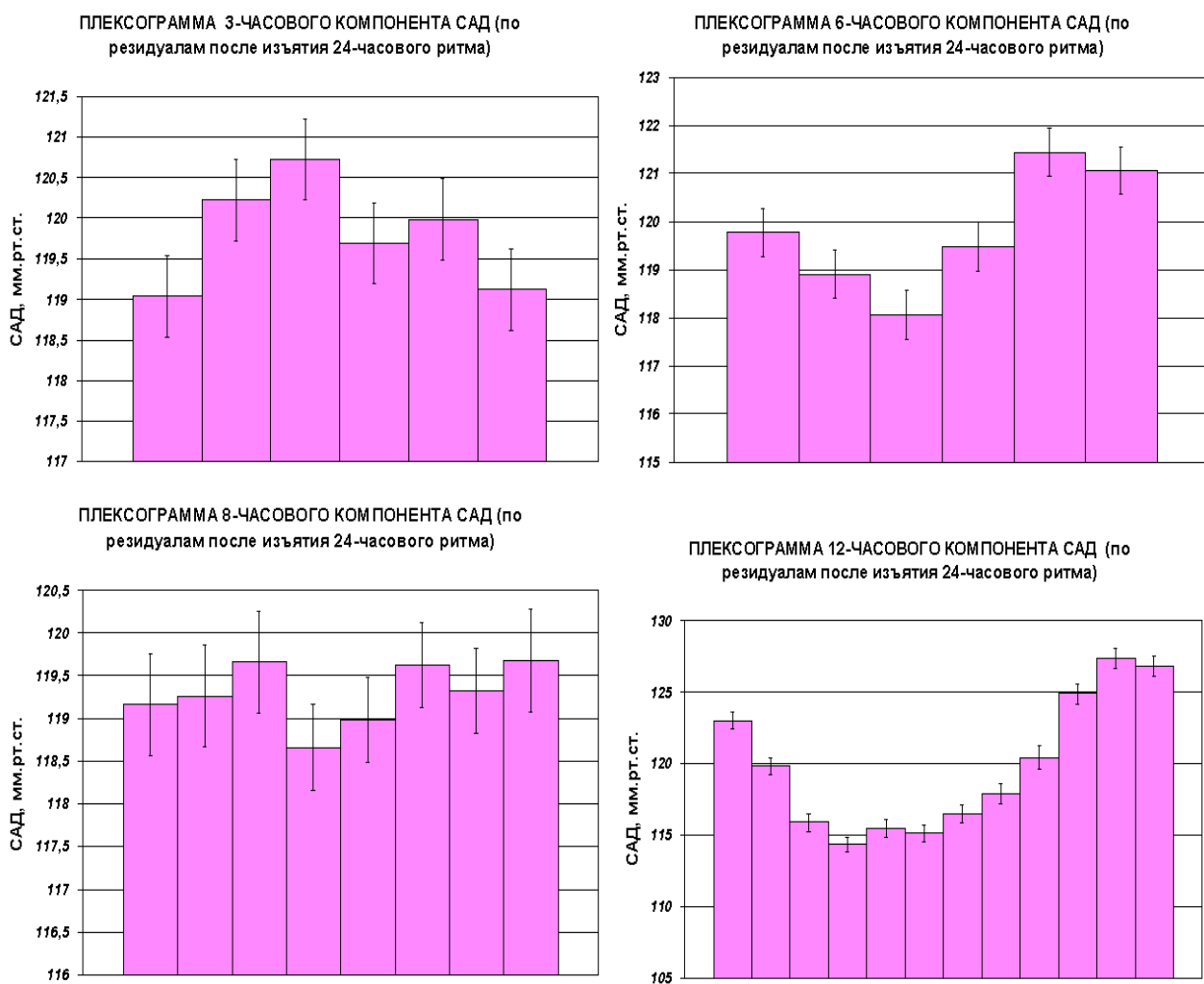
Можно ли с той или иной степенью точности предсказать колебания АД и на основании какой продолжительности наблюдений это можно сделать? Существуют ли наиболее неблагоприятные часы для подъема АД (когда подъем АД на определенную величину чреват наихудшими последствиями для организма – часы «хроночувствительности» и, в противоположность им – часы «хронорезистентности»). Как можно использовать с диагностической и прогностической целью информацию о ациркадианной (в частности ультрадианной) variability АД и ЧСС? Ответы на эти вопросы пред-

стоит найти хронобиологам и хрономедикам в ближайшем будущем.

Кроме того, следует отметить, что сам показатель variability, выраженный через стандартное отклонение среднеарифметического АД за определенный отрезок времени, не является константой и имеет 24-часовую периодичность (циркадианный ритм) и еще более выраженную – 12-часовую периодичность (циркасемидианный ритм). Более того, характер, например, 12-часового профиля АД имеет выраженные возрастные особенности, искажается у пациентов с мягкой артериальной гипертензией и может быть нормализован адекватно назначенным лечением (рис. 2).

Таким образом, наиболее полный и правильный ответ на вопрос о том, каким образом должна быть представлена верхняя и нижняя границы нормы с учетом характерных особенностей 24-часовой динамики АД, может быть дан только хронобиологами. Распространенное сегодня в практике использование верхних нормативов 140/90 – для периода активности и 120/80 – для периода покоя является условно приемлемым (из соображений простоты использования и доступности) при отсутствии специально разработанных для этих целей хронодезмов.

Хронодезм (нормативная хронокарта показателя) является отображением коридора динамической нормы



**Рис. 1.** Продолжительное наблюдение за динамикой АД позволяет обнаружить и наглядно продемонстрировать стабильные ультрадианные гармоника (с периодом 3, 6 и 12 часов).

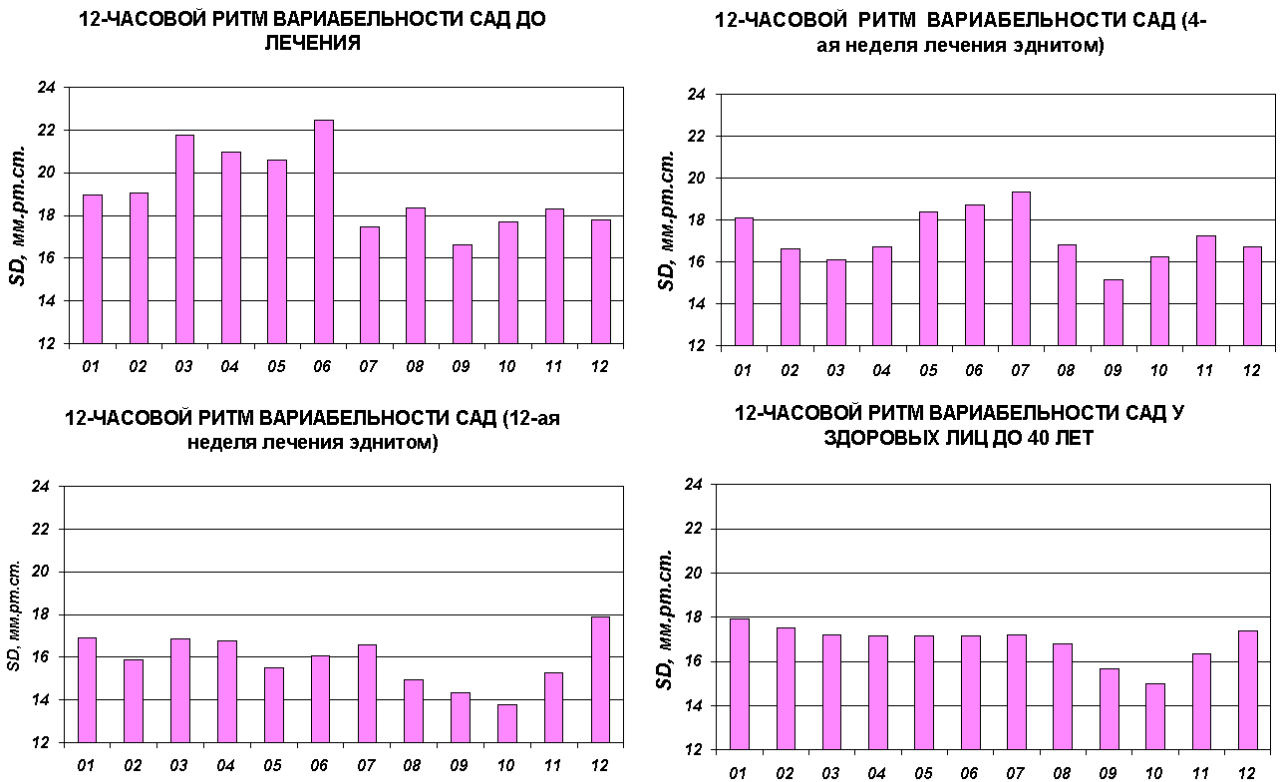


Рис. 2. Плексограммы 12-часового ритма variability САД у здоровых лиц и у больных гипертонической болезнью I-II стадии на чистом фоне и на разных сроках лечения эднитом.

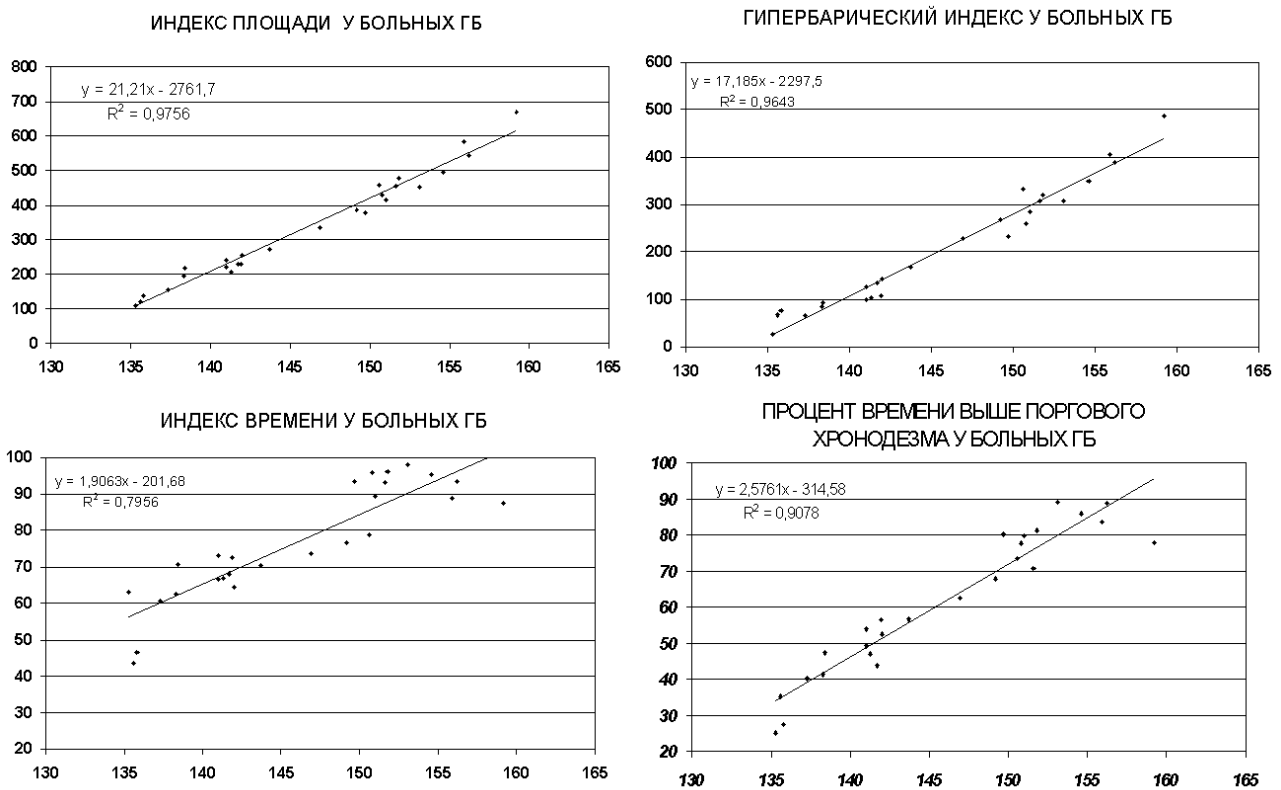


Рис. 3. График линейной зависимости нагрузочных и временных индексов (рассчитанных разными способами) от среднесуточного значения САД.

физиологического показателя с учетом характеристик спектрального состава биоритмов данного показателя и его общей вариабельности, а также возрастных особенностей его хроноструктуры и позволяет проводить расчет нагрузочных индексов более эффективно и точно [15, 23, 67-69].

При разработке нормативных хронодезмов следует учитывать не только возраст, пол и режим дня обследуемых лиц, но и климатогеографические особенности региона проживания, т.к. суточная динамика АД может в значительной степени зависеть от фотопериодизма и температуры окружающей среды. Поэтому желателен в каждом регионе создавать свои нормативные хронокарты.

#### АЛГОРИТМ РАЗРАБОТКИ РЕГИОНАЛЬНЫХ ХРОНОДЕЗМОВ ДЛЯ АНАЛИЗА ДАННЫХ АМАД

Для создания нормативных хронокарт следует изначально придерживаться единого хронодизайна в процессе набора базы данных от здорового контингента. Единый хронодизайн требует от исследователей придерживаться одинаковой для всех испытуемых длительности АМАД, Т (мы предлагаем стандарт 48 часов) и сохранять одинаковый интервал между измерениями в течение суток,  $\delta t$  (мы предлагаем стандарт 30 минут). Также требуется предварительная стандартизация в вопросе, какой процент выбраковки данных индивидуальной базы данных считать недопустимым для занесения этих результатов АМАД в единую базу данных. Оптимальное количество измерений согласно предлагаемому нами выше хронодизайну составляет 96. Мы считаем допустимым для включения в единую базу данных, серий АМАД с не менее 80-тью безошибочными прочтениями АД при отсутствии единовременного провала длительностью 150 минут и более.

Верификация факта здоровья обследуемых, результаты АМАД которых входят в базу данных для расчета нормативных хронокарт, должна осуществляться также и ретроспективно. Результаты АМАД от предположительно здоровых лиц, которые тем не менее в течение последующих 5 лет приобрели сердечно-сосудистое заболевание неинфекционного характера, либо умерли от заболевания сердечно-сосудистой системы, равно как имели заболевание сердечно-сосудистой системы в качестве сопутствующего по результатам патологоанатомического обследования, следует исключать из нор-

мативной базы данных и тестировать на наличие специфических для различных нозологий нарушений в хроноструктуре АД и ЧСС.

На основе использования хронодезмов в качестве контрольных нормативов, могут быть рассчитаны гипербарический индекс, ГБИ (усовершенствованный аналог ИП); хронобиологический индекс времени (ХИВ), ГБИ (усовершенствованный аналог ИВ) и ряд других индексов. Нами проведен сравнительный анализ вышеуказанных индексов и, в частности, установлены следующие отличительные особенности, говорящие в пользу использования хронодезмов по сравнению с упрощенными нормативами (рис. 3):

1) ХИВ в отличие от ИВ лишен эффекта насыщения, который достигается при значениях среднесуточного САД (150 мм.рт.ст., когда значения ИВ САД оказываются в районе 95% и перестают коррелировать с последующим ростом среднесуточного САД. ХИВ также лучше соотносится с существующими нормативами среднесуточного АД.

Так, у лиц с мягкой формой гипертонической болезни, при среднесуточном АД незначительно выше нормы (135 мм.рт.ст. для САД), ИВ уже превышает 50% от общего времени измерения, тогда как ХИВ составляет порядка 20%, что, на наш взгляд больше соответствует представлениям о пороговом нормативе.

2) Специалистами по АМАД сегодня достаточно единодушно (на основе сведений о соответствии этих цифр наличию и степени тяжести органических повреждений) признаются в качестве верхней границы среднесуточного САД значения, равные 132-135 мм.рт.ст. Так как эти значения являются пороговой границей нормы, следует полагать, что при таких цифрах среднего САД, нагрузочный индекс (избыточное давление в единицу времени), должен незначительно превышать нулевое значение, в противном случае он не будет согласовываться со средними значениями САД, а также будет слабо отражать тяжесть заболевания и будет лишен высокой прогностической ценности.

Стандартный ИП, однако, при значениях среднего АД около 135 мм.рт.ст. имеет значения около 100 мм.рт.ст. х час, в то время как ГБИ при пороговом значении среднесуточного САД только начинает достоверно отличаться от нуля, поэтому хронобиологический ГБИ также следует считать более точным нагрузочным индексом, нежели ИВ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Алпатов А.М. Адаптация и биоритмы // Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды. – М.: Изд-во УДН, 1985. – С. 138–184.
2. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации биологических систем // Успехи геронтологии. – 1998. Вып. 2. – С.67–73.
3. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Медицина, 1993. – 397 с.
4. Околосуточные колебания электролитов, сердечно-сосудистой и эндокринной систем при синдроме Кушинга и гипертонической болезни / В.А. Яковлев, С.В. Шустов, Л.Д. Ладыгин, В.А. Карлов // Проблемы хронобиологии. – 1991. – Т.2, N 2. – С. 26.
5. Регуляция артериального давления в норме и при патологии / В.А. Алмазов, В.А. Цырлин, Н.П. Маслова, А.А. Темиров, А.В. Шабров. – Л.: Наука, 1983. – 160 с.
6. A 24-hour profiles of blood pressure and heart rate in Cushing's syndrome. Evidence for a different control of cardiovascular variables by glucocorticoids / M. Panarelli, M. Terzolo, A. Piovesan et al. // Ann. Ital. Med. Int. – 1990. – Vol. 5. – P. 18–25.
7. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man / R.D. Gordon, L.K. Wolfe, D.P. Island et al. // J. Clin. Invest. – 1966. – Vol. 45. – P. 1587–1592.
8. A study of 24-hour profiles of plasma met-enkephalin in man / M.F. Shanks, V. Clement-Jones, C.J. Linsell et al. // Brain Res. – 1981. – Vol. 212. – P. 403–409.

9. Acute and long-term studies of the mechanisms of action of beta-blocking drugs in lowering blood pressure / K.O.Stumpe, R.Kolloch, H.Vetter et al. // *Am.J.Med.* – 1976. – Vol.60. – P. 853–865.
10. Adrenergic and vagal influences on blood pressure variability / D.L.Clement, N.De Pue, L.J.Jordanes et al. // *Clin.Exp.Hypertens.* – 1985. – Vol.7. – P. 159–166.
11. Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. / J.H.Stehle, N.S.Foulkes, C.A.Molina et al. // *Nature.* – 1993. – Vol. 365. – P. 314–320.
12. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome / Y. Imai, K. Abe, S.Sasaki et al. // *Hypertension.* – 1991.–Vol.12. – P. 11–19.
13. Ambulatory intra-arterial blood pressure in normal subjects / P.Broadhurst, G.Brigden, P.Dasgupta et al. // *Am.Heart J.* – 1990. – Vol.120. – P. 160–166.
14. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans / G.Mancia, G.Parati, G.Pomodossi et al. // *Hypertension.* – 1986. – Vol. 8. – P.147–153.
15. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view / P.Cugini, T.Kawasaki, L.Di Palma et al. // *Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20<sup>th</sup> International Congress of Neurovegetative Research.* – Tokyo, 1992. – P. 69–88.
16. Atrial strain is the main determinant of release of atrial natriuretic peptide / F.Portaluppi, A.Pradella, I.Montanari et al. // *Int.J.Cardiol.* – 1990. – Vol.29. – P. 297–303.
17. Axelrod J. The pineal gland: A neurochemical transducer // *Science.* – 1974. – Vol. 184. – P. 1341–1348.
18. Beyond circadian chronorisk: worldwide circaseptan-circasemiseptan patterns of myocardial infarctions, other vascular events, and emergencies / G. Cornelissen, T.K. Breus, C. Bingham et al. // *Chronobiologia.* – 1993. – Vol.20. – P. 87–115.
19. Blood pressure, heart rate, sleep and hormone rhythmicity: what have we learned from fatal insomnia? / F.Portaluppi, L.Vergnani, P.Manfredini et al. // *Biological Rhythms and Medications: Sixth International Conference of Chronopharmacology and Chronotherapeutics.* – Amelia Island, Florida, 1994. – P. IIIa-1.
20. Boulanger C., Luscher T.F. Release of endothelin from porcine aorta: Inhibition by endothelium-derived nitric oxide // *J.Clin.Invest.* – 1990. – Vol.85. – 587–590. (289)
21. Brickman A.S. et al. Circadian variations of catecholamines and blood pressure in patients with pseudohypothyroidism and hypertension / A.S.Brickman, N.Stern, J.R.Sowers // *Chronobiologia.* – 1990. – Vol.17. – P. 37–44.
22. Central cardiovascular effects of morphinomimetic peptides in dogs / M.Laubie, H.Schmitt, M.Vincent et al. // *Eur.J.Pharmacol.* – 1977. – Vol.46. – P. 67–71.
23. Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease / F. Halberg, E. Halberg, J. Halberg et al. // *Ambulatory Blood Pressure Monitoring.* – Steinkopff-Darmstadt. – 1984. – P. 137–156.
24. Chronobiology of catecholamine excretion in different age groups / D.Lakatua, G.Y.Nicolau, C.Bogdan et al. // *Prog.Clin.Biol.Res.* – 1987. – Vol. 227. – P. 31–50.
25. Circadian changes in plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in one-kidney hypertensive rats / R.H.Freeman, J.O.Davis, G.M.Williams et al. // *Proc.Soc. Exp.Biol.Med.* – 1982. – Vol. 169. – P. 86–89.
26. Circadian characteristics of urinary epinephrine and norepinephrine from healthy young women in Japan and USA / D.J.Lakatua, E.Haus, F.Halberg et al. // *Chronobiol. Int.* – 1986. – Vol. 3. – P. 189–195.
27. Circadian profile of systemic hemodynamics / D.P.Veerman, P.M.Imholz, W.Weiling et al. // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 55–59.
28. Circadian regulation of the biosynthesis of cardiac Met-enkephalin and precursors on normotensive and spontaneously hypertensive rats / M.Dumont, M.Ouellette, L.Brakier-Gingras et al. // *Life Sci.* – 1991. – Vol.48. – P. 1895–1902.
29. Circadian rhythm of peripheral resistance : A non-invasive 24-hour study in young normal volunteers confined to bed / E.Casiglia, P.Palatini, S.Baccillieri et al. // *High Blood.Press.* – 1993. – Vol. 1. – P. 249–255.
30. Circadian rhythms in blood pressure and heart rate in SCN-lesioned and unlesioned transgenic hypertensive rats / K.Witte, A.Schnecko, R.Bujis et al. // *Biol.Rhythm Res.* – 1995. – Vol.26. – P.458–459.
31. Circadian rhythms in rat brain neurotransmitter receptors / M.S.Kafka, A.Wirz-Justice, D.Naber et al. // *Fed.Proc.* – 1983. – Vol. 42. – P. 2796–2801.
32. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man / C.R.Linsell, S.L.Lightman, P.E.Mullen et al. // *J. Clin.Endocrinol.Metab.* – 1985. – Vol. 60. – P. 1210–1215.
33. Circadian variation in platelet alpha 2-adrenoreceptor affinity in normal subjects / J.Mehta, M.Malloy, D.Lawson et al. // *Am.J.Cardiol.* – 1989. – Vol. 63. – P. 1002–1005.
34. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction / J.E.Muller, P.H.Stone, Turi Z.G. et al. // *N.Engl.J.Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1315–1322.
35. Circadian variation of cardiac autonomic regulation during 24-h bed rest / J.Hartikainen, I.Tarkiainen, K.Tahvanainen et al. // *Clin.Physiol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 185–196.
36. Circadian variation of hemodynamics in patients with essential hypertension: Comparison between early morning and evening / Y.Kawano, O.Tochikubo, K.Minamisawa et al. // *J.Hypertens.* – 1994. – Vol. 12. – P. 1405–1412.
37. Circadian variations of blood pressure in patients with different degrees of hypertension / A.C.Pessina, P.Palatini, P.Trevi et al. // *Biotel. Pat.Monit.* – 1977. – Vol. 4. – P.141–150.
38. Cohn P.F., Braunwald E. Chronic ischemic heart disease // *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* – Philadelphia: W.B.Saunders, 1984. – P. 1334–1383.
39. Comparison of brainstem and adrenal circadian patterns of epinephrine synthesis / B.B.Turner, T.E.Wilens, K.A.Schroeder et al. // *Neuroendocrinology.* – 1981. – Vol. 32. – P. 257–261.
40. Consistent changes in the circadian rhythms of blood pressure and atrial natriuretic peptide in congestive heart failure / F.Portaluppi, L.Montanari, M.Ferlini et al. // *Chronobiol.Int.* – 1991. – Vol.8. – P. 432–439.
41. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and PR variabilities in ambulant subjects / R.Furlan, S.Guzzetti, W.Crivellaro et al. // *Circulation* – 1990. – Vol. 81. – P. 537–547.
42. Contribution of the nitric-oxide guanylyl cyclase system to circadian regulation of blood pressure in normotensive



- Wistar-Kyoto rats / K. Witte, A. Schnecko, P. Zuther et al. // *Cardiovasc. Res.* – 1995. – Vol. 30. – P. 682–688.
43. Corticosterone and aldosterone concentration in normotensive Sprague Dawley and transgenic rat TGR(mRen2)27 / A. Schnecko, K. Witte, A. Schanzer et al. // *Biol. Rhythm. Res.* – 1995. – Vol. 26. – P. 442.
44. Cowley A.W. et al. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs / A.W. Cowley, Jr., J.F. Liard, A.C. Guyton // *Circ. Res.* – 1973. – Vol. 32. – P. 564–576.
45. Dietl H. et al. Pulsatile release of catecholamines in the hypothalamus of conscious rats / H. Dietl, H. Prast, A. Philippu // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 347. – P. 28–33.
46. Differences in blood pressure regulation of congestive heart failure, before and after treatment, correlate with changes in the circulating pattern atrial natriuretic peptide / F. Portaluppi, L. Montanari, M. Ferlini et al. // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 990–996.
47. Diurnal patterns of blood pressure, heart rate and vasoactive hormones in normal man / A.M. Richards, M.G. Nicholls, A. Espiner et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1986. – Vol. 8. – P. 153–166.
48. Diurnal variation in prorenin in relation to other humoral factors and hemodynamics / M.J. Kool, J.A. Wijnen, F.H. Derkx et al. // *Am. J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 7. – P. 723–730.
49. Diurnal variation of blood pressure in patients with catecholamine-producing tumors / R.G. Statius van Eps, A.H. van den Meiracker, F. Boomsma et al. // *Am. J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 7. – P. 492–497.
50. Diurnal variations in blood pressure in patients with biventricular assist devices and retained, nonpumping native hearts / J. Sehested, E. Happe, K. Ishino et al. // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 2601–2604.
51. Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control / J. Hayano, Y. Sakakibara, M. Yamada et al. // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258. – P. H642–H646.
52. Effect of awakening on aldosterone / M. Follenius, M.O. Krauth, J. Saini et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 1992. – Vol. 15. – P. 475–478.
53. Effect of deltorphin on pituitary-adrenal response to insulin-induced hypoglycemia and ovine corticotropin-releasing hormone in healthy man / E.C. degli Uberti, S. Salvadori, G. Trasforini et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 75. – P. 370–374.
54. Effects of 18-h watch schedules on circadian cycles of physiological functions during submarine patrols / K.E. Schaefer, C.M. Kerr, D. Buss et al. // *Undersea Biomed. Res.* – 1979. – Vol. 6(Suppl.). – P. S81–90.
55. Effects of beta-adrenergic blockade on diurnal variability of blood pressure and plasma noradrenaline levels / P.W. de Leeuw, H.E. Falke, T.L. Kho et al. // *Acta Med. Scand.* – 1977. – Vol. 202. – P. 389–392.
56. Effects of short-lasting and long-lasting blood pressure changes on the release of endogenous catecholamines in the hypothalamus of the conscious, freely moving rabbit / R.L. Robinson, H. Dietl, M. Bald et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 322. – P. 203–209.
57. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men / P. van de Borne, H. Nguyen, P. Biston et al. // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. H548–554.
58. Endocrine factors of blood pressure regulation in different age groups / M.E. Thompson, G.Y. Nicolau, D.J. Lakatua et al. // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1987. – Vol. 227B. – P. 79–95.
59. Endocrine mechanisms of blood pressure rhythms / F. Portaluppi, L. Vergnani, R. Manfredini et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 783. – P. 113–131.
60. Endorphins and exercise: Physiological mechanisms and clinical implications / P. Thoren, J.S. Floras, P. Hoffmann et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1990. – Vol. 22. – P. 417–428.
61. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans / G. Parati, M. Di Rienzo, G. Bertinieri et al. // *Hypertension.* – 1988. – Vol. 12. – P. 214–222.
62. Evidence for the presence of enkephalins in the heart / R.E. Lang, H.K. Lang, R. Dietz et al. // *Life Sci.* – 1983. – Vol. 32. – P. 399–406.
63. Gould B.A., Raftery E.B. Twenty-four-hour blood pressure control: An intraarterial review // *Chronobiol. Int.* – 1991. – Vol. 8. – P. 495–505.
64. Gubin D., Cornelissen G., Halberg F. et al. Half-weekly and weekly blood pressure patterns in late human ontogeny // *Scripta medica: 1997 (70)*. P. 207–216.
65. Gubin D., Cornelissen G., Halberg F. et al. Human blood pressure chronome: chronobiologic gauge of aging // *In Vivo* 1997 (11). P. 485–491.
66. Gubin D, Gubin G, Halberg F., Cornelissen G. Aging is accompanied by increased variability and circadian desynchronization of blood pressure (BP) biorhythms // *Abstr. XXXIII Internat. Congr. Physiol., St. Petersburg 1997*. P. 041.42.
67. Halberg F. et al. Chronobioengineering toward cost-effective quality health care / F. Halberg, K. Tamura, G. Cornelissen // *Frontiers Med. Biol. Engng.* – 1994. – Vol. 6, N 2. – P. 83–102.
68. Halberg F., Cornelissen G. Consensus concerning the chronome and the addition to statistical significance of scientific signification // *Biochim. Clin.* – 1991. – Vol. 15. – P. 159–162.
69. Halberg F., Cornelissen G. Resolution from a meeting of the International Society for research on Civilization Diseases and the Environment // *New SIRMCE Confederation.* – Brussels, 1995. – 12 p.
70. Hara K, Floras J.K. Influence of naloxon on muscle sympathetic nerve activity, systemic and calf hemodynamics and ambulatory blood pressure after exercise in mild essential hypertension // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13. – P. 447–461.
71. Haus E., Nicolau G., Lakatua D. Reference values for chronopharmacology // *Annual Review of Chronopharmacology.* – 1988 – Vol. 4. – P. 333–424.
72. Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma: Studies by long-term blood pressure monitoring based on volume-oscillometric method / Y. Imai, K. Abe, Y. Miura et al. // *J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 6. – P. 9–15.
73. Identical blood pressure levels and slower heart rates among nurses during night work and day work / T. Goto,

- K.Yokoyama, T.Araki et al. // *J.Hum.Hypertens.* – 1994. – Vol. 8. – P. 11–14.
74. Importance of cAMP and gAMP for the regulation of the circadian rhythms in blood pressure of normotensive and hypertensive rats / Witte K., Parsa-Parsi R., Vobig M., et al. // *Biological Rhythms and Medications: Sixth International Conference of Chronopharmacology and Chronotherapeutics.* – Amelia Island, Florida, 1994. – P. IIIb–6.
75. In vivo and in vitro effects of the pineal gland and melatonin on  $[Ca^{2+} + Mg^{2+}]$ -dependent ATPase in cardiac sarcolemma / L.D.Chen, D.X.Tan, R.J.Reiter et al. // *J.Pineal Res.* – 1993. – Vol. 14. – P. 173–183.
76. Increased morning incidence of myocardial infarction on the ISAM study: absence with prior  $\beta$ -adrenergic blockade / S.N.Willich, K.Wegscheider, A.Leizorovicz et al. // *Circulation.* – 1989. – Vol.80. – P. 853–858.
77. James G.D., Pickering T.G. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure // *Am.J.Hypertens.* – 1993. – Vol. 6. – P. 170S–173S.
78. Kachi T. et al. Quantitative cytological analysis of functional changes in adrenomedullary chromaffin cells in normal, sham-operated, and pinealectomized rats in relation to time of day. / T.Kachi, T.K.Banerji, W.B.Quay // *J.Pineal Res.* – 1984. – Vol.1. – P. 31–49.
79. Katz F.H. et al. Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man / F.H.Katz, P.Romfh, J.A.Smith // *J.Clin. Endocrinol.Metab.* – 1975. – Vol. 40. – P. 125–134.
80. Katz F.H. et al. Episodic secretion of aldosterone in supine man; relationship to cortisol / F.H.Katz, P.Romfh, J.A.Smith // *J.Clin. Endocrinol.Metab.* – 1972. – Vol. 35. – P. 178–181.
81. Kuchel O., Buu N.T. Circadian variations of free and sulfoconjugated catecholamines in normal subjects // *Endocr.Res.* – 1985. – Vol. 11. – P. 17–25.
82. Laboratory note. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. / G. Coccagna, M. Mantovani, F. Bgignani et al. // *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* – 1971. – Vol. 31. – P. 277–281.
83. Loss of nocturnal increase in plasma concentration of atrial natriuretic peptide in hypertensive chronic renal failure / F.Portaluppi, L.Montanari, L.Vergnani et al. // *Cardiology.* – 1992. – Vol.80. – P. 312–323.
84. McIntosh T.K. Prolonged disruption of plasma beta-endorphin dynamics after trauma in the nonhuman primate / *Endocrinology.* – 1987. – Vol.120. – P. 1734–1741.
85. Middeke M. Synchronizität von zirkadianer Blutdruckrhythmik und sympathoadrenerger Aktivität / *Z. Kardiol.* – 1992. – Vol. 81(Suppl.2). – P. 55–58.
86. Minors D.S., Waterhouse J.M. Investigating the endogenous component of human circadian rhythms: A review of some simple alternatives to constant routines // *Chronobiol.Int.* – 1992. – Vol.9. – P. 55–78.
87. Minors D.S., Waterhouse J.M. Circadian Rhythms and the Human // John Wright. – Bristol, UK, 1981. – 208 p.
88. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: Effect of phenylephrine and isoproterenol / C. Ventura, L. Basagli, P. Bernardi et al. // *Biochem.Biophys.Acta.* – 1989. – Vol. 987. – P. 69–74.
89. Panza J.A. et al. Circadian variation in vascular tone and its relation to  $\alpha$ -sympathetic vasoconstrictor activity / J.A.Panza, S.E.Epstein, A.A.Quyyumi // *N.Engl.J.Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 986–990.
90. Parati G., Rienzo M.D., Mancia G. Neurol cardiovascular regulation and 24-hour blood pressure and heart rate variability // *Ann.N.Y.Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 783. – P.47–63.
91. Pickering T.G. The ninth Sir George Pickering memorial lecture Ambulatory monitoring and definition of hypertension // *J.Hypertens.* – 1992. – Vol. 10. – P. 401–409.
92. Pieper C. et al. A comparison of ambulatory blood pressure and heart rate at home, at work and work on work and non-work days. / C.Pieper, K.Warren, T.G.Pickering // *J.Hypertens.* – 1993. – Vol. 11. – P.177–183.
93. Portaluppi F. et al. Atrial natriuretic peptide and circadian blood pressure regulation: Clues from a chronobiologic approach / F.Portaluppi, L.Vergnani, E.C.degli Uberti // *Chronobiol.Int.* – 1993. – Vol.29. – P. 176–189.
94. Portaluppi F. et al. The Rhythms of Blood Pressure in Humans. Exogenous and endogenous components and Implications for Diagnosis and Treatment / F.Portaluppi, J.Waterhouse, D.Minors // *Ann.N.Y.Acad.Sci.* – 1996. – Vol.783. – P. 1–9.
95. Relationship between activity levels and circadian blood pressure variations / I.Kohno, H.Ishii, T.Nakamura et al. // *Chronobiologia.* – 1993. – Vol. 20. – P. 53–61.
96. Relationship between plasma renin and cortisol in hypertensive patients. / S.A.Atlas, D.B.Case, J.E.Sealey et al. // *Clin.Sci.* – 1981. – Vol.61. – P. S265s–S268s.
97. Rubin P. et al. Effect of naloxone, a specific opioid inhibitor, on blood pressure fall during sleep / P.Rubin, T.F.Blaschke, C.Guilleminault // *Circulation.* – 1981. – Vol.63. – P. 117–121.
98. Sex difference, age and circadian rhythmometry of circulating endothelin-1 / F.Perfetto, R.Tarquini, A.Piluso et al. // *Biol.Rhythm Res.* – 1995. – Vol.26. – P. 432.
99. Sowers J.R., Vlachakis N. Circadian variation in plasma dopamine levels in man // *J.Endocrinol.Invest.* – 1984. – Vol. 7. – P. 341–345.
100. Stroke incidence: circadian and circaseptan (about weekly) variations in onset / B.B. Johansson, B. Norrving, H. Widner et al. // *Chronobiology: its role in Clinical Medicine, General Biology and Agriculture (A).* – Wiley-Liss, 1990. – P. 427–436.
101. Studies of diurnal changes in plasma renin activity and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man / S.L.Lightman, V.H.T.James, C.Linsell et al. // *Clin.Endocrinol.* – 1981. – Vol. 14. – P. 213–223.
102. Suprachiasmatic lesions eliminate 24-h blood pressure variability in rats / B.J.Janssen, C.M.Tyssen, H.Duindam et al. // *Physiol.Behav.* – 1994. – Vol. 55. – P. 307–311.
103. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects / V.K.Somers, D.Phil, M.E.Dyken et al. // *N.Engl.J.Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 303–307.
104. Tapp W.N. et al. Ultradian rhythm of plasma norepinephrine in rats / W.N.Tapp, B.E.Levin, B.H.Nelson // *Endocrinology.* – 1981. – Vol.109 – P. 1781–1783.
105. Temporal (circadian) and functional relationship between atrial natriuretic peptides and blood pressure / D.L.Vesely, R.B.Sothern, E.L.Kanabrocki et al. // *Biological Rhythms and Medications: Sixth International Conference of Chronopharmacology and Chronotherapeutics.* – Amelia

- Island, Florida, 1994. – P. IIIb–5.
106. Temporal (circadian) and functional relationship between atrial natriuretic peptides and blood pressure / R.B. Sothorn, D.L. Vesely, E.L. Kanabrocki et al. // *Chronobiol. Int.* – 1994. – Vol. 12. – P. 106–120.
107. The circadian rhythm of renin / R.S. Modlinger, K. Sharif-Zadeh, N.H. Ertel et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1976. – Vol. 43. – P. 1276–1282.
108. The diurnal variation in plasma homovanillic acid level persists but the variation in 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol level is abolished under constant conditions / D.A. Sack, S.P. James, A.R. Doran et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 45. – P. 162–166.
109. Tuck M.L. et al. Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: Relation with the circadian pattern of arterial blood pressure / M.L. Tuck, N. Stern, J.R. Sowers // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55. – P. 112–115.
110. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in shift-workers / N.P. Chau, J.M. Mallion, R. De Gaudemaris et al. // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 341–347.
111. Twenty-four-hour blood pressure and heart rate profiles in humans. A twin study. / J.P. Degaute, E. Van Cauter, P. van de Borne et al. // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 244–253.
112. Ultradian and circadian aspects of the centenerian blood pressure and heart rate chronome / O. Ikononov, D.C. Hillman, A. Stoynev et al. // *Chronocardiology and Chronomedicine: Life Science Publ.– Japan,* 1993. – P. 97–98.
113. Ultradian variations of chromogranin A in humans / M.A. Takiyuddin, H.P. Neumann, J.H. Cervenka et al. // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 261. – P. R939–R944.
114. Variations in the plasma concentration of atrial natriuretic factor during 24 hours / D.R. McCance, G. Roberts, B. Sheridan et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* – 1989. – Vol. 120. – P. 266–270.
115. Watanabe M., Uchiyama Y. Twenty-four hour variations in subcellular structures of rat pancreatic islet B-, A- and D-cells, and of portal plasma glucose and insulin levels // *Cell Tissue Res.* – 1988. – Vol. 253. – P. 337–345.
116. Westerink B.H., ten Kate N. 24 h excretion patterns of free, conjugated and methylated catecholamines in man // *J. Clin. Chem. Biochem.* – 1986. – Vol. 24. – P. 513–519.
117. White W.B., Malchoff C. Diurnal blood pressure variability in mineralocorticoid excess syndrome / *Am. J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 5. – P. 414–418.
118. Witte K., Lemmer B. Signal transduction in animal models of normotension and hypertension // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 783. – P. 71–83.
119. Yoshida T., Bray G.A. Effects of food and light on norepinephrine turnover // *Amer. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 254. – P. R821–R827.
120. Zatz M., Mullen D.A. Norepinephrine, acting via adenylate cyclase, inhibits melatonin output but does not phase-shift the pacemaker in cultured chicken pineal cells. // *Brain Res.* – 1988. – Vol. 450. – P. 137–143.

#### ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ПРИ АНАЛИЗЕ ДАННЫХ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.

*Д.Г.Губин, Г.Д.Губин, Л.И.Гапон*

Представлены данные, демонстрирующие преимущества использования хронобиологических нормативов. Показаны хронобиологические нормативы для интерпретации амбулаторного мониторинга АД, что является наиболее обоснованным с точки зрения регуляции суточной динамики АД, а также физиологически наиболее оправданным подходом, который позволяет с большей точностью оценивать суточные профили, вариабельность АД и нагрузочные индексы.

Обсуждаются механизмы многоуровневой регуляции циркадианного ритма и «экстрациркадианной» вариабельности АД. Детально рассмотрены эндогенные причины, лежащие в основе биологических часов, формирующих в итоге циркадианный ритм АД и экзогенные факторы, связанные с режимом дня и совокупностью внешних воздействий, которые взяты вместе и формируют наблюдаемый суточный профиль АД.

Предложена единая методологическая схема-алгоритм по разработке региональных хронодезмов, перечислены критерии пригодности данных для включения в нормативную базу данных при создании хронодезмов. Обсуждаются механизмы многоуровневой регуляции циркадианного ритма и «экстра-циркадианной» вариабельности АД. Детально рассмотрены эндогенные причины, лежащие в основе биологических часов, формирующих в итоге циркадианный ритм АД и экзогенные факторы, связанные с режимом дня и совокупностью внешних воздействий, которые взяты вместе и формируют наблюдаемый суточный профиль АД.

#### ADVANTAGES OF CHRONOBIOLOGIC TIME-SPECIFIED REFERENCE LIMITS FOR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING DATA ANALYSIS

*D.G. Gubin, G.D. Gubin, L.I. Gapon*

Objective endpoints advocating chronobiologic, time-specified reference limits (chronodesms) as representatives of most coherent and sophisticated methodological approach in ambulatory blood pressure (ABPM) data analysis and in interpretation of BP variability are discussed herein. Different aspects of multilevel regulation in blood pressure circadian rhythm and extra-circadian variability are reviewed. A detailed insight into «clock-based» endogenous causes and exogenous effects of lifestyle and environmental factors that contribute to blood pressure circadian profiles is provided.

## ИТОГИ КОНКУРСА

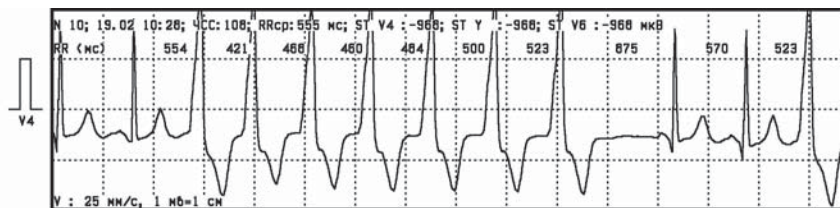
В данной публикации подводятся итоги конкурса на знание динамической электрокардиографии, проводимого с декабря 1999 по март 2000 г. лабораторией сложных нарушений ритма Санкт-Петербургского НИИ кардиологии совместно с фирмой «Инкарт».

В качестве вопросов трем тысячам врачей из различных регионов России были разосланы фрагменты записей, полученных при Холтеровском мониторировании (система «Кардиотехника») с вариантами ответов о том, что за нарушения выявлены у данных больных (вопросы и варианты ответов приводятся в данной публикации). Получено более пятисот ответов.

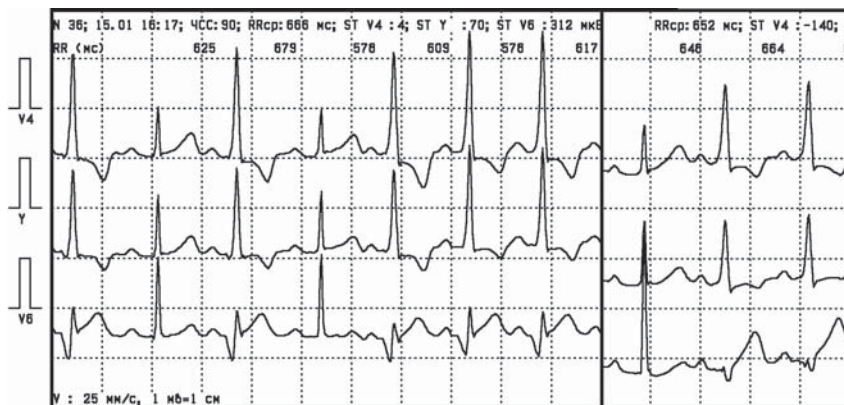
Следует отметить, что большинство вопросов были весьма «каверзными», на которые даже признанные специалисты не всегда отвечали с легкостью. Часть вопросов предполагала несколько правильных ответов, из которых требовалось выбрать наиболее правильный. Тем не менее, большинство респондентов правильно ответили на 3 из 5 вопросов, более половины – на четыре, а 22 врача – на все пять вопросов. В качестве примера ответа на следующей странице приводится письмо Д.В.Ковалева, к которому можно добавить очень немного (только то, что в обоснование ответа на 5 вопрос о позиционных изменениях ЭКГ свидетельствует и изменения формы QRS-комплекса, синхронные с изменениями ST-T).

**Поздравляем победителей!**

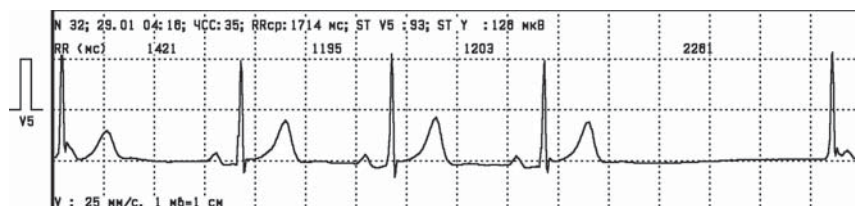
Все правильно ответившие на три и более вопроса премируются книгой Э.В.Кулешовой с соавт. «Стенокардия» и Методическими рекомендациями МЗ РФ «Дифференцированное применение бета-блокаторов и антагонистов кальция», а приславшие все пять правильных ответов – дополнительно атласом Ю.В.Шубика «Неинвазивное электрофизиологическое исследование при аномалиях проводящей системы сердца». Автор наиболее полного и обоснованного ответа получит также монографию Л.В.Чирейкина с соавт. "Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция".



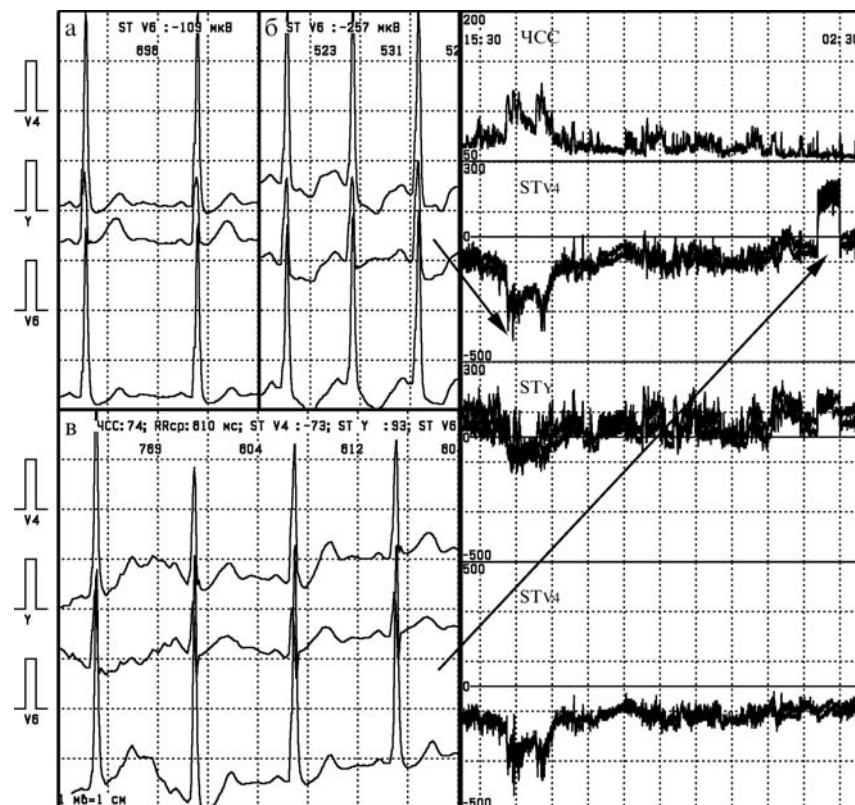
1. Определите генез тахикардии, зарегистрированной у 20-летней девушки.



2. Оцените причину изменений комплексов P-QRS-T, представленных на фрагментах.



3. Чем обусловлена пауза, зарегистрированная у пациента 70 лет.



4. Определите генез смещения сегмента ST, представленного на фрагментах б и в, в сравнении с исходной ЭКГ (фрагмент а).

## ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ.

1. Генез тахикардии, зарегистрированной у 20-летней девушки:
  - а. Антидромная тахикардия при синдроме WPW,
  - б. Наджелудочковая тахикардия с блокадой проведения,
  - в. Желудочковая тахикардия.
2. Причина изменений комплексов P-QRS-T:
  - а. Аберрантная предсердная экстрасистолия,
  - б. Интермиттирующий синдром WPW,
  - в. Желудочковая парасистолия.
3. Пауза, зарегистрированная у пациента 70 лет, обусловлена:
  - а. Синоаурикулярной блокадой,
  - б. Атриовентрикулярной блокадой,
  - в. Синусовой брадиаритмией.
4. Генез смещения сегмента ST, представленного на фрагменте б:
  - а. Ишемия миокарда,
  - б. Позиционные изменения,
  - в. "Симпатотоническая" депрессия сегмента ST.
5. Генез смещения сегмента ST, представленного на фрагменте в:
  - а. Стенокардия Принцметала,
  - б. Позиционные изменения,
  - в. Нарушения внутрижелудочковой проводимости.

**Ответы Ковалева Дмитрия Владимировича - врача-кардиолога кабинета электрофизиологических исследований сердца Краснодарского краевого диагностического центра.**

1. У 20-летней девушки зарегистрирован **неустойчивый пароксизм мономорфной желудочковой тахикардии** с частотой 120-145 в минуту. Ключевым дифференциально-диагностическим признаком является наличие спорадической АВ-диссоциации, что хорошо заметно в последнем комплексе данного фрагмента (это может быть одиночная поздняя желудочковая экстрасистола или начало аналогичного пароксизма): он "наслаивается" на зубец Р, интервал PR составляет 0,05 с, следовательно, электрофизиологической связи между данными Р и QRS нет (даже для феномена WPW интервал PR слишком мал). Аналогична картина и с первым комплексом пароксизма, но здесь PR больше - 0,09 с, что могло бы выглядеть и началом антидромной реципрокной тахикардии (АРТ) (ведь зубцы Р перед первыми широкими комплексами QRS преждевременны - вполне могли бы быть расценены как экстрасистолические, что как раз характерно для начала АРТ). Против последней, *в какой-то степени*, свидетельствует невысокая частота тахикардии и ее нерегулярность. Более мощным фактом в пользу ЖТ и против АРТ является наличие зазубрины на сегменте ST широких комплексов QRS - зубца Р за счет ретроградного ВА-проведения, который (зубец Р), однако, отсутствует в первом комплексе пароксизма и самом последнем комплексе фрагмента в связи с тем, что предсердия в эти моменты находятся в состоянии рефрактерности после возбуждения синусовым импульсом (на эти синусовые зубцы Р и наслаиваются оба первых широких QRS). При АРТ ретроградные Р регистрировались бы после *всех* широких QRS. К мысли об АРТ мог бы подтолкнуть укороченный интервал PQ (0,09 с) перед первым узким комплексом QRS после окончания пароксизма. Во 2-м и 11-м комплексах фрагмента интервал PQ кажется нормальным, а зубец Р - уширенным - вероятно, за счет наслаения на зубец U, который обычно лучше всего выражен именно в V2-4.

2. Против аберрантных предсердных экстрасистол говорит одинаковая форма всех зубцов Р (как перед узкими комплексами, так и перед широкими), отсутствие значительной их преждевременности и нетипичная для абберации форма широких комплексов QRS. Против желудочковой парасистолии свидетельствует факт наличия почти постоянного интервала PQ (0,16-0,18 с) перед широкими комплексами QRS при различных PR и RR (трудно представить, чтобы синусовая аритмия так точно "совпадала" с аритмией пациента), а также (менее сильный аргумент) нечеткое выполнение признака кратности и выраженная аритмия потенциального "парацентра". Таким образом, между зубцами Р и широкими комплексами QRS есть электрофизиологическая связь. Значит, представлен **интермиттирующий феномен WPW**. Не характерным, правда, является слишком длинный интервал PQ перед широкими комплексами QRS, однако, он укорочен по сравнению с таковым перед узкими QRS (в них наблюдается АВ-блокада I степени).

3. Пауза обусловлена не АВ-блокадой, так как во время нее не зарегистрированы зубцы Р. У 70-летнего пациента не может быть и синусовой брадиаритмии такой (PP 1200-2280 мс) выраженности. Эта пауза может быть обусловлена **СА-блокадой II степени на фоне небольшой синусовой брадиаритмии** (продолжительность интервалов PP, равно двум интервалам по 1200 мс) или кратковременным **эпизодом "sinus-arrest"**. Первый и последний комплексы - из АВ-соединения, со спорадической АВ-диссоциацией.

4. На фрагменте "б" - **ишемические изменения**: убедительная (около 0,25 мВ) косонисходящая депрессия сегмента ST регистрируется во всех трех каналах при увеличении ЧСС до 120 в минуту. Причем снижение ЧСС на протяжении данного более чем часового эпизода сопровождалось уменьшением депрессии сегмента ST. На фрагменте "в" - **позиционные изменения**: внезапность появления и исчезновения, выраженность лишь в канале V4 (значительно меньше - в У). Подобные изменения комплекса реполяризации могут быть обусловлены и вагусными влияниями, особенно ночью на фоне брадикардии (весьма характерный вид имеет последний комплекс в канале V4 фрагмента "в": элевация ST с относительно высоким Т и зазубриной на нисходящем колене зубца R), однако в этом случае они не появились и не исчезли бы так внезапно (ведь частота ритма в окрестности П-образного всплеска на тренде ST V4 существенно не меняется).