

УДК 612.1

ДЕСИНХРОНОЗ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ФУНКЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ СМЕННОМ РЕЖИМЕ РАБОТЫ

Чибисов С.М.¹, Катинас Г.С.², Дементьев М.В.³, Киричек А.А.¹, Сорокин А.В.⁴, Харлицкая Е.В.¹, Еремина И.З.¹, Дрогова Г.М.¹

¹ *Медицинский факультет РУДН.*

² *Санкт-Петербург.*

³ *Челябинская областная клиническая больница.*

⁴ *Челябинская государственная медицинская академия.*

Регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) у группы практически здоровых людей с нормальным режимом сон-бодрствания (51) и машинистов локомотивных бригад со сменным режимом труда (200 человек), а также у онкологических больных (23). Оценивалась статистическая значимость первичных коэффициентов регрессии и корреляции между исследованными функциями во всех группах обследованных, а также взаимная согласованность направленности этих изменений (их сопряженность). Как у больных, так и у машинистов были обнаружены явления десинхроноза функции кровообращения.

Ключевые слова: артериальное давление, частота сердечных сокращений, циркадианный ритм, десинхроноз.

DESINHRPONOSIS OF BLOOD CIRCULATION CIRCADIAN RHYTHM AT THE REPLACEABLE OPERATING MODE

Chibisov S.M., Katinas G.S., Dementiev M.V., Kirichek A.A., Sorokin A.V., Kharliskaya E.V., Eremina I.S., Drogova G.M.

¹ *Meditinsky faculty PFUR*

² *Sankt Petersburg*

³ *Chelyabinskaya Regional Hospital*

⁴ *Chelyabinskaya State Medical Academy*

Heart rhythm (HR), and blood pressure (SBP, DBP) was registered at a group of practically healthy workers with a normal operating mode (51 persons) and machinists of locomotive brigades with replaceable operating mode (200), and also at oncological patients (23). The statistical importance of primary factors of regress and correlation between the investigated functions in all examined groups, as a mutual coordination in orientation of these changes (their conjugacy) was estimated. Desinchronosis of blood circulation have been found both in oncological patients and in machinists of locomotive brigades.

Key words: blood pressure, heart rhythm, circadian rhythm, desinchronosis.

Нарушения согласованности функциональной активности физиологических систем во времени (внутренний десинхроноз) все чаще привлекает внимание, так как темп жизни и ее условия в современном обществе зачастую вступают в противоречие с возможностями скорости осуществления адаптивных процессов. Для прогнозирования патологических изменений наиболее целесообразно изучать именно временную организацию, поскольку отклонения, возникающие на этом уровне, предшествуют

информационным, энергетическим, метаболическим и структурным нарушениям [1–5]. В работах [6] было обосновано представление о десинхронозе как типовом патологическом процессе, который, скорее всего, составляет временную структуру стресса. Для выявления десинхроноза, кроме оценки параметров конкретных ритмов (что требует специализированных программных средств), могут быть использованы и более простые методы, обеспечивающие выявление согласованности и/или степени рассогласованности физиологических функций – корреляционный и регрессионный анализы, легко осуществимые при помощи стандартного пакета Microsoft Excel [7].

Цель данной публикации – дать количественную оценку десинхроноза у людей, занятых в условиях эмоционально напряженного сменного труда – машинистов локомотивных бригад.

Материал и методы клинико-физиологических наблюдений. У всех испытуемых измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (С) и диастолическое (Д) артериальное давление (АД). В течение 2005–2008 гг. было обследовано 200 машинистов локомотивного депо станции Челябинск, у которых в течение этого срока не было выявлено никаких хронических заболеваний. В группу сравнения вошли: практически здоровые студенты и сотрудники Российского университета дружбы народов (51 испытуемый, 2005–2011 гг.) и онкологические больные (17 больных раком легкого и 7 – раком молочной железы (2009–2010 гг.)

У машинистов наблюдения проводили в рамках автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра аппаратно-программным комплексом КАПД-01-ст «системные технологии» по 380–400 наблюдений у каждого. У онкологических больных мониторинг (в рамках клинического обследования) осуществляли в течение 1–2 сут. до 55 измерений (VPLab-v.3.2, Петр Телегин, Нижний Новгород, Россия). В контрольной группе мониторинг осуществляли посредством прибора ТМ2421 (А&D, Япония) от 2 до 7 сут., по 96–336 измерений у каждого.

Методика статистического анализа. С помощью приложения Microsoft Excel между рядами наблюдений САД–ДАД, САД–ЧСС и ДАД–ЧСС вычисляли попарно корреляцию и линейную регрессию, у каждого испытуемого учитывали соответствующие коэффициенты корреляции (r), регрессионный коэффициент (b), его стандартную ошибку (SE) и вероятность нулевой гипотезы (P) – отсутствие значимой регрессионной зависимости при сопоставлении рядов наблюдений. На основании результатов индивидуального анализа составлялись вариационные ряды для каждой группы, которые сопоставляли, в свою очередь, друг с другом. Различия распределений, характерных для

каждой группы, оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Три коэффициента корреляции, которые характеризовали каждого испытуемого, рассматривали как координаты соответствующей точки в 3-мерном пространстве, а совокупность таких точек для группы в целом – как корреляционное облако. Аналогично в 3-мерном пространстве рассматривали и совокупность трех коэффициентов регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены на рис. 1–3.

Коэффициент регрессии указывает на наличие взаимосвязанных изменений сопоставляемых показателей. Если он у конкретного испытуемого положителен, это означает, что с ростом одной величины растет и другая. Чем больше при этом коэффициент регрессии (b), тем значительно больше растет и величина сравниваемого показателя по отношению к тому, который условно принимается за независимый. Отрицательный коэффициент регрессии означает, что с ростом «независимого» показателя величина «зависимого» уменьшается.

У здоровых испытуемых ДАД растет по мере увеличения САД: показатель ДАДvsСАД положителен.

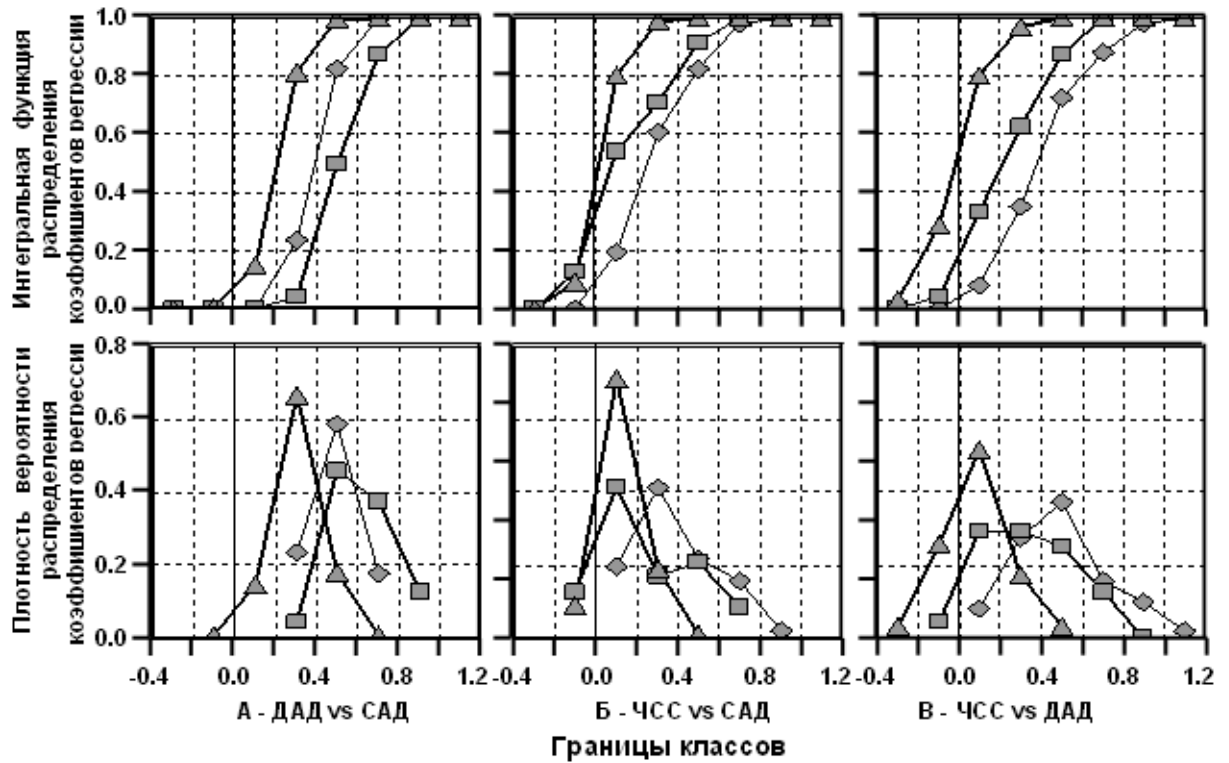
В среднем с ростом САД на 1 мм рт. ст. ДАД пропорционально увеличивается на 0.5 мм рт. ст. (у отдельных лиц коэффициент варьируется от 0.2 до 0.8 мм рт. ст.). Распределение коэффициентов в группе значимо не отличается от нормального. Относительная ошибка среднего во много раз меньше самого среднего, и статистическая значимость вычисленных оценок очень велика ($P < 0.001$).

ЧСС также пропорционально АД, причем в большей степени зависит от ДАД, чем от САД, увеличиваясь с ростом САД на 10 мм рт. ст. на 3.5 уд./мин. ЧСС сильнее реагирует на изменения ДАД, возрастая на 5 уд./мин с увеличением АД на 10 мм рт. ст. Рисунок 1 иллюстрирует эти связи.

Взаимная согласованность изменения всех показателей выражается также в положительных и притом высоких статистически значимых вторичных коэффициентах регрессии между ними (будем далее называть их коэффициентами сопряженности), когда в группе сопоставляются попарно изменения ДАДvsСАД с ЧССvsСАД, ДАДvsСАД с ЧССvsДАД и ЧССvsСАД с ЧССvsДАД.

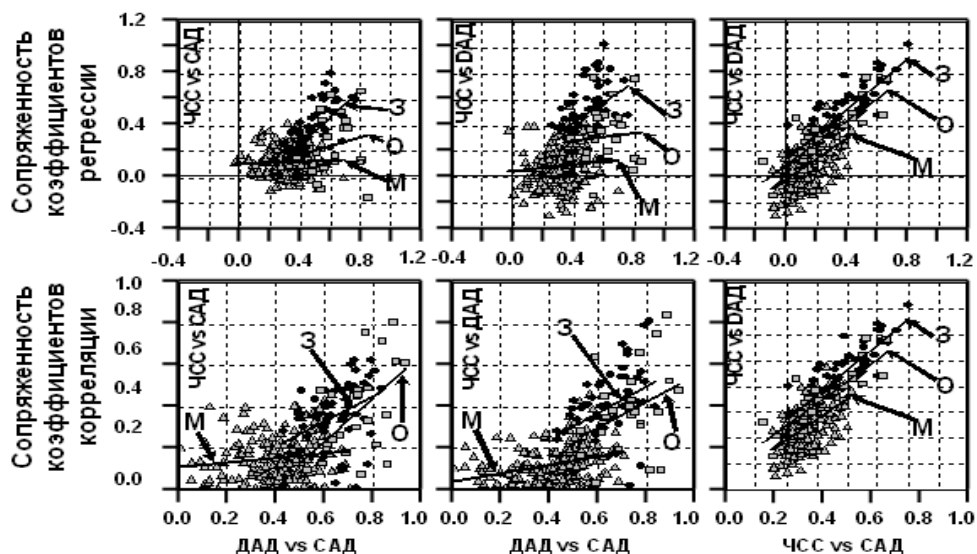
Так как при этом состояние каждого обследованного характеризуется тремя величинами (координатами), то их соотношение может быть представлено графиком в 3-мерном пространстве. Поскольку 3-мерный график достаточно труден для восприятия, отношения могут быть представлены и раздельно на 2-мерных изображениях (рис. 2).

Рис 1. Распределение коэффициентов регрессии, характеризующих взаимозависимости артериального давления и частоты сердечных сокращений в условиях десинхроноза.



Примечание. По оси абсцисс: границы классов значения коэффициентов регрессии. А – регрессия диастолического артериального давления (ДАД) по систолическому (САД), Б – регрессия частоты сердечных сокращений (ЧСС) по систолическому артериальному давлению (САД), В – регрессия частоты сердечных сокращений (ЧСС) по диастолическому артериальному давлению (ДАД). По осям ординат: верхний ряд – интегральные функции распределения, нижний ряд – плотности вероятности распределения. Треугольники – группа машинистов локомотивных бригад со сменным, нередко скользящим графиком работы. Квадраты – группа онкологических больных. Ромбы – группа клинически здоровых студентов и преподавателей вуза.

Рис 2. Проекция 3D-координат на 2D-плоскости коэффициентов регрессии и корреляции, характеризующих взаимозависимости артериального давления и частоты сердечных сокращений в условиях десинхроноза.



Примечание. По осям абсцисс и ординат: границы классов значения коэффициентов парной регрессии (верхний ряд) и корреляции (нижний ряд). ДАД vs САД – регрессия или корреляция диастолического артериального давления (ДАД) по систолическому (САД), ЧСС vs САД – регрессия или корреляция частоты сердечных сокращений (ЧСС) по систолическому артериальному давлению (САД), ЧСС vs ДАД – регрессия или корреляция частоты сердечных сокращений (ЧСС) по диастолическому артериальному давлению (ДАД). Кружки – положение координат коэффициентов у клинически здоровых (З) испытуемых, квадраты – у онкологических (О) больных, треугольники – у машинистов (М) локомотивных бригад. Соответствующие аппроксимирующие линии обозначены теми же буквами.

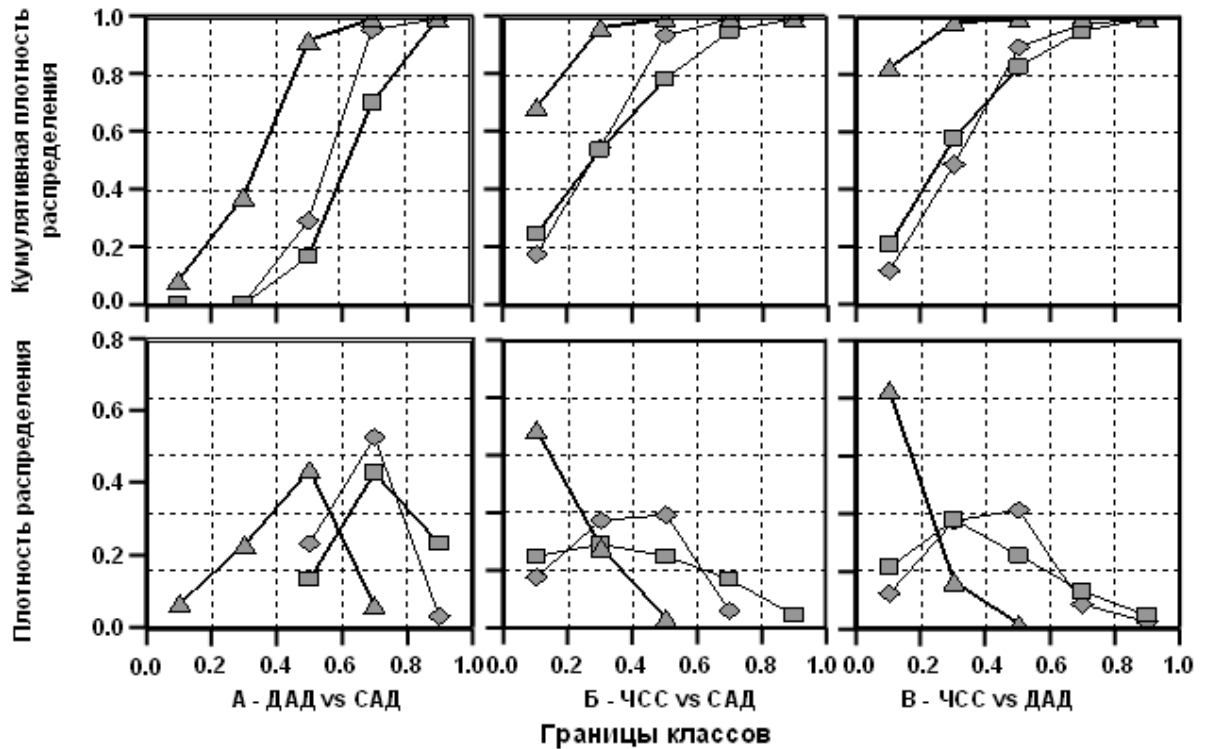
При этих сопоставлениях образуются рои точек, оси которых имеют наклон по отношению к оси абсцисс (выражается в градусах). Наклон имеет статистические границы, которые тоже выражаются в градусах. В группе здоровых углы положительны, границы тоже не имеют отрицательных значений.

Высокие статистически значимые коэффициенты сопряженности свидетельствуют о том, что в организме согласованно изменяются не только связи и физиологические параметры в пределах каждого контура регуляции (напр., ЧССvsСАД или ЧССvsДАД), но и совместные реакции управления разными контурами; так, в рамках сердечно-сосудистой системы как контур ЧССvsСАД, так и контур ЧССvsДАД у всех испытуемых изменяются однонаправленно.

Коэффициенты корреляции, в отличие от коэффициентов регрессии, выражают не зависимость (в статистическом смысле) одного признака от другого, а силу связи между признаками, степень разброса наблюдений вокруг линии регрессии. В функциональном отношении они могут расцениваться как жесткость связей между признаками. Если коэффициент корреляции близок к 1, связь настолько жесткая, что организм не может реагировать на изменяющиеся условия. Если коэффициент корреляции близок к 0, реакции на изменения условий становятся неопределенными и непредсказуемыми. Нередко корреляции менее 0.3 относят к слабым, в пределах 0.3–0.5 – к средним, 0.5–0.7 обозначают как заметные, 0.7–0.9 – как высокие, а 0.9–1.0 как весьма высокие (так называемая шкала Чеддока), хотя такое деление весьма условно: если связь оказалась «слабой», ее нередко вообще не принимают во внимание. Вряд ли это справедливо, ведь если связь «слаба», но высоко статистически значима, игнорировать ее не следует.

В группе здоровых коэффициенты корреляции (рис. 3) свидетельствуют, что регрессионные показатели, описанные ранее, обладают как значительной силой, так и гибкостью.

Рис 3. Распределение коэффициентов корреляции, характеризующих взаимосвязности артериального давления и частоты сердечных сокращений в условиях десинхроноза.



Примечание. По оси абсцисс: границы классов значения коэффициентов корреляции. А – корреляция диастолического артериального давления (ДАД) и систолического (САД), Б – корреляция частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (САД), В – корреляция частоты сердечных сокращений (ЧСС) и диастолического артериального давления (ДАД). По осям ординат: верхний ряд – интегральные функции распределения, нижний ряд – плотности вероятности распределения.

У лиц, страдающих онкологическими заболеваниями, в среднем коэффициенты регрессии положительны, но при сопоставлении ЧССvsСАД и ЧССvsДАД встречаются и отрицательные значения, то есть увеличение АД влечет за собой не учащение, а урежение ЧСС, что свидетельствует о нарушении реакции ЧСС в ответ на изменения АД у отдельных больных. На рис. 1 это проявляется в наличии классов распределения, лежащих левее нуля.

Вторичные коэффициенты регрессии также свидетельствуют, что сопряженность изменений как ЧССvsСАД, так и ЧССvsДАД искажена (наклон оси регрессии отрицателен) и статистически не значима.

Коэффициенты корреляции свидетельствуют, что связи ДАДvsСАД стали более жесткими (снижение адаптивных возможностей), сила связи же ЧСС и АД сохранилась.

В группе машинистов – у лиц, клинически относительно здоровых, но со сменным, скользящим, подчас бессистемным режимом труда и отдыха – изменения оказались даже более значительными, чем у онкологических больных.

Отрицательные коэффициенты регрессии встречаются не только между ЧСС и АД, но и между ДАД и САД (рис. 1). Сопряженность изменений ЧССvsДАД и ДАДvsСАД

статистически не значима: наклон оси регрессии широко перекрывает ось абсцисс, коэффициенты детерминации ниже, чем таковые в группе онкологических больных.

Все три коэффициента корреляции (САД-ДАД, САД-ЧСС и ДАД-ЧСС) в группах больных и машинистов значимо ниже, чем таковые в группе здоровых испытуемых, особенно в сочетаниях с ЧСС. Об этом свидетельствуют как различия между их средними групповыми значениями, так и различия плотности распределений (рис. 3).

Распределение коэффициентов корреляции (рис. 3) свидетельствует о значительном ослаблении силы связи между исследованными функциями как у онкологических больных, так и у испытуемых с нарушенным режимом труда и отдыха, иначе говоря, о меньшей определенности и меньшей надежности тех регрессионных зависимостей, которые описаны ранее.

Поскольку всем исследованным показателям состояния организма свойственна циркадианная периодичность, именно нарушение параметров ритма может лежать в основе несогласованности взаимосвязанных функций. Это может быть следствием изменения как длительности колебаний, так и их амплитуды и акрофазы (изменение уровней не может сказаться на величине коэффициентов регрессии и корреляции). Изменение амплитуд может изменить, прежде всего, величину коэффициента регрессии, изменение же акрофаз приведет к значительному снижению и коэффициентов корреляции, и регрессии (определение данных критериев требует спектрального анализа, что не входило в непосредственные задачи данной публикации).

У людей без десинхроноза параметры циркадианного ритма всех исследованных нами функций изменяются согласованно, акрофазы их у одного и того же человека близко совпадают [8], так что первичные корреляционные и регрессионные коэффициенты этих признаков высоки и статистически значимы. Значимы также и вторичные коэффициенты, свидетельствующие о высокой сопряженности изменений. Биологически это может содержательно трактоваться как проявление взаимной согласованности физиологических механизмов, управляющих разными физиологическими функциями.

Таким образом, низкие коэффициенты регрессии, особенно в сочетании с также низкими коэффициентами корреляции между активностью взаимосвязанных физиологических функций могут служить объективными количественными признаками наличия десинхроноза у обследованных лиц. В то же время следует иметь в виду, что регрессионные зависимости не выражают и не означают причинных связей между сопоставляемыми переменными. Для приближения к пониманию причинных механизмов нужен более тщательный содержательный анализ, в нашем случае – физиологический.

Следует также иметь в виду и то, что использование коэффициентов сопряженности корреляции, равно как и коэффициентов сопряженности регрессии без определения их статистической значимости таит в себе возможность логических ошибок. Если рассматривать силу связи признаков (коэффициент корреляции) традиционно – как сильную, среднюю и слабую – и считаться только с «сильными» и «средними» связями, можно не обратить внимания на то, что и при «слабой» корреляции коэффициент регрессии может оказаться значительным, как это было показано на примере анализа данных мониторинга у больного, имеющего кардиостимулятор (Л.А., Алексина, М.В. Дементьев и др., 2011 [7]), то есть низкая корреляция еще не означает отсутствия взаимозависимости. Однако если вероятность нулевой гипотезы при вычислении коэффициентов сопряженности у конкретного испытуемого превышает критическую величину (напр., $P > 0.05$), наличие десинхроноза подтверждается дополнительно. Чтобы избежать субъективности суждений, в данной работе все оценки произведены с учетом их статистической значимости.

Что касается источников нарушений, которые присущи машинистам со сменным режимом работы и отдыха, то, в первую очередь, они могут являться следствием именно хронического десинхроноза, который заключается в рассогласовании циркадианных ритмов (ЦР), чему способствуют и повышенная психо-эмоциональная нагрузка у лиц, занятых этим видом труда.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Временная организация функций и адаптационные возможности организма // Теоретические и прикладные аспекты временной организации биосистем. – М. : Наука, 1976. – С. 88–95.
2. Баевский Р.М., Фунтова И.И., Куш Ж. Суточная динамика артериального давления человека в условиях невесомости // Вестн. аритмологии. – 2002. – 26: 61–66.
3. Катинас Г.С., Моисеева Н.И. Биологические ритмы и их адаптационная динамика // Экологическая физиология человека. – Л. : Наука, 1980. – С. 468–528. – (Руководство по физиологии).
4. Катинас Г.С., Мартынихин А.В. Адаптация операторов к сменным режимам работы // Актуальные проблемы экологической хронобиологии. – Екатеринбург, 1994. – С. 93–94.
5. Комаров Ф.И., Захаров Л.В., Лисовский В.А. Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека. – Л. : Медицина, 1966.
6. Чибисов С.М., Овчинникова Л.К, Бреус Т.К. Биологические ритмы сердца и «внешний стресс» : монография. – М.,1998. – 250 с.

7. Алексина Л.А., Дементьев М.В., Катинас Г.С. и др. Методы комплексного корреляционного и регрессионного анализов функционального состояния систем организма // Учен. зап. СПб. мед. ун-та. – 2011.
8. Watanabe Y., Cornelissen G., Otsuka K. et al. Time specified norms reveal full systolic but incomplete diastolic early MESOR-Hypertension. In: Noninvasive Methods in Cardiology (Proceedings). Ed.: Halberg F., Cornelissen G., Kenner T. et al. Brno (Czech Republic): Masaryk University; 2008. 168–176.

Рецензенты:

Алиева И.Б., д.б.н., зав. кафедрой гистологии, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Торшин В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.
Работа получена 15.11.2011