

На правах рукописи

Дементьев Михаил Владимирович

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ДЕСИНХРОНОЗА ПРИ СМЕННОМ РЕЖИМЕ ТРУДА И
ОТДЫХА

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2016

Работа выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
кафедры общей патологии и
патологической физиологии ФГАОУ ВО РУДН

Чибисов С.М.

Официальные оппоненты:

Рапопорт Семен Исаакович

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела здоровьесберегающих технологий Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Заславская Рина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, главный специалист ФГБУН «Институт космических исследований Российской академии наук» (ИКИ РАН)

Ведущая организация: бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры "Ханты-Мансийская государственная медицинская академия"

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2016 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д.6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.203.06
доктор биологических наук, доцент

М.М. Азова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В индустриально развитых странах около 20% трудоспособного населения имеют сменный график работы [Kantermann Т. 2010]. Сменный график работы может приводить к развитию ряда заболеваний: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, онкологические заболевания, ожирение, психологические расстройства.

Одним из основных повреждающих механизмов является нарушение в работе циркадианных часов [Kantermann Т. 2010].

Повреждение циркадианной ритмичности при десинхронизации ритма жизни современного человека с природой имеет многоуровневый характер, начиная с нарушения работы циркадианной системы клетки до поведенческих реакций целого организма [Доскин В.А. 1985, Young М. 2007].

Неоднократно доказано развитие десинхроноза под воздействием сменной работы [Алякринский Б.С. 1972, Симонов В.Н. 2011]. Многие работы посвящены описанию десинхроноза у лиц, работающих по сменам [Ластовченко В. Б. 2009, 2011; Haus Е. 2006]; в том числе, у машинистов локомотивных бригад [Меркулов Ю.А. 2013, Цфасман А.З. 2010, Цфасман А.З. 2013].

Рассогласование биоритмов может служить предвестником развития патологических состояний [Парин В.В. 1967].

Поскольку сменный график труда неизбежно приводит к десинхронизации циркадианных ритмов [Young М. 2007], необходима разработка общедоступных методов ранней диагностики и количественной оценки выраженности десинхроноза, что позволит судить о работоспособности и надежности служащих, а также выявлять обследуемых, на донологическом этапе, когда они имеют физиологические показатели, не выходящие за границы нормы, и следовательно остаются вне поля зрения лечащего врача.

Степень разработанности темы.

Все существующие методики имеют либо описательный характер, либо сводятся к вычислению параметров биологических ритмов: изменения амплитуды [Kanabrocki E.L. 1973] , фазовые сдвиги [Матюхин В.А. 1984, Wegmann H.M. 1970], изменения длительности периода [Фатеева Н.М. 1998], с последующим определением их сдвига относительно доверительных границ, в которых могут совершаться изменения сигнала в норме (хронодесмы).

Для вычисления параметров ритмов необходим длительный мониторинг физиологических параметров (в течение не менее 2-3 периодов изучаемого ритма), а также наличие математического и программного аппарата для выявления и описания ритма; это не встречает препятствий при исследовательской работе, но значительно затрудняет массовое использование таких методов в практической медицинской деятельности.

К тому же, в настоящее время нет исследований с достаточно представительной выборкой, которые позволили бы создать хронодесмы физиологических функций.

Объективно оценивать выраженность десинхроноза можно, вычисляя силу и направленность связи между сопряженными физиологическими контурами [Баевский Р.М. 2002]. Исследований, в которых с целью выявления и количественной оценки десинхроноза корреляционный, и регрессионный анализы проводились бы в едином комплексе одновременно, причем с учетом достоверности полученных коэффициентов на основе репрезентативных выборок, а также сравнения с полученными показателями у здоровых людей, найдено не было.

Цель исследования.

Разработать метод общедоступной, ранней диагностики и количественной оценки десинхроноза, оценить на этой основе степень развития десинхроноза у лиц с напряженным сменным режимом труда и отдыха.

Задачи исследования:

1. Провести корреляционно-регрессионный анализ АД и ЧСС в следующих группах:

– людей, подверженных хроническому десинхронозу и высокой психо-эмоциональной нагрузке (как по данным СМАД, так и в условиях предрейсового мониторинга)

– пациентов с онкологическими заболеваниями

– здоровых людей

2. Проанализировать возможность использования данных амбулаторного (предрейсового мониторинга) наряду со СМАД, с целью расширения контингента лиц, которым будет возможно проводить диагностику в рабочих и домашних условиях.

3. Оценить согласованность в работе сопряженных физиологических контуров (коэффициенты сопряженности)

4. Оценить возрастную динамику изучаемых показателей

5. Сформулировать характеристики и нормативные диапазоны для исследуемых параметров в норме и при патологии.

Научная новизна.

Впервые проведено сочетанное применение корреляционного и регрессионного анализа для диагностики десинхронозов.

Впервые было проведено сравнение регрессионно-корреляционных отношений показателей гемодинамики в четырех репрезентативных выборках: машинисты предрейсовые наблюдения, машинисты - СМАД, пациенты с онкологическими заболеваниями, группа контроля – студенты и преподаватели РУДН.

Предложена методика оценки не только самих коэффициентов регрессии и корреляции для оценки согласованности работы сопряженных физиологических контуров, но и вторичных коэффициентов (коэффициентов сопряженности).

Предложена и доказана возможность использование предменных измерений и самомониторирования АД и ЧСС, для оценки десинхроноза. Разработаны критерии оценки степени десинхроноза у:

- лиц, подверженных хроническому десинхронозу
- пациентов с тяжелой соматической патологией
- здоровых людей.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Поскольку многие физиологические параметры, в том числе параметры гемодинамики, являются результатом взаимодействия сразу нескольких контуров, изменение работы одного из них меняет функциональные отношения и в остальных. Степень изменений определяется характером и силой связи между взаимодействующими контурами. Диагностика таких изменений возможна на основе сочетанного применения регрессионного и корреляционного анализов.

Практическое преимущество использования корреляционного и регрессионного анализов в практической деятельности заключается в том, что они не требуют использования сложных программ, а могут производиться простым пользователем в рамках пакета Microsoft Excell.

Возможность диагностики десинхроноза на ранних этапах его развития, проявляющегося только рассогласованием работы физиологических контуров, позволит выявлять обследуемых, когда еще нет клинических проявлений болезни.

Методология и методы диссертационного исследования.

Исследования является когортным, носит продольный характер. Наблюдения проводили, используя метод суточного мониторирования артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также в рамках автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра аппаратно-программным комплексом КАПД-01-ст «Системные технологии».

Диагностика и количественная оценка выраженности десинхроноза проводились на основе комплексного корреляционно-регрессионного анализа параметров гемодинамики.

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре общей патологии и патологической физиологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Расчет коэффициентов регрессии и корреляции между сопряженными физиологическими контурами позволяет объективно оценить наличие и степень выраженности десинхроноза.

2. Высокие статистически значимые коэффициенты сопряженности (вторичные коэффициенты регрессии и корреляции) свидетельствуют о том, что в организме согласованно изменяются не только связи и физиологические параметры в пределах каждого контура регуляции, но и совместные реакции управления разными контурами.

3. Изолированная оценка силы связи (коэффициентов корреляции) между сопряженными физиологическими функциями без оценки их взаимных регрессионных зависимостей не достаточна для диагностики десинхроноза.

4. С возрастом происходит отчетливое снижение силы связи и степени согласованности взаимосвязанных физиологических контуров.

Степень достоверности.

Суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений, предрейсовые медицинские осмотры проводили на оборудовании, сертифицированном для данного вида работ, прошедшем заводскую проверку и калибровку.

Данное исследование выполнено при достаточном объеме выборки. В работе использовались методы статистической обработки, соответствующие поставленным задачам. Полученные выводы основаны только на статистически достоверных расчетах.

Апробация работы.

Материалы диссертации докладывались на заседании проблемной комиссии РАМН «Хронобиология и хрономедицина» Москва 2011; на 12-м международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке - Инновационные технологии, модернизация, качество, доступность и безопасность лекарственных средств в системе здравоохранения современной России» 7-10 декабря 2011. – Москва, 2011; на научно-практической конференции «Интеграция науки и практики: итоги, достижения и перспективы» г. Тюмень 2013; на совместной конференции кафедры общей патологии и патологической физиологии и кафедры нормальной физиологии РУДН (2015 г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, результатов исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Работа иллюстрирована 68 рисунками и содержит 64 таблицы. Библиография содержит 150 источников (из них 76 отечественных и 74 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Основную группу составили – 200 машинистов локомотивных бригад у каждого из которых регулярно производился предрейсовый медицинский осмотр, измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД), и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (группа «машинисты-ПН»). У 85 из них, в течение того же срока наблюдения было проведено суточное мониторирование АД и ЧСС (группа «машинисты-СМАД»). Чтобы объективно различать особенности десинхронизации у клинически здоровых людей – машинистов, под влиянием сменной работы (физиологический десинхроноз) с проявлениями патологического десинхроноза под воздействием тяжелой соматической патологии, были обследованы 25 пациентов с третьей стадией онкологического процесса. У каждого из них было проведено суточное мониторирование АД и ЧСС (группа «онко-СМАД»). Группу сравнения составили студенты и сотрудники Российского Университета Дружбы Народов (Москва) – 51 человек, также проводилось суточное измерение АД и ЧСС.

Среди обследованных в группе сравнения и в группе машинистов не было лиц, страдавших какими-либо видами патологии сердечно-сосудистой системы или иными соматическими и психологическими расстройствами с функциональной недостаточностью.

На первом этапе полученные при измерениях временные ряды очищались от статистических выбросов. При наличии трендов, в частности, периодических колебаний, при слепом применении указанного приема многие из выбросов не могут быть учтены [Карп В.П. 1997]. В то же время, вследствие наличия выраженной циркадианной ритмичности наибольшие значения показателей на высоте волны ритма и наиболее низкие на глубине ее спада могут отстоять от среднесуточного значения больше, чем на три стандартных отклонения, и они при таком стандартном подходе могут оказаться ошибочно исключенными. Поскольку воспользоваться программным продуктом для устранения

выбросов в условиях тренда возможности не было, алгоритм очистки временных рядов от выбросов независимо от наличия трендов был разработан и реализован на базе приложения Microsoft Office Excel [Муравьев П.А. 2011].

Принципы методики статистического анализа.

Полученные вариационные ряды для каждой группы проверялись на нормальность распределения критерием хи-квадрат. Различия распределений между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса в рамках программы SPSS Statistics 17.0.

С помощью приложения Microsoft Excel между рядами наблюдений ДАД-САД, ЧСС-САД и ЧСС-ДАД вычисляли попарно коэффициенты корреляции и уравнения линейной регрессии. Среди результатов, полученных у каждого испытуемого, учитывали соответствующие коэффициенты корреляции (r), регрессионный коэффициент (b), его стандартную ошибку (SE) и вероятность нулевой гипотезы ($P < 0,05$); за нулевую гипотезу принималось отсутствие значимой регрессионной зависимости при сопоставлении рядов наблюдений.

На основе исходных коэффициентов корреляции и регрессии сопряженных параметров гемодинамики, для оценки согласованности в работе сопряженных физиологических контуров рассчитывали вторичные коэффициенты регрессии и корреляции, названные нами коэффициентами сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регрессионно-корреляционные отношения в контуре САД-ДАД

Коэффициенты регрессии во всех четырех исследованных группах положительны. Наибольшие среднегрупповые значения характерны для группы машинистов-СМАД, далее в порядке убывания следуют группа онко-СМАД, группа сравнения (рис. 1). Группа машинисты-ПН имеет самые низкие средние значения коэффициентов регрессии, даже меньше, чем таковые в группе онко-

СМАД (см. табл. 1). Наибольший размах выявлен в группе машинистов-СМАД, минимальный – в группе сравнения, т.е. у машинистов коэффициенты регрессии сильно варьируют, что, по-видимому, говорит о разной степени их индивидуальной адаптации к десинхронозу.

Таблица 1.

Статистические характеристики регрессионных отношений ДАД по САД в разных группах обследованных

Параметр	Группа сравнения	Маш.-ПН	Маш.-СМАД	Онко-СМАД
N	51	200	85	25
Размах	0,505	0,719	1,110	0,811
Минимум	0,261	-0,028	0,319	0,041
Максимум	0,766	0,691	1,429	0,852
Среднее	0,502	0,309	0,712	0,590
Его ошибка	0,016	0,008	0,020	0,033
Стандартное отклонение	0,116	0,113	0,180	0,166
Асимметрия	0,082	-0,136	0,892	-1,266
Ее ошибка	0,333	0,172	0,261	0,464

Коэффициенты корреляции минимальны в группе машинистов-ПН. Наиболее выраженный размах характерен для группы онкологических больных и машинистов с предрейсовыми наблюдениями (см. табл. 2), что говорит о выраженной неоднородности в этих группах: обследуемые по-разному реагируют на воздействие десинхроноза или тяжелой соматической патологии, степень ослабления силы связи между сопряженными физиологическими контурами сильно варьирует.

Максимальное среднегрупповое значение коэффициентов корреляции наблюдается в группе машинистов-СМАД, минимальное – в группе машинистов-ПН (рис. 1).

Наиболее выраженная дисперсия свойственна группе машинистов-ПН и группе онко-СМАД, в то время, как в группе сравнения разброс значений

относительно среднего минимален. Таким образом, для здоровых людей характерны умеренно высокие коэффициенты корреляции ДАД по САД с небольшим разбросом значений в группе.

Таблица 2.

Статистические характеристики корреляционных отношений ДАД по САД в разных группах обследованных

Параметр	Группа сравнения	Маш.-ПН	Маш.-СМАД	Онко-СМАД
N	51	200	85	25
Размах	0,403	0,700	0,432	0,826
Минимум	0,434	0,009	0,522	0,107
Максимум	0,837	0,708	0,954	0,934
Среднее	0,652	0,421	0,799	0,708
Его ошибка	0,015	0,010	0,011	0,034
Стандартное отклонение	0,105	0,137	0,099	0,169
Асимметрия	-0,345	-0,592	-0,917	-1,859
Ее ошибка	0,333	0,172	0,261	0,464

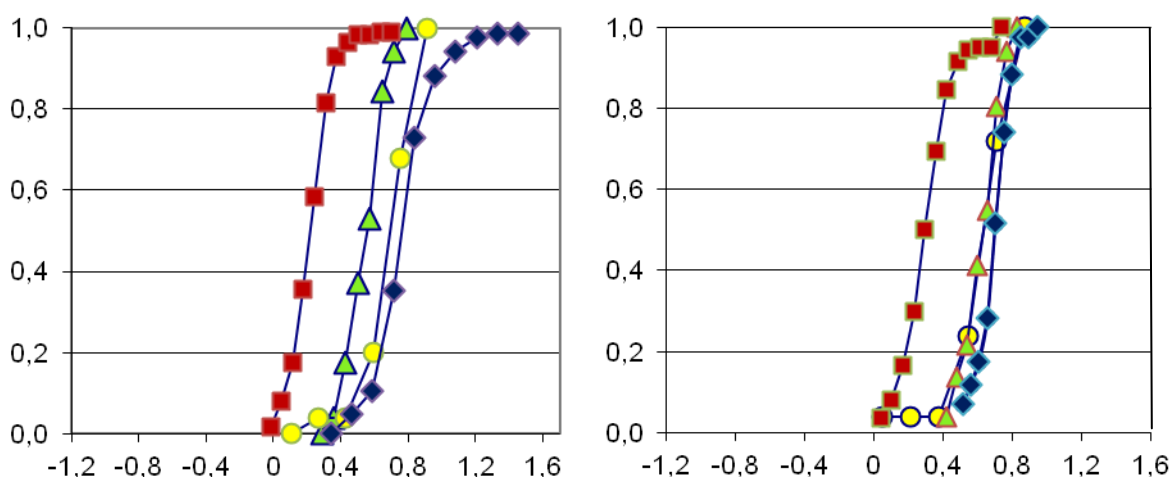


Рис. 1. Распределение коэффициентов регрессии (слева) и корреляции (справа) ДАД по САД в 4 группах обследованных.

По оси абсцисс – середины класса гистограммы, по осям ординат – накопленная сумма вариантов по классам. Цвета: красный – машинисты-ПН, синий – машинисты-СМАД, желтый – онко-СМАД, зеленый – группа сравнения.

Объяснить полученные данные позволяют особенности работы машинистов: начало смены часто приходится на ранние утренние часы (5:00-6:00), либо в ночное время, и это запускает десинхроноз, вначале внешний, а потом и внутренний, что резко ослабляет силу связи и согласованность в работе между сопряженными физиологическими контурами в группе машинисты-ПН.

Расценивать данный процесс как патологию, однако, безоговорочно нельзя, скорее он является приспособлением организма к рассогласованию внешних времяздателей (цейтгеберов) и собственных ритмов организма: понижая силу связи взаимосвязанных функций, организм одновременно повышает пластичность, и адаптация протекает легче.

СМАД, проводимый у машинистов во время межсменного отдыха, показал, что в условиях возвращения к нормальному режиму сон-бодрствование сила связи между физиологическими функциями восстанавливается и даже наблюдается ее избыточное повышение (в сравнении с группой контроля) что, по-видимому, отражает избыточное напряжение регуляторных механизмов.

Таким образом, даже у здоровых машинистов «скользящий» график работы не проходит бесследно, хотя показатели их гемодинамики и остаются в пределах нормы, что возможно, лишь до определенного времени, пока напряжение регуляторных механизмов не перейдет в срыв адаптации.

В группе онко-СМАД коэффициенты корреляции ДАД по САД занимают по величине второе место после группы машинистов-СМАД, (см. табл. 2) что, по-видимому, является проявлением ужесточения связи между сопряженными физиологическими функциями, появлением ригидности в условиях тяжелой соматической патологии.

Регрессионно-корреляционные отношения в контуре ЧСС по САД

Только в группе сравнения все коэффициенты регрессии положительны (рис. 2). В группе машинистов-ПН и онко-СМАД отмечено значительное снижение однонаправленности изменений в контуре ЧСС-САД, появление

отрицательных коэффициентов регрессии 9 и 1,2% соответственно, что говорит не просто о снижении согласованности, а отражает появление разнонаправленности в работе сопряженных физиологических функций. У трети обследованных в группе машинистов-ПН и онко-СМАД коэффициенты регрессии недостоверны.

Минимальные значения характерны для группы машинистов-СМАД, максимальные значения также принадлежат этой группе. Наибольшие среднегрупповые значения характерны для группы машинистов-СМАД, далее в порядке убывания следуют: группа сравнения, онко-СМАД, машинисты-ПН (см. табл.3).

Таблица 3.

Статистические характеристики регрессионных отношений ЧСС по САД в разных группах обследованных

Параметр	Группа сравнения	Маш.-ПН	Маш.-СМАД	Онко-СМАД
N	51	200	85	25
Размах	0,795	0,514	1,533	0,818
Минимум	0,006	-0,091	-0,287	-0,155
Максимум	0,801	0,423	1,246	0,663
Среднее	0,369	0,122	0,459	0,242
Его ошибка	0,027	0,007	0,027	0,045
Стандартное отклонение	0,194	0,103	0,246	0,224
Асимметрия	0,071	0,511	0,560	0,271
Ее ошибка	0,333	0,172	0,261	0,464

Минимальные значения коэффициентов корреляции характерны для группы машинистов-ПН, максимальные значения характерны для группы машинистов-СМАД.

Максимальное среднегрупповое значение коэффициентов корреляции в группе машинистов-СМАД, минимальное у машинистов-ПН; не смотря на высокие среднегрупповые значения в группе онко-СМАД доля недостоверных значений коэффициентов корреляции составила 40% ,что свидетельствует об

отсутствии согласованности между ЧСС-САД у значительной доли пациентов с онкологическими заболеваниями.

Наиболее выраженная дисперсия свойственна группе онко-СМАД (см. табл. 4).

Таблица 4.

Статистические характеристики корреляционных отношений ЧСС по САД в разных группах обследованных

Параметр	Группа сравнения	Маш.-ПН	Маш.-СМАД	Онко-СМАД
N	51	200	85	25
Размах	0,617	0,458	0,819	0,730
Минимум	0,010	0,005	0,026	0,077
Максимум	0,627	0,463	0,846	0,806
Среднее	0,365	0,159	0,495	0,366
Его ошибка	0,022	0,008	0,019	0,044
Стандартное отклонение	0,157	0,107	0,178	0,218
Асимметрия	-0,542	0,654	-0,522	0,490
Ее ошибка	0,333	0,172	0,261	0,464

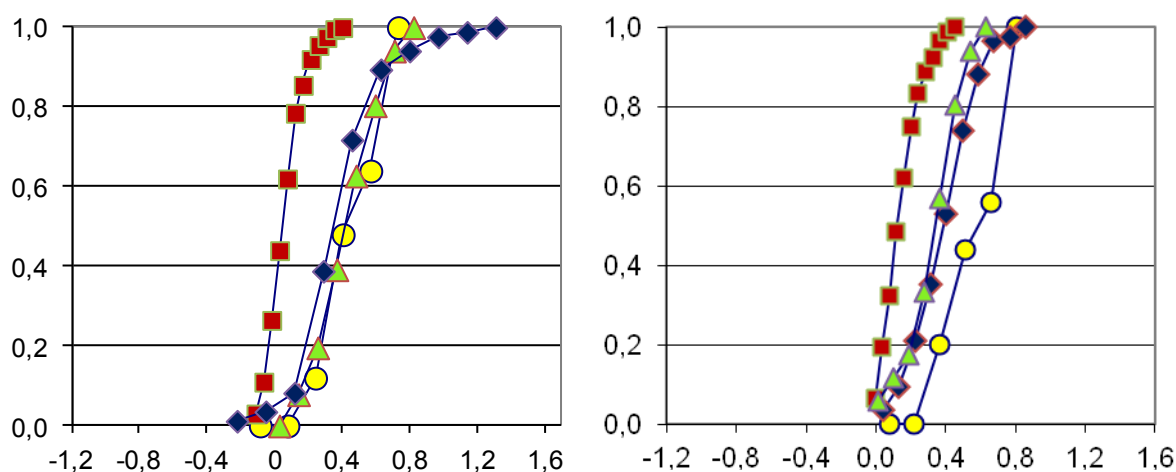


Рис. 2. Распределение коэффициентов регрессии (слева) и корреляции (справа) ЧСС по САД в 4 группах обследованных.

По оси абсцисс – середины класса гистограммы, по осям ординат - накопленная сумма вариантов по классам.

Цвета: красный – машинисты-ПН, синий – машинисты-СМАД, желтый – онко-СМАД, зеленый – группа сравнения

Регрессионно-корреляционные отношения в контуре ЧСС по ДАД

Только в группе сравнения все коэффициенты регрессии положительны (рис. 3). Доля отрицательных значений в группе машинистов-ПН и онко-СМАД составляет 28,5 и 8% соответственно. О росте рассогласованности в контуре ЧСС-ДАД в этих группах говорит и наличие недостоверных коэффициентов регрессии 38% и 32% соответственно. Минимальные значения характерны для группы онко-СМАД, максимальные значения принадлежат группе машинистов-СМАД (см. табл. 5). Наибольшие среднегрупповые значения характерны для группы сравнения, далее в порядке убывания следуют: группа машинисты-СМАД, онко-СМАД, машинисты-ПН.

Таблица 5.

Статистические характеристики регрессионных отношений ЧСС по ДАД в разных группах обследованных

Параметр	Группа сравнения	Маш.-ПН	Маш.-СМАД	Онко-СМАД
N	51	200	85	25
Размах	1,009	0,841	2,081	1,733
Минимум	0,022	-0,288	-0,475	-0,967
Максимум	1,031	0,553	1,606	0,767
Среднее	0,503	0,087	0,476	0,265
Его ошибка	0,031	0,011	0,033	0,068
Стандартное отклонение	0,220	0,150	0,307	0,339
Асимметрия	0,132	0,181	0,908	-1,893
Ее ошибка	0,333	0,172	0,261	0,464

Минимальные значения коэффициентов корреляции характерны для группы машинистов-ПН, максимальные значения характерны для группы онко-СМАД (рис. 3). Важно отметить, что в группе машинистов-ПН и онко-СМАД процент недостоверных значений коэффициентов корреляции составил 32-38%. Наиболее выраженный размах характерен для группы онко-СМАД. Т.о., у людей с тяжелой соматической патологией сила связи между контурами ЧСС

по ДАД может сильно варьировать у разных лиц. Максимальное среднегрупповое значение коэффициентов корреляции в группе сравнения, минимальное у машинистов-ПН (см. табл. 6). Наиболее выраженная дисперсия свойственна группе онко-СМАД. У здоровых людей сила связи ЧСС-ДАД более выражена, чем для ЧСС-САД.

Таблица 6.

Статистические характеристики корреляционных отношений ЧСС по ДАД в разных группах обследованных

Параметр	Группа сравнения	Маш.-ПН	Маш.-СМАД	Онко-СМАД
N	51	200	85	25
Размах	0,792	0,465	0,741	0,810
Минимум	0,020	0,001	0,021	0,030
Максимум	0,813	0,466	0,762	0,841
Среднее	0,406	0,124	0,451	0,393
Его ошибка	0,023	0,006	0,020	0,040
Стандартное отклонение	0,168	0,089	0,183	0,200
Асимметрия	0,172	1,069	-0,280	0,292
Ее ошибка	0,333	0,172	0,261	0,464

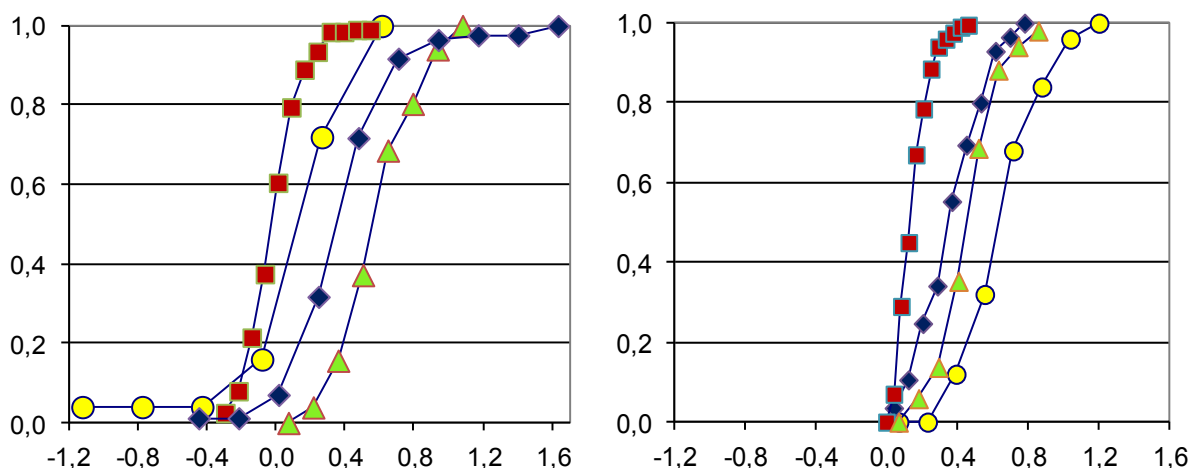


Рис. 3. Распределение коэффициентов регрессии (слева) и корреляции (справа) ЧСС по ДАД в 4 группах обследованных. По оси абсцисс – середины класса гистограммы, по осям ординат – накопленная сумма вариантов по классам. Цвета: красный – машинисты-ПН, синий – машинисты-СМАД, желтый – онко-СМАД, зеленый – группа сравнения.

Возрастные особенности регрессионных и корреляционных отношений

Достоверная возрастная динамика изменения силы связи и согласованности между ДАД и САД была выявлена только в группе машинистов-ПН: жесткость связей и однонаправленность изменений при старении усиливалась, что возможно трактовать как увеличение ригидности между связанными контурами и понижение их адаптационного потенциала при длительном стаже работы. Как у здоровых людей, так и у имеющих тяжелую соматическую патологию, согласованность и сила связи взаимосвязанных физиологических контуров (ЧСС и САД; ЧСС и ДАД) при старении отчетливо снижается. У машинистов с предрейсовыми наблюдениями изменения не были значимыми. Во всех обследованных группах с возрастом сила связи и однонаправленность изменений между ЧСС и САД снижалась, однако, статистически достоверными данные изменения были только в группе сравнения и в группе онко-СМАД.

При старении сила связи и согласованность изменений между ЧСС и ДАД значимо снижается во всех группах, кроме машинистов-ПН, у которых с возрастом изменения данных параметров носят недостоверный характер.

Сопряженность регуляторных контуров

Взаимная согласованность изменения всех показателей выражается также в положительных и притом высоких статистически значимых вторичных коэффициентах регрессии между ними, когда в группе сопоставляются попарно изменения ДАД по САД с ЧСС по САД, ДАД по САД с ЧСС по ДАД и ЧСС по САД с ЧСС по ДАД.

Из всех исследованных групп только в группе сравнения коэффициенты сопряженности регрессий были значимы для всех физиологических контуров, причем межконтурная согласованность была наиболее выражена для САД и ДАД - САД и ЧСС. В группе онко-СМАД и машинистов-ПН сопряженность была достоверной только между контурами ЧСС и САД - ЧСС и ДАД.

Коэффициенты сопряженности корреляций достоверны для всех контуров в каждой из обследованных групп.

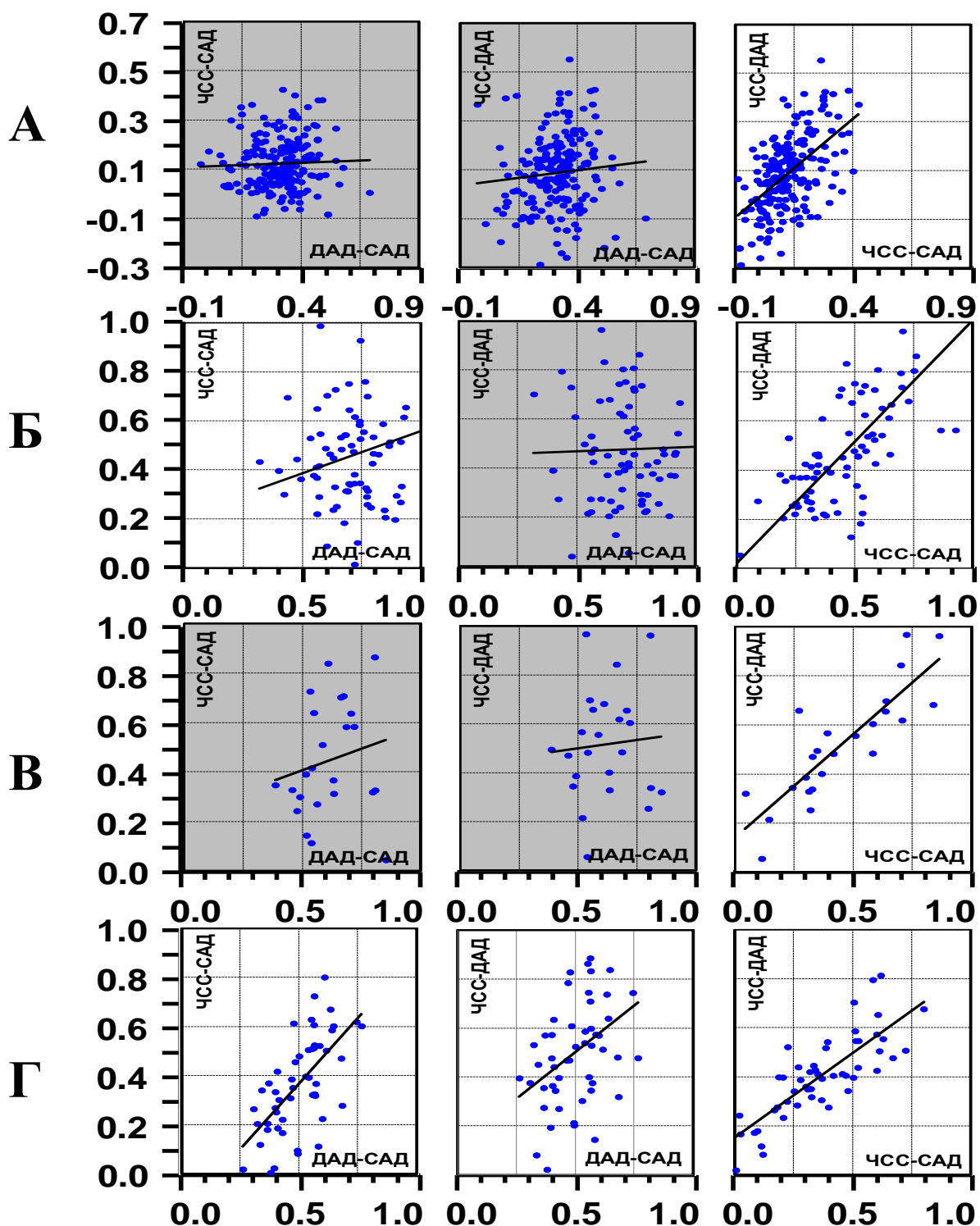


Рис. 4. Вторичные коэффициенты сопряженности для регрессий в четырех исследованных группах.

А – машинисты-ПН, Б –машинисты-СМАД, В –онко-СМАД ,Г –группа сравнения. Серым цветом выделены статистически недостоверные коэффициенты.

Таким образом, наличие значимых вторичных коэффициентов корреляции между физиологическими контурами ЧСС - САД - ДАД наблюдается во всех исследованных группах, но только для здоровых и не подверженных хроническому десинхронозу людей (группа сравнения) характерны положительные вторичные коэффициенты регрессии для всех исследуемых контуров (рис. 4). Это свидетельствует о том, что в организме в согласованные изменения вовлечены не только связи в пределах отдельных контуров регуляции, но и совместные реакции управления разными контурами; так, в рамках сердечно-сосудистой системы как контур ЧСС – САД, так и контур ДАД – САД у здоровых испытуемых изменяются однонаправлено.

В результате проведенного исследования подтверждена гипотеза о возможности использования комплексного регрессионно-корреляционного анализа для ранней диагностики и оценки выраженности десинхроноза.

При анализе полученных данных выявлено, что наибольшей диагностической значимостью обладает коэффициент регрессии ЧСС–ДАД, а только коэффициенты корреляции не могут быть использованы в качестве достоверного критерия десинхроноза.

Разработаны диапазоны для регрессионно-корреляционных отношений АД – ЧСС у здоровых людей (см. табл. 7).

Таблица 7.

Коэффициенты регрессии и корреляции
ЧСС – АД у здоровых людей

Контур	Коэффициенты	
	регрессии	корреляции
ДАД – САД	0,50±0,12	0,65±0,13
ЧСС – САД	0,37±0,19	0,37±0,16
ЧСС – ДАД	0,50±0,22.	0,41±0,17

Описаны особенности проявлений десинхронозаций (физиологического десинхрониза) у здоровых людей: преходящее снижение и коэффициентов регрессии и корреляции; у лиц с тяжелой соматической патологией: стойкое снижение коэффициентов регрессии на фоне роста коэффициентов корреляции. Предложена методика оценки межконтурной согласованности в работе физиологических функций путем вычисления коэффициентов сопряженности. Изучены возрастные изменения силы связи и согласованности АД и ЧСС.

Заключение

1. Для выявления десинхроноза необходимо не только определение корреляционной оценки силы связи между параметрами гемодинамики, но и одновременная оценка их регрессионных зависимостей, потому что при десинхронизации коэффициенты корреляции могут, как снижаться, так и повышаться, а коэффициенты регрессии всегда уменьшаются и даже могут приобретать отрицательные значения.

2. У машинистов локомотивных бригад под воздействием сменного графика работы появляется разнонаправленность в работе сопряженных физиологических контуров с одновременным ослаблением силы связи между исследуемыми показателями. Эти изменения носят адаптивный характер, поскольку, в межсменный период силы связи между сопряженными контурами восстанавливаются, хотя согласованность, однонаправленность в их работе остается всё же значительно сниженной.

3. У лиц с тяжелой соматической патологией наблюдается разнонаправленность в работе сопряженных физиологических контуров (стойкое снижение согласованности) с одновременным усилением («ужесточением») связей между исследуемыми показателями.

4. У здоровых людей все взаимозависимости между отдельными гемодинамическими функциями (САД, ДАД и ЧСС) имеют однонаправленный характер, что отражается в достоверных, положительных коэффициентах

регрессии, а коэффициенты корреляции имеют среднюю силу, что обеспечивает достаточную гибкость взаимодействия сопряженных физиологических функций без нарушения согласованности их работы при постоянной адаптации к меняющимся условиям внешней среды.

5. У здоровых людей вторичные коэффициенты регрессии между контурами сопряженных функций (например, ЧСС-САД и ЧСС-ДАД), достоверно положительны, что свидетельствует о том, что в организме совместные реакции управления разными контурами также взаимно согласованны.

6. При старении как у здоровых людей, так и у имеющих тяжелую соматическую патологию, степень согласованности и сила связи взаимодействующих физиологических контуров (ЧСС - САД, ЧСС - ДАД) отчетливо снижается.

Практические рекомендации

1. Для выявления десинхроноза может быть использован не только СМАД, но и самомониторирование, и предсменный мониторинг АД и ЧСС.

Использование самомониторирования в домашних условиях и СМАД позволяет выявлять пациентов, подверженных десинхронозу, на ранних стадиях до наступления клинических проявлений.

2. Для раннего выявления и количественной оценки десинхроноза необходимо рассчитывать:

- коэффициенты регрессии между АД и ЧСС, причем наибольшей чувствительностью обладает регрессия между ЧСС и ДАД
- коэффициенты сопряженности для регрессий.

3. Предложенную методику следует применять на предрейсовых осмотрах у машинистов, летчиков, диспетчеров, что позволит выявить служащих до наступления срыва адаптации.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Закономерным продолжением проведенного исследования будет сопоставление лабораторно-инструментальных данных здоровых и больных людей с степенью их десинхронизации, рассчитанной на основе комплексного регрессионо-корреляционного анализа. В дальнейшем это позволит проанализировать в какой степени проявляются биохимические, функциональные и морфологические изменения под влиянием десинхроноза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах перечня ВАК МО и науки.

1 Алексина Л.А., Дементьев М.В., Катинас Г.С., Сорокин А.В., Чибисов С.М. Методы комплексного корреляционного и регрессионного анализа функционального состояния систем организма// Ученые записки СПб гос. мед. ун-та. – 2011, – т. 18, – №3, – С. 72 – 75.

2 Дементьев М.В., Катинас Г.С., Сорокин А.В. Возможности выявления суточного профиля по данным амбулаторного мониторинга // Научно-практич конф «Интеграция науки и практики: итоги, достижения и перспективы», посвященная 50-летию Тюменской Гос мед академии. Тюмень – 2013 – С. 64.

3 Дементьев М.В., Сорокин А.В. Десинхроноз при сменном режиме труда – норма или патология? // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. 2012. № 7. С. 87-88.

4 Дементьев М.В., Сорокин А.В., Чибисов С.М., Катинас Г.С. Взаимная согласованность кровяного давления и частоты сердечных сокращений у людей, связанных и не связанных со сменным режимом труда и отдыха // 12-й международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке – Инновационные технологии, модернизация, качество, доступность и безопасность лекарственных средств в системе здравоохранения современной России» – 7 – 10 декабря 2011 М., РУДН [Российский университет дружбы народов], – 2011, – С. 69-73.

5 Муравьев П.А. , Соловьев М.Н., Дементьев М.В. Очистка временных рядов от выбросов. 12-й международный конгресс // «Здоровье и образование в XXI веке – Инновационные технологии, модернизация, качество, доступность и безопасность лекарственных средств в системе здравоохранения современной России» – 7 – 10 декабря 2011 М., РУДН [Российский университет дружбы народов], 2011, - С. 150-151.

6 Чибисов С. М., Дементьев М.В. Особенности десинхроноза при сменном режиме работы и у пациентов с тяжелой соматической патологией. // Клиническая медицина. – 2014, – № 8. С. 36-41.

7 Оценка суточного профиля артериального давления у лиц с высокой напряженностью труда и сменным графиком работы на основе предрейсовых осмотров / Чибисов С.М., Катинас Г.С., Сорокин А.В., [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/120-16905> (дата обращения: 16.01.2015).

8 Чибисов С.М., Катинас Г.С., Дементьев М.В., Киричек А.А., Сорокин А.В., Харлицкая Е.В., Еремина И.З., Дрогова Г.М. Десинхроноз циркадианного ритма функции кровообращения при сменном режиме работы // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. – 2011, – № 5, <http://www.science-education.ru>.

9 Katinas G. S. , Dementyev M.V., Halberg F., Grambsch P., Sorokin A.V., Cornélissen G. Evaluating the form of nonsinusoidal variations // World Health Journal – 2011; – 3(2) – С. 135-149.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

Машинисты-ПН – предрейсовые осмотры машинистов

Онко-СМАД – группа пациентов с онкологической патологией

САД – систолическое артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации М.В. Дементьева «Медико-биологические основы диагностики десинхронозов на донозологическом этапе при сменном режиме труда и отдыха».

Работа посвящена медико-биологическому подходу диагностики десинхроноза на ранней стадии, когда единственным проявлением патологии является нарушение согласованности физиологических функций сердечно-сосудистой системы.

На основании корреляционно-регрессионного анализа данных СМАД здоровых добровольцев, машинистов, пациентов с онкологической патологией и предрейсовых измерений у машинистов локомотивных бригад были разработаны критерии десинхроноза. Доказано, что для выявления десинхроноза недостаточно определения только корреляционной оценки силы связи между параметрами гемодинамики, но и необходима оценка их взаимных регрессионных зависимостей.

В группе машинисты-предрейсовые наблюдения и пациентов с онкологической патологией отмечено значительное снижение однонаправленности изменений, доля недостоверных коэффициентов регрессии в контуре ЧСС-САД составила 27 и 40% соответственно, в контуре ЧСС-ДАД – 38 и 32%. Отличительной чертой десинхроноза при тяжелой соматической патологии является «ужесточение» связей между исследуемыми показателями (рост коэффициентов корреляции), в то время, как у машинистов происходит ослабление связей, с последующим восстановлением в межсменный период.

В контрольной группе все коэффициенты регрессии были достоверными и положительными (ДАД-САД $0,5 \pm 0,12$, ЧСС-САД $0,37 \pm 0,19$, ЧСС-ДАД $0,5 \pm 0,22$) в сочетании с коэффициентами корреляции средней силы.

Как у здоровых людей, так и у имеющих тяжелую соматическую патологию, согласованность и сила связи взаимосвязанных физиологических контуров (ЧСС и САД, ЧСС и ДАД) при старении отчетливо снижается.

SUMMARY

of the dissertation «Medical and biological basis of predisease diagnostics of desynchronosis of shift workers» by M.V. Dementyev.

This study is devoted to medical and biological basis of predisease diagnostics of desynchronosis, when the single manifestation of pathology is represented in damage of coherence physiological functions of cardiovascular system. Criteria of desynchronosis were developed based on correlation and regression analysis of the holter monitoring data from healthy volunteers, locomotive drivers, patients with oncological pathology and pre - shift measurements at locomotive drivers .

The coefficients of correlation can be decreased or increased at desynchronization, but coefficients of regression always are decreased and even can gain negative values. That is why we have to calculate simultaneous correlation assessment of hemodynamic parameters and regression coefficients.

The degree of coherence between combined physiological functions was significantly decreased in group of drivers – pre - shift monitoring and patients with oncological pathology, the portion of insignificant coefficients of regression for HR-SBP was 27 and 40% respectively, for HR-DBP – 38 and 32%.

The combined physiological contours are diverged and simultaneously the force of communication between them is «toughened»(growth of correlation coefficients) at persons with severe somatic pathology.

The combined physiological contours are diverged and simultaneously the force of communication between them is weakened at locomotive drivers, because they are influenced by the rotation shift schedule.

All interdependence between hemodynamic functions have the unidirectional character and were positive (DBP-SBP $0,5 \pm 0,12$, HR-SBP $0,37 \pm 0,19$, HR-DBP $0,5 \pm 0,22$) at healthy people. The average force of the coefficients of correlation provides a sufficient flexibility.

The degree of coherence and force of communication of the interacting physiological contours (HR and SBP, HR and DBP) are distinctly decreased at both healthy people and people with somatic pathology.