

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л.Г. ГИМОЯН*, Г.Г. СИЛВАНЯН**, А.В. КАЗАРЯН***

*Ереванский государственный медицинский университет имени М.Гераци, кафедра неврологии, 375025

**Институт геронтологии Академии медицинских наук Украины, г.Киев

***Национальный институт здоровья МЗ РА, курс ангионеврологии, 375051, г. Ереван

***II клиническая больница г.Еревана (база кафедры нервных болезней Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци), 375002

Проведен анализ сезонных месячных колебаний частоты развития различных по характеру и локализации мозговых инсультов и их летальных исходов. Геморрагические инсульты наиболее часто развиваются в холодное время года (январь, февраль, ноябрь, декабрь), а ишемические - в первую половину года (январь-июнь). Наименее благоприятно, обусловленные высокой летальностью и большим количеством осложнений, протекают мозговые инсульты в холодное время года (январь, февраль, ноябрь, декабрь). Минимальная летальность и количество осложнений отмечены в августе-сентябре. Как один из патогенетических механизмов развития сезонных колебаний рассматривается нарушение выработки мелатонина. Исследование хронобиологических аспектов цереброваскулярных заболеваний может открыть новые направления в лечении и профилактике.

Կատարվել է տարբեր բնույթի և տեղայնացման ուղեղային կաթվածների զարգացման և նրանց մահացու ելքի սեզոնային ամսական տատանումների հաճախականության անալիզ: Հետոռագիկ կաթվածները առավել հաճախ զարգանում են տարվա ցուրտ եղանակին (հունվար, փետրվար, նոյեմբեր, դեկտեմբեր ամիսներին), իսկ իշեմիկ կաթվածները՝ տարվա առաջին կեսին (հունվար-հունիս ժամանակահատվածում): Նվազագույն չափով բարենպաստ են ընթանում ուղեղի կաթվածները տարվա ցուրտ ժամանակ (հունվար, փետրվար, նոյեմբեր, դեկտեմբեր ամիսներին), ինչը պայմանավորված է բարձր մահացու ելքով և բարդությունների մեծ թվով: Մահացության և բարդությունների մինիմալ քանակ նշվել է օգոստոս-սեպտեմբեր ամիսներին: Որպես սեզոնային տատանումների զարգացման պաթոգենետիկ մեխանիզմ դիտվում է մելատոնինի սինթեզի խանգարումը: Ուղեղացողային հիվանդությունների քրոնոկենսաբանական տեսանկյունների ուսումնասիրումը կարող է բացել բուժման և պրոֆիլակտիկայի նոր ուղղություններ:

The analyses seasonal monthly fluctuations of frequencies in development of stroke of different nature and localization and mortality outcomes are done based on the study of patients with verified diagnosis of stroke. The hemorrhagic stroke usually was developing in cold seasons: January, February, November, December, and ischemic - the first half of the year, i.e. January - June. The most unfavorable, conditioned by high mortality rates and big number of complications, turned out to be the strokes proceeding in cold seasons of the year: January, February, November, December. The minimum mortality rates and number of complications were noted in August - September. One of the pathogenetic mechanisms of development of seasonal fluctuations is considered to be the irregularity of melatonin production. The research of chrono-biological aspects of cerebrovascular diseases may bring to new tendencies of prophylaxis and cure.

Цереброваскулярные заболевания - мозговой инсульт - сезонность - биоритмы - летальность - смертность

В последние десятилетия во всем мире отмечается повышенный интерес к биоритмологии — науке, изучающей ритмичность организации как физиологических, так и патологических процессов в организме [2, 5, 7]. Интерес к проблемам биоритмологии закономерен, поскольку ритму, охватывающему все живое от деятельности субклеточных структур и отдельных клеток до сложных форм поведения организма и даже популяции, подчиняются многие процессы жизнедеятельности организма. В общей проблеме биоритмологии уже наметились самостоятельные направления: хронобиология, хронопатология, хронотерапия, хронофармакология, хронопрофилактика [5, 7].

Изучение изменчивости заболеваний от фактора времени (период суток, месяц, сезон года) является предметом хронобиологии. Наличие циркадианных (около 24 ч), циркатригентанных (около 30 дней) и циркануальных (около 1 года) изменений доказано в исследованиях многих авторов [7]. По мнению Алякринского [7], биологические ритмы являются факторами адаптации организма к окружающей среде, а следовательно, естественного отбора, а десинхронос — это компонент общего адаптационного стресс-синдрома. В рамках проблемы биоритмологической адаптации заслуживают особого внимания сезонные биоритмы, создающие относительную гарантию выживания отдельных особей, целых видов и популяций различных животных в условиях сезонного изменения среды обитания. И в летний период при температуре +25°, +30° и обильной солнечной радиации, и в зимний период при температуре -20°, -30° и низкой солнечной радиации живая система сохраняет неизменные основные параметры, прежде всего температуру тела. Это осуществляется за счет изменения объемно-энергетических процессов, регулируемых центральным и гуморальным механизмами.

Комбинированный характер биологических ритмов, связанный с постоянно действующими природными факторами в ходе онто- и филогенетического развития млекопитающих, приобрел вид эндогенных ритмов, эволюционно генетически закрепленных. Хронобиологические ритмы четко выражены и у человека. Они проявляются изменением уровня и амплитуды колебаний самых разнообразных физиологических и патологических процессов. В частности, описаны сезонные колебания артериального давления (АД), агрегации тромбоцитов в плазме крови, липидного обмена, иммунореактивности, толерантности к глюкозе, чувствительности к различным лекарственным и токсическим веществам.

Сезонные колебания описаны при многих заболеваниях: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ревматизм, бронхиальная астма, эпилепсия, некоторые психические заболевания. Пик сезонных обострений зависит также от климатического пояса [3]. В этой связи представляется интересным выяснить наличие сезонных колебаний частоты развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в частности мозгового инсульта (МИ), а также тяжесть их течения (летальности).

Материал и методика. В исследование включены данные обследования 2002 больных с верифицированным диагнозом МИ, находившихся на лечении в неврологическом и ангионеврологическом отделениях II клинической больницы г.Еревана (база кафедры нервных болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци) за 1988-1998 гг. Согласно характеру поражения, все МИ были разделены на геморрагические инсульты (ГИ) и ишемические инсульты (ИИ), а по локализации - на правополушарные инсульты (ППИ), левополушарные инсульты (ЛПИ) и вертебробазиллярные инсульты (ВБИ).

Было подсчитано число случаев за каждый месяц и их доля (%) в общегодовом числе. Летальность МИ была определена как доля (%) умерших в остром периоде МИ к общему числу заболевших, а смертность - как количество смертельных исходов на 100000 населения. За острый период инсульта принят период 28 дней. Данные обработаны в системе Excel, вычислен коэффициент вариации при различных характерах и локализациях МИ. Достоверность различий определена согласно критерию Т-Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Согласно современным представлениям, существенная роль в регуляции хронобиологических ритмов отводится эпифизу и изменению концентрации мелатонина [4, 6, 8, 9]. Последнее приводит к рассогласованию как собственно биологических ритмов между собой (внутренний десинхронос), так и ритмов организма с окружающей средой (внешний десинхронос) [10, 11, 14].

В работах Forsling и соавторов [9] показано, что пинеалэктомия вызывает стойкое повышение уровня вазопрессина, что приводит к задержке натрия и воды и, как следствие, к повышению АД [9, 10]. При введении экзогенного мелатонина АД снижается. Уровень мелатонина в крови человека подвержен значительным колебаниям, обусловленным действием таких факторов, как пол, возраст, сон, свет, время года, температура окружающей среды и воздействие электромагнитных полей. Для мелатонина характерен циркадианный ритм колебаний уровня в крови: максимальная концентрация мелатонина регистрируется к середине ночи, а минимальная - в утренние часы. Прослежена взаимосвязь между временем развития острого нарушения мозгового кровообращения у людей в ранние утренние часы, когда уровень мелатонина наиболее низкий [1, 6, 12].

С фармакологической точки зрения эффект мелатонина обусловлен его антиоксидантным действием и снижением активности кальциевых каналов и симпатической нервной системы. Деятельность сердечно-сосудистой системы имеет четкий циркадианный ритм, изменение которого, а также уровня АД и сердечного ритма грозят осложнениями, включая внезапную смерть [1]. Убедительным доказательством зависимости сезонной перестройки от продукции мелатонина является применение его в животноводстве: скармливая мелатонин животным, удается получить легкие сорта меховых шкурок в зимнее время [6]. Эти исследования открывают новое направление в медицине при лечении и профилактике сезонных обострений.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, частота развития ГИ максимальная в холодное время года: январь, февраль, ноябрь, декабрь ($p < 0,05$) т.е. в 2 первых и в 2 последних месяцах года. А частота развития ИИ достоверно выше в первой половине года - с января по июнь ($p < 0,05$).

Имеются сезонные колебания не только частоты развития инсультов, но и частоты развития осложнений, а также летальности от МИ (рис.).

Таблица. 1. Распределение геморрагических и ишемических инсультов и их соотношение в различные месяцы

Месяцы	ГИ	ИИ	ГИ:ИИ
Январь	43	162	0,27
Февраль	33	137	0,24
Март	25	166	0,15
Апрель	25	168	0,18
Май	22	175	0,13
Июнь	22	155	0,14
Июль	19	136	0,14
Август	19	149	0,13
Сентябрь	19	124	0,15
Октябрь	22	129	0,17
Ноябрь	39	117	0,33
Декабрь	25	71	0,28
Всего	313	1689	0,19
Коэффициент вариации	31,70%	21%	

Примечание. Обозначения аббревиатур здесь и в табл. 2 см. в тексте.

Наименее благоприятно (высокая летальность, большое количество тяжелых осложнений) протекают МИ в холодное время года - январь, февраль, ноябрь, декабрь ($p < 0,05$), наименьшая летальность - август, сентябрь, октябрь ($p < 0,05$). Это совпадает с имеющимися в литературе данными [12, 13].

По мнению Hildebraudt [7], большинство максимальных и минимальных сезонных ритмов приходится на февраль и август, т.е. биологический год делится на 2 половины,

в пределах которых направление фаз годовых биоритмов взаимно противоположны: биологическая весна характеризуется быстрым нарастанием жизненной активности и интенсивности обеспечивающих ее процессов, а биологическая осень - противоположными тенденциями [2, 6].

Учитывая, что различные отделы мозга имеют разную резистентность к воздействию неблагоприятных факторов, в табл. 2 мы представили распределение по месяцам МИ разной локализации с указанием их процента от общегодового числа и коэффициента вариации.

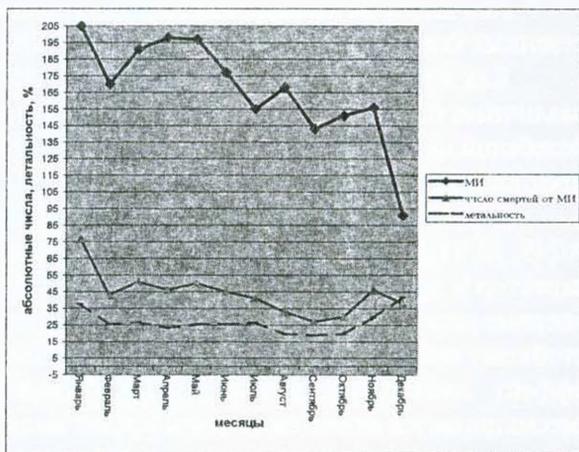


Рис. Распределение МИ, смертельных исходов и летальность по месяцам.

Таблица 2. Распределение разной локализации МИ по месяцам

	Абсолютное число случаев по месяцам				% от годового числа			
	ППИ	ЛПИ	ВБИ	МИ	ППИ	ЛПИ	ВБИ	МИ
Январь	61	114	30	205	9,2	12,2	7,4	10,2
Февраль	56	87	27	170	8,4	9,3	6,7	8,5
Март	61	90	40	191	9,2	9,6	9,9	9,5
Апрель	58	103	37	198	8,7	11,0	9,2	9,9
Май	58	87	52	197	8,7	9,3	12,9	9,8
Июнь	59	77	41	177	8,9	8,2	10,1	8,8
Июль	57	61	37	155	8,6	6,5	9,2	7,7
Август	63	71	34	168	9,5	7,6	8,4	8,4
Сентябрь	52	60	31	143	7,8	6,4	7,7	7,1
Октябрь	52	67	32	151	7,8	7,2	7,9	7,5
Ноябрь	56	70	30	156	8,4	7,5	7,4	7,8
Декабрь	31	47	13	91	4,7	5,0	3,2	4,5
Всего	664	934	404	2002	100,0	100,0	100,0	100,0
Коэффициент вариации	15,1	24,6	27,8	18,8				

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, максимально зависимы от сезонных колебаний ВБИ, минимально - ППИ.

Как известно, МИ является гетерогенным заболеванием, имеющим различные этиопатогенетические механизмы развития. Влияние сезонных колебаний на частоту развития инсульта и тяжесть его течения можно объяснить предположительно несколькими механизмами.

В анализируемой литературе имеются данные о регуляции мелатонином АД [9, 10, 11]. В основном работы исследователей носили экспериментальный характер и проводились на животных. В 1979 году Vaughan и соавторы [2] впервые установили, что удаление шишковидной железы у крыс приводит к стойкому повышению АД. В 1995 году Weekley описал вазодилатирующий эффект мелатонина на бронхопальмональной артерии [2]. В ряде работ рассматривается антиоксидантный эффект мелатонина как предотвращающий развитие атеросклеротического поражения сосудов. Кроме того, мелатонин обладает широким спектром активности, направленной против свободных радикалов, он может также уменьшать частоту аритмии регулированием уровня внутриклеточного кальция, предотвращая кальциевую перегрузку, или из-за своей способности подавлять симпатическую нервную систему и уменьшать активность адренергических эффектов в миокарде [6].

Полученные данные носят в большинстве случаев экспериментальный характер и требуют подтверждения и дальнейшего изучения у больных с сердечно-сосудистыми, в частности цереброваскулярными заболеваниями.

Исследование хронобиологических аспектов цереброваскулярных заболеваний может открыть новые направления в профилактике и лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Биленко Н.П.* Клин. медицина, 81, 6, 19-23, 2003.
2. Дизрегуляторная хронопатология. Под ред. Г. И. Крыжановского, М., Медицина, 157-2153, 2002.
3. *Левенков Н.В.* В кн.: Биологические ритмы. 51-52, Горький, 1970.
4. *Малиновская Н.К.* Клин. медицина, 10, 15-22, 1997.
5. *Рапопорт С.И., Большакова Т.Д., Малиновская Н.К. и др.* Биофизика, 43 (4), 632-639, 1998.
6. *Рапопорт С.И., Шаталова А.М.* Клин. медицина, 6, с.4, 2001.
7. Хронология и хрономедицина. М., Триада X, 188с., 2000.
8. *Чазов Е.И., Исаченков В.А.* Эпифизм: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М., Медицина, 1978.
9. *Forsling M.L., Stoughton R., Foucart S. et al.* J.Pineal Res. 14, 45-51, 1993.
10. *Forsling M.L., Stoughton R., Kelestimur H. et al.* J. Pineal Res. 20, 211-216, 1996.
11. *Morgan L., Arendt J., Owens D. et al.* J.Endocrinol. 157 (3), 443-451, 1998.
12. *Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H.* Circulation. 79, 733-743, 1989.
13. *Pevet P.* Therapie. 53 (5), 411-420, 1998.
14. *Sharovsky Rodolfo, Cesar Luis Antonio Machado.* Arg. bras. cardial. 78, 1, 106-109, 2002.

Поступила 27.VI.2003