

## ВНУТРИСУТОЧНАЯ ЦИКЛИЧНОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Михайлис А.А.<sup>1,2</sup>, Микуляк Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Нижнеломовская межрайонная больница», Нижний Ломов, Россия, e-mail: patof@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия, e-mail: normphys@mail.ru

---

Проведен анализ карт вызовов межрайонной службы скорой и неотложной медицинской помощи периферических районов Северо-Западной зоны Пензенской области. Изучена внутрисуточная динамика проявления острой и хронической сердечно-сосудистой патологии. Обнаружен ее нелинейный, колебательный, циклический характер. Этиопатогенетическая общность заболеваний, образующих сердечно-сосудистый континуум, проявляется также и в общности внутрисуточного хода их проявлений, в то же время, для каждой нозологической формы и клинического варианта характерен свой неповторимый профиль. Обнаруженные циклические закономерности обязывают учитывать фактор времени при разработке оптимальных схем лечения и профилактики социально значимых заболеваний системы кровообращения, а также в организации работы службы экстренной медицинской помощи.

---

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, хроноэпидемиология, хронотерапия, хронопрофилактика.

## INTRADIURNAL CYCLIC RECURRENCE OF THE ACUTE AND CHRONIC CARDIOVASCULAR PATHOLOGY MANIFESTATION

Mikhailis A.A.<sup>1,2</sup>, Mikulyak N.I.<sup>2</sup>

*Central interdistrict hospital "Nizhnelomovskaya" Penza region, Russia, e-mail: patof@mail.ru*

*Penza State University, Penza, Russia, e-mail: normphys@mail.ru*

---

Is carried out the calls-maps analysis of the interdistrict urgent medical help service from peripheral districts of the North-West area of Penza region. Is described dynamics of the manifestation of acute and chronic cardiovascular pathology. Its nonlinear, oscillating, cyclic nature is discovered. Etiopathogenetic generality of the diseases, which form cardiovascular continuum, is manifested also in the generality of the intradiurnal motion of their manifestations, at the same time, its unique profile is characteristic for each nosologic form and clinical version. The discovered cyclic regularities force with the development of the optimum of the schematics of treatment and preventive maintenance of the socially significant diseases of the system of blood circulation, and also in the organization of the work of the service of urgent medical help, to consider time factor.

---

Keywords: cardiovascular pathology, chronoepidemiology, chronotherapy, chronophylaxy.

Сердечно-сосудистая патология (ССП) является одной из важнейших причин смертности и инвалидизации населения развитых стран. Особую актуальность она имеет в РФ, где заболеваемость ею и смертность от нее неуклонно растет с конца 80-х годов XX века, что, несомненно, связано с проводимыми в стране социальными, политическими, экономическими реформами и их последствиями [4]. В этой связи особую актуальность приобретает разработка методов диагностики, лечения и профилактики ССП, как острой, так и хронической.

Наука хронобиология, изучающая структуру и функцию биосистем в норме и патологии через призму их временной организации, существует более полувека. О ней впервые было заявлено в 1960 г. Ф. Халбергом и К. Питтендраем на Международном симпозиуме по биологическим часам в Колд-Спринг-Харборе [19].

Хрономедицина рассматривается как прикладная отрасль хронобиологии, использующая ее теоретические и практические достижения для лечебно-диагностических

целей. Одним из разделов хрономедицины является хронопрофилактика. В этом ключе определенный интерес представляет цикличность проявления (хроноэпидемиология, хронофеноменология) патологии человека, в частности, ССП.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в диагностике и лечении острых и хронических заболеваний сердца и сосудов, средства и методы контроля болезней, входящих в сердечно-сосудистый континуум (ССК), до сих пор всё еще недостаточно эффективны. Одна из причин такого положения вещей кроется в не до конца выясненных этиопатогенетических аспектах проблемы [18], хотя, например, давно не секрет, что все физиологические функции в организме человека подчиняются циклическим закономерностям, что накладывает свои особенности на действие лекарственных веществ [1].

В классических руководствах по хронобиологии и хрономедицине, помимо всего, описаны биоритмы АД, обмена веществ, работы сердца в нормальных условиях, а также их нарушения при развитии ССП [9, 11, 13].

Вместе с тем известно, что индивидуальная структура биоритмов человеческого организма тесно связана с климатогеографическими особенностями той местности, где человек родился и где прожил большую часть своей жизни [16]. В этом ключе представляет особый интерес цикличность проявления ССП в условиях Поволжского региона, в частности, на территории периферических районов Северо-Западной зоны Пензенской области.

Следует сказать, что число работ подобной направленности и масштаба в доступных источниках информации весьма невелико, они носят разрозненный и нередко противоречивый характер, а на территории Пензенской области вообще не проводились.

**Цель и задачи исследования.** Целью исследования было выявить циклические закономерности во внутрисуточной динамике проявления острой и хронической ССП.

Для достижения цели были поставлены и решены задачи по изучению внутрисуточной динамики проявлений острых и хронических заболеваний системы кровообращения: 1) острая коронарная недостаточность (ОКН) – инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), внезапная коронарная смерть (ВКС), острый коронарный синдром (ОКС); 2) обострение хронической ИБС – приступ стенокардии напряжения (СН), декомпенсация сердечной деятельности (ДСД) на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН), пароксизм наджелудочковой аритмии (ПНА) на фоне ХИБС; 3) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в виде геморрагических (ГИ) и ишемических (ИИ) инсультов, а также транзиторных ишемических атак (ТИА); 4) обострение хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) в виде церебральных кризов на фоне дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП); 5) гипертензивные кризы (ГК) на фоне гипертонической болезни (ГБ) и вегетативно-сосудистые пароксизмы (ВСП) на фоне нейроциркуляторной дистонии (НЦД).

**Материалы и методы.** Для исследования использованы карты вызовов межрайонного отделения скорой и неотложной медицинской помощи Н-Ломовской МРБ Пензенской области за 2012-2014гг (около 140 000). С учетом времени появления симптомов заболевания производилось распределение их частоты внутри суток. При статистической обработке использовался непараметрический критерий  $\chi^2$  (Х-квадрат). Нулевая гипотеза предполагала отсутствие значимых отличий между числом случаев ССП в разные часы внутри суток с оценкой уровня значимости отличий  $p$ .

**Результаты и их обсуждение.** Большая часть эпизодов манифестации ССП (65%) приходится на вторую половину суток (12-24 часа). При этом наибольшая плотность вызовов отмечена с 16 до 23 часов, а самым частым поводом к вызову является ГК.

Внутрисуточная динамика каждой из перечисленных нозологических форм имеет свой неповторимый «портрет», в то же время, учитывая общность происхождения ССП, многие из этих «портретов» имеют немало общих черт. Так, во внутрисуточной динамике ИМ присутствует около-8-часовой «ритм» с пиками около 7-11, 16-20 и 23-2 часов (рис. 1). Причем два (наиболее выраженные) из трех пиков приходятся на начало и конец рабочего дня, что говорит о несомненном вкладе в индукцию коронарной катастрофы факторов социально-психологического порядка. С другой стороны, речь может идти и о наличии 8-часового биоритма в коронарном кровообращении, в частности, причина может быть в колебаниях сосудистого тонуса и соотношения систем гемостаза и антигемостаза. Наконец, в эти часы может повышаться чувствительность миокарда к дефициту кислорода, что у больных ИБС приводит к относительной коронарной недостаточности, вследствие срыва механизмов ауторегуляции венечного кровотока.

Подтверждением сложившейся в ходе эволюции тесной зависимости функционального состояния миокарда и коронарного кровообращения от гуморальных сигналов, могут служить работы М.Е. Диатроптова [6-7], где обнаружены пики тестостерона около 8, 16 и 24 часов у кроликов и крыс. Пики кортизола и катехоламинов также могут приходиться на эти часы [10].

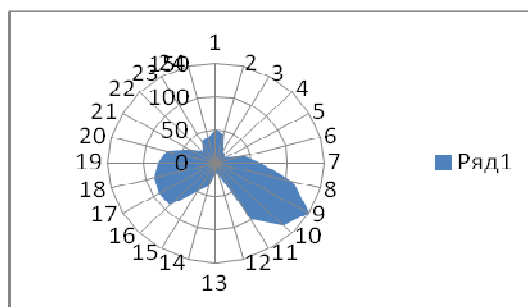


Рис. 1. Внутрисуточная динамика инфаркта миокарда

Очень похожий «портрет» (рис.2) имеет внутрисуточная динамика некардиоэмболического ИИ. Это говорит об общности механизмов, контролирующих мозговое и коронарное кровообращение, и их тесной взаимосвязи, как в норме, так и при патологии, особенно, стресс-ассоциированной, поскольку при стрессе имеет место феномен централизации кровообращения, т.е. усиление мозгового и коронарного кровотока на фоне генерализованной регионарной гипоперфузии.

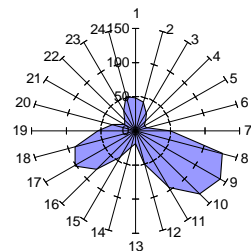


Рис. 2. Внутрисуточная динамика некардиоэмболического ишемического инсульта

Если же рассмотреть внутрисуточную динамику всех ИИ, включая кардиоэмболические на фоне фибрилляции предсердий, то картина несколько усложняется (рис 3).

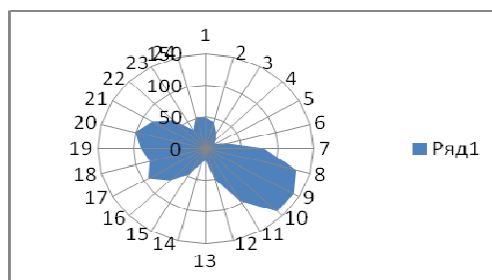


Рис. 3. Внутрисуточная динамика всех форм ишемического инсульта

В таком виде она больше похожа на внутрисуточную динамику ГК (рис. 7).

Внутрисуточный ход возникновения приступов СН обнаруживает около-4-часовой «ритм» с пиками около 0-2, 4-6, 8-10, 12-14, 16-18, 19-22 часов (рис.4). Подобная динамика говорит о сложности и выраженной гетерогенности нарушений коронарного кровообращения, проявляющихся ангинозным болевым синдромом.

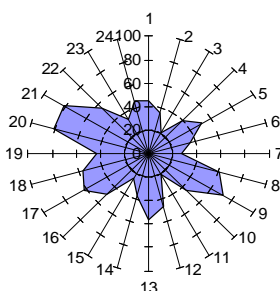


Рис. 4. Внутрисуточная динамика приступов стенокардии напряжения

В последние 10-15 лет весьма популярным стал термин «острый коронарный синдром» (ОКС), под которым понимается условная нозологическая форма (клинический вариант ИБС), проявляющаяся симптомокомплексом, характерным для ОНН, прежде всего, ангинозным болевым синдромом [17]. Диагноз ОКС весьма удобен на догоспитальном этапе и в первые часы госпитализации. В дальнейшем ОКС «эволюционирует» либо в НС с последующей стабилизацией в том или ином функциональном классе, либо в ИМ, либо окончиться фатально на любом из этапов. Кроме того, на фоне ОКС в любой момент может развиваться кардиогенный шок.

В клинической практике, исходя из ЭКГ-картины, приходится иметь дело с двумя разновидностями ОКС – с подъемом сегмента ST и без такового подъема.

Следует отметить, что в нашей работе, в динамике ОКС с подъемом ST (рис. 5) превалируют «акрофазы» около 0-2, 8-10, 16-18, 19-22 часов, тогда как в динамике ОКС без подъема ST – около 0-2, 4-6, 12-14, 19-22 (рис.6). Иначе говоря, в первом случае мы имеем дело с «инфарктным» суточным профилем, тогда как во втором – со «стенокардитическим».

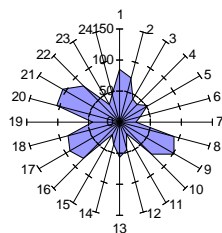


Рис. 5. Внутрисуточная динамика ОКС с подъемом ST

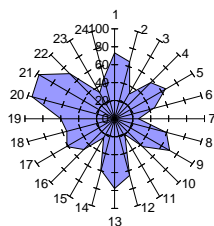


Рис. 6. Внутрисуточная динамика ОКС без подъема ST

Как можно заметить на рисунках 4-6 весьма значительная доля ангинозных приступов приходится на период 16-22 часа. На это же время приходится и большинство вызовов по поводу ГК (рис. 7).

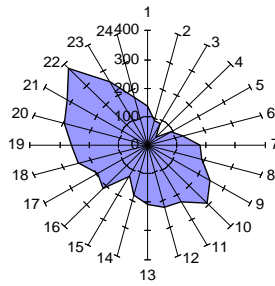


Рис. 7. Внутрисуточная динамика гипертензивных кризов

В то же время внутрисуточная динамика ГК не имеет столь сложной структуры, как при стенокардии, хотя цикличность в этой динамике тоже присутствует. Имеет место около-12-часовой «ритм» с пиками между 8-11 и 19-22 часами (вечерний пик более выражен). Утренний пик ГК может быть связан с целым рядом факторов. Во-первых, это – факторы социальные и психологические: 1) стресс начала рабочего дня; 2) нежелание пациента, находящегося на рабочем месте, обращаться за медицинской помощью; 3) недостаточная приверженность больных лечению, в результате чего они либо забывают принять утром антигипертензивный препарат, либо сознательно не желают этого делать; 4) низкий уровень организации первичной медико-санитарной помощи на предприятиях и в учреждениях и вытекающее из этого неудовлетворительное качество оказания неотложной помощи. Во-вторых, особенности фармакокинетики антигипертензивных средств – при обычной терапии утром их концентрация в крови минимальна. В-третьих, особенности внутрисуточной динамики регуляции АД в норме и патологии [8].

Таким образом, применение давно изживших себя препаратов и схем антигипертензивной терапии, не учитывающих ни социально-психологические факторы, ни хронопатофизиологию системы кровообращения, ни фармакодинамику лекарства, но до сих пор широко распространенных, является важнейшим этиологическим фактором утренних ГК и их осложненного течения. Вероятно также (скорее, очевидно), что вечером, когда больные находятся у себя дома, у них есть больше возможностей купировать ГК прежде, чем он осложнится. Они также более активно прибегают к услугам службы СиНМП (нередко – под давлением родственников).

Любопытно, что внутрисуточная динамика ГИ и обострения ХНМК практически совпадает с динамикой ГК (рис.8-9).

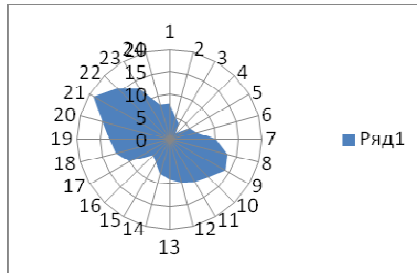


Рис. 8. Внутрисуточная динамика геморрагического инсульта

Обращает на себя внимание то, что первый пик ГИ приходится на те же часы, что и основные максимумы ИМ и ИИ. Кроме того – это начало рабочего дня. Однако надо заметить, что в основе ИИ и ГИ лежат принципиально разные механизмы: в первом случае – это тромбоз, эмболия или выраженный и длительный спазм сосуда (как и при ИМ), тогда как во втором – кровоизлияние вследствие повреждения сосуда (разрыв, расслоение, диапедез). Известно также, что ГИ, как правило, развивается на фоне ГК. Поэтому и не удивительно, что во внутрисуточной динамике ГК прослеживается тот же «ритм», что и в динамике ГИ. Разница состоит лишь в том, что при ГК более выражен вечерний максимум. Утренний пик ГИ связан, по-видимому, с теми же факторами, что и утренний пик ГК.

Максимумы обострений ХНМК (рис. 9) в виде цефалгии, офтальмопатии, вестибулярных и других расстройств на фоне ДЭП, тоже приходятся на 8-9 часов и 20-22 часа, с преобладанием вечерней акрофазы, что не удивительно, поскольку церебральные симптомы у пациентов, страдающих ГБ, выражены больше других [12].

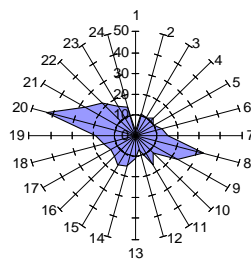


Рис. 9. Внутрисуточная динамика обострений ХНМК

Что же касается обострений НЦД (рис. 10), то обнаруженный в ее внутрисуточной динамике 12-часовой «ритм» имеет максимумы около 11-13 часов и 23-1 часа.

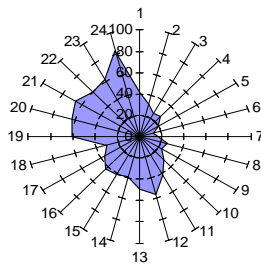


Рис. 10. Внутрисуточная динамика обострений НЦД

НЦД считается не представляющим угрозу для жизни пациента расстройством здоровья, как правило, лиц молодого и среднего возраста – обычно до 40 лет. В основе ее лежит невроз [2]. В то же время известно, что обычно она предшествует развитию ГБ. Общность этиопатогенеза НЦД и ГБ подтверждается наличием в обоих случаях 12-часового «ритма» во внутрисуточной динамике проявлений, однако, «акрофазы» их не совпадают. Это может говорить, с одной стороны, о преобладании на разных стадиях ГБ различных звеньев её патогенеза, а с другой – о вкладе психоэмоционального фактора невротического спектра (тревожно-депрессивных расстройств) в индукцию сосудистой катастрофы или обострения хронической сердечно-сосудистой патологии.

Внутрисуточная динамика ВКС (рис. 11) выглядит еще более сложной, нежели динамика обострений стенокардии напряжения, хотя сохраняется почасовая «ритмическая» структура. Однако наиболее массивные частотные векторы те же, что при ИМ: 0-2, 8-10 и 16-18 часов. Между ними есть еще одна группа менее выраженных векторов: 4-6, 12-14 и 20-22 часов. Следовательно, этиопатогенетические факторы ВКС могут быть еще более разнообразными. В то же время принципиальное совпадение суточного профиля ИМ и ВКС указывает и на принципиальное единство их этиопатогенеза.

Вместе с тем нельзя забывать и о закономерностях общебиологического порядка, способных объединять одним механизмом множество различных, кажущихся на первый взгляд разрозненными, явлений.

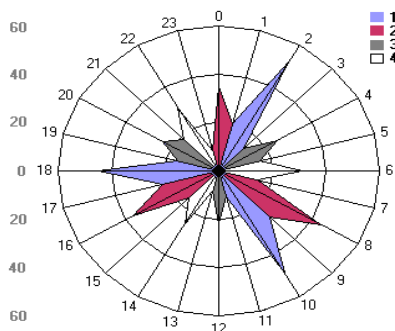




Рис. 11. Внутрисуточная динамика внезапной коронарной смерти

В динамике ВКС обращает на себя внимание характерная деталь – строгое 2-часовое чередование частотных максимумов и минимумов в 24-часовом пространстве. Это напоминает 2-часовую разводку «караула» в зоне охраны стратегически важных объектов.

Очевидно, что в эволюционном контексте выживаемость вида находится в прямой зависимости от способности популяции поддерживать высокой «охранную» функцию на протяжении суток. Решение этой задачи лежит в плоскости запрограммированного кодирования на генетическом уровне нескольких разновидностей хронотипов, максимумы функциональной активности которых равномерно разнесены на протяжении суток. У людей рудименты этого механизма проявляются известными циркадианными хронотипами: «жаворонок» (утренний), «сова» (вечерний) и «голубь» (недифференцированный). Если рассматриваемая особенность развития ВКС является проявлением физической реальности, то потребуются дополнительные усилия для идентификации признаков еще одного подтипа в рамках недифференцированного хронотипа – «колибри».

Любопытно, что в исследованиях, проведенных Л.Я. Глыбиным в 80-х годах XX века в Дальневосточном регионе и посвященных внутрисуточной динамике проявлений нормальных и патологических процессов, описано чередование на протяжении суток преобладания у здоровых лиц то симпатического, то парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [3]. Обнаружено несколько периодов симпатикотонии (1-2, 8-10, 14-15, 18-19, 21-22 часа) и ваготонии (4-6, 11-12, 16-17, 20-21, 23-24 часа). Суммарно получается, что и симпатикотония, и ваготония занимают по 6 часов за сутки (в сумме – 12 часов). На «переходные» периоды тоже приходится 12 часов, т.е. взаимоотношения выглядят весьма сбалансированными. В то же время известно, что суточные ритмы вегетативного баланса, ритма сердца, АД, уровня гормонов и метаболитов, подвержены индивидуальным колебаниям [5].

Достаточно очевидно, что развитие ОКН связано, главным образом, с моментами повышения активности стресс-реализующей системы на фоне угнетения стресс-лимитирующих механизмов [15], центральной и периферической дисрегуляции, что не удивительно, поскольку эффекты симпатического гипертонуса, гиперкатехоламинемии, гиперкортизолемии и дисцитокинемии создают благоприятную почву для возникновения абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока [14], усугубляя макро- и микрореологические расстройства.

Помимо описанной внутрисуточной динамики обострений ХИБС в виде СН, видится необходимым привести и другие клинические варианты обострений ХИБС. Речь идет о ПНА и ДСД (рис. 12-13).

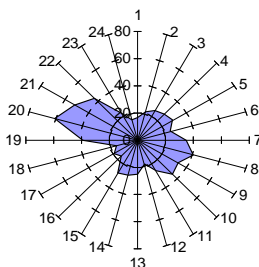


Рис. 12. Внутрисуточная динамика пароксизмальной наджелудочковой аритмии

Около полуночи частота начала аритмических пароксизмов близка к минимальной. Первый выраженный пик ее имеет место с 7 до 10 часов. Через 12 часов после него, т.е. с 19 до 22 часов отмечается второй пик, более выраженный (максимум). Между ними имеются две слабо выраженные волны: первая около 2-5 часов, вторая около 13-15 часов. Таким образом, во внутрисуточной динамике ПНА присутствует около-6-часовой «ритм» с максимальными пиками через 12 часов. Сходную структуру имеет внутрисуточная динамика ДСД. Она имеет два четко выраженных пика: около 7-10 и 19-22 часов (второй пик – максимальный), а также еще две слабо выраженные волны: около 2-5 и 15-17 часов (рис. 13).

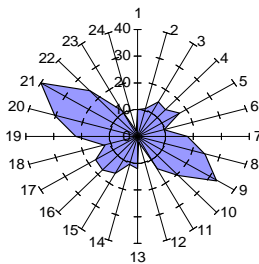


Рис. 13. Внутрисуточная динамика декомпенсации сердечной деятельности

Любопытно, что пики СН, ДСД и ПНА, отмеченные через 12-часовые промежутки (около 7-10 и 19-22 часов) полностью совпадают с 12-часовым «ритмом» во внутрисуточной динамике ГК, что говорит о безусловной этиопатогенетической общности данных патологических процессов, объединенных в ССК.

**Выводы.** Внутрисуточная динамика проявления острой и хронической ССП имеет нелинейный, колебательный, циклический характер. Этиопатогенетическая общность заболеваний, образующих ССК, проявляется также и в общности внутрисуточного хода их

проявлений, в то же время, для каждой нозологической формы и клинического варианта характерен свой неповторимый профиль («портрет»).

Полученные результаты обязывают при выборе оптимальных схем фармакотерапии ССП считаться не только с фармакодинамикой и фармакокинетикой препарата, но и с целым рядом других экзогенных и эндогенных факторов, имеющих циклическую организацию. Речь идет о физиологии кровообращения и ее зависимости от времени суток, сезона года, фазы луны, солнечной и геомагнитной активности, индивидуального биологического календаря. Все это может влиять на структуру и функцию миокарда, микрососудов, клеток крови, их биохимические и биофизические свойства, а также на регуляторные аппараты.

Внедрение методик хронодиагностики, хронотерапии и хронопрофилактики позволит достичь максимального эффекта от медицинских воздействий на организм человека. Помимо разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, речь должна идти и о внесении изменений в организацию работы службы СиНМП с учетом фактора времени и его роли в манифестации острой и хронической ССП.

### Список литературы

1. Арушанян Э.Б. Хронофармакология. Ставрополь: Издательство СтГМА, 2000. – 422 с.
2. Вейн А.М. Вегетососудистая дистония. М., 1981. – 320 с.
3. Глыбин Л.Я. Внутрисуточная цикличность проявления некоторых патологических процессов. Автореф. дис... докт. мед. наук. Иркутск, 1993. – 20 с.
4. Гундаров И.А. Пробуждение: Пути преодоления демографической катастрофы в России. М.: "Беловодье", 2001. – 352 с.
5. Деряпа Н.Р. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: «Медицина», 1985. – 208 с.
6. Диатроптов М.Е. Инфраниантные колебания уровня тестостерона в сыворотке крови лабораторных крыс-самцов// Бюл. эксп. биол. и мед. – 2011. – №5. – с. 577-580.
7. Диатроптов М.Е. Влияние режима освещения на ультрадианный ритм уровня тестостерона в сыворотке крови кроликов-самцов// Геофизические процессы и биосфера. – 2013. – №2. – с. 255-256.
8. Заславская Р.М. Суточные ритмы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: «Медицина», 1979. – 168 с.
9. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: «Медицина», 1989. – 400 с.
10. Комаров Ф.И., Захаров Л.В., Лисовский В.А. Суточный ритм физиологических функций. Л.: «Медицина», 1966. – 200 с.

11. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: «Триада-Х», 2000. – 488 с.
12. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб, 1995. – 311 с.
13. Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г. Хронобиология и хрономедицина. М.: МИА, 2012. – 480 с.
14. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: «МИА», 2003. – 466 с.
15. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М.: Наука, 1991. – 456 с.
16. Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей. М.: Монография, 2013. – 442 с.
17. Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 376 с.
18. Широков Е.А. Инсульт, инфаркт, внезапная смерть. М.: «Кворум», 2010. – 240 с.
19. Шноль С.Э. Биологические часы. – М.: Мир, 1964. – 696 с.

**Рецензенты:**

Диатроптов М.Е., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления с группой функциональной морфологии стресса ФГБНУ «НИИ морфологии человека» ФАНО, г. Москва.