

*Человек и четыре стихии.
Гравюра из английского астрологического трактата XVIII в.*

УДК 57.034:616-092.11:612.17



Ю.К. Костоглодов



А.А. Михайлис

**Костоглодов Ю.К.*,
Михайлис А.А.****

Хронопрофилактика стресс-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии: недостающее звено

*Костоглодов Юрий Константинович, инженер лаборатории проектирования и эксплуатации информационных систем Российского научного Центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (РНЦХ), Москва
E-mail: yurikostoglodov@mail.ru

**Михайлис Александр Александрович, заведующий межрайонным отделением скорой и неотложной медицинской помощи ГБУЗ Пензенской области «Нижнеломовская межрайонная больница», г. Нижний Ломов, Россия
E-mail: patof@mail.ru

В статье на примерах хроноанализа эпизодов медицинской статистики рассматривается целесообразность внедрения в лечебный процесс хрономедицинских технологий, способных, по мнению авторов, изменить статистику внезапных острых состояний в здоровье человека, в том числе и внезапных коронарных смертей.

Ключевые слова: стресс, стресс-ассоциированная сердечно-сосудистая патология, острая коронарная недостаточность, внезапная смерть, инфаркт миокарда, инсульт, гемодинамические кризы, хронопрофилактика, биологический календарь, мобильный кардиограф.

1. Введение в проблему

Проблема адаптации живых организмов к непрерывно изменяющимся условиям окружающей их среды, занимает одно из видных мест в числе тех, над которыми работают специалисты медико-биологического профиля¹. Адаптационный процесс универсален – он охватывает все стороны жизнедеятельности живых существ без исключения,

¹ Агаджанян Н.А., Чеснокова С.А. Адаптивные реакции организма. М.: Мир, 1984.

как в норме, так и в патологии¹. Ключевым звеном в теории адаптации, связывающим норму и патологию, выступает концепция стресса, создание которой принято связывать с именем Г. Селье². Так или иначе, со стрессом как типовым патологическим процессом на организменном, системном, органном, тканевом, клеточном, молекулярном и субмолекулярном уровнях связана практически любая клиническая патология³.

По современным представлениям, стресс – это типовой патологический процесс, в основе которого лежит сложившаяся в ходе эволюции неспецифическая стандартная генерализованная приспособительная реакция организма на воздействие сверхсильного раздражителя или его угрозу, представляющая собой результат интегрального взаимодействия комплекса реципрокных факторов и механизмов, образующих стресс-реализующую и стресс-лимитирующую системы⁴.

У человека как существа социального ведущую роль в этиопатогенезе сердечнососудистой патологии (ССП) играет психоэмоциональный стресс. При этом он фактически утрачивает свою биологически преддетерминированную приспособительную роль, начиная приобретать сугубо патогенное значение по мере развития той или иной болезни⁵. Болезни, входящие в группу стресс-ассоциированной патологии кровообращения, названы «болезнями цивилизации» за их особую распространенность и связь с уровнем развития общественных связей и промышленного производства⁶.

Внезапные острые состояния (ОС), связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, являются одной из основных нерешенных проблем медицины. По данным Американской сердечной ассоциации (American Heart Association)⁷, среди всех причин смерти внезапная кардиальная смерть составляет около 10%. В то же время внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет 15–20% всех ненасильственных случаев смерти среди жителей промышленно развитых стран. На долю ИБС приходится около 80% всех внезапных смертей⁸.

Несмотря на прогресс науки и техники, в развитых и развивающихся странах актуальнейшей медико-социальной проблемой остается ИБС, поскольку она сопровождается не только выраженным нарушением трудоспособности, но главное – высокой вероятностью летального исхода⁹.

Из всех причин смерти от ССП 53% приходится на ИБС¹⁰. Общая смертность от острой коронарной недостаточности (ОКН) в течение 1-го месяца достигает 50%, причем половина летальных исходов наступает в течение 2-х часов от начала острого процесса, при этом главным механизмом смерти при ОКН является фатальная аритмия¹¹. Вопреки реализуемым комплексам весьма дорогостоящих социальных и медицинских программ под эгидой различных организаций, фондов и правительства, в нашей стране за последние 30 лет ситуация с ранней (особенно – в первые часы) коронарной смертностью почти не изменилась¹². И даже внедряемая повсеместно тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме решает только часть проблемы¹³.

Несмотря на то, что механизмы возникновения острых гемодинамических состояний (ОГС), вызванных стресс-ассоциированной патологией кровообращения, изучены достаточно полно, фактор внезапности до сих пор остается как для больных с ССП, так и для врачей *Terra Incognita*.

Очевидно, что разрешение проблемы понимания механизма внезапности в развитии гемодинамических кризов и разработка способов их профилактики лежит в плоскости фундаментальных хронобиологических и хрономедицинских исследований. Одним из таких исследований, несомненно, является эксперимент, выполненный в 90-х годах XX в: в спектре биений изолированных клеток миокарда были обнаружены статистически достоверные 3.5 и 4.0 суточные гармоник¹⁴. В последующие десятилетия было выполнено множество работ, обнаруживающих 3–4-суточные периодические компоненты в вариациях различных физиологических показателей, как у человека, так и у животных¹⁵ (рис.1).

¹ Верещагин В.Ю. Философские проблемы теории адаптации человека. Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 1988. Власов В.В. Реакция организма на внешние воздействия. Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1994.

² См., напр.: Selye H. "Stress and the General Adaptation Syndrome." *British Medical Journal* 1.4667 (1950): 1383–1392; Idem. "The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation." *American Journal Of Medicine* 10.5 (1951): 549–555; Idem. "The Evolution of the Stress Concept: Stress and Cardiovascular Disease." *American Journal of Cardiology* 26.3 (1970): 289–299; Selye H., ed. *Selye's Guide to Stress Research*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1980; и мн. др.

Ганс Селье (нем. Hans Hugo Bruno Selye, венг. Selye János, 1907–1982) – канадский патолог и эндокринолог австро-венгерского происхождения, автор понятия болезни адаптации и концепции стресса. Рассматривал стресс как реакцию, помогающую организму выжить.

³ Виноградов В.В. Стресс и патология. Минск: Белорусская наука, 2007; Павлов А.Д. Стресс и болезни адаптации. М.: Практическая медицина, 2012; Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2007.

⁴ Михайлис А.А. Эустресс, дистресс и суперстресс как варианты течения стресса: экспериментальные подходы, клинические параллели, патофизиологические основы // Здоровье и образование в XXI веке. 2008. Т. 10. № 4. С. 590–591.

⁵ Китаев-Смык Л.А. Психологическая антропология стресса. М.: Академический Проект, 2009.

⁶ Игумнов С.А., Жебентяев В.А. Стресс и стресс-зависимые заболевания. СПб.: Речь, 2011.

⁷ "American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). International Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care – A Consensus on Science." *Resuscitation* 46 (2000): 103–252.

⁸ Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Кузнецов Ю.В., Новичков С.А., Шаваров А.А. Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии. 2004. № 36. С. 65.

⁹ Горбачев В.В. Ишемическая болезнь сердца. Минск: Вышэйшая школа, 2008; Ключев В.М. Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г., Михеев А.А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина, 2004; Козлов К.Л. Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ, 2002; Самойленко В.В. Ишемическая болезнь сердца. М.: Миклош, 2005.; Шулуток Б.И. Макаренко С.В. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ, 2005.

¹⁰ Шхвацабая И.К. Ишемическая болезнь сердца // Руководство по кардиологии. Т. 3. М.: Медицина, 1982. С. 5–53.

¹¹ Яковлев В.М. Аритмическая смерть при острой коронарной недостаточности. Омск: Изд-во Омского мединститута, 1992.

¹² Шилов А.М. Инфаркт миокарда. М.: Миклош, 2008.

¹³ Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

¹⁴ Halberg F., Breus T.K., Cornelissen G., Bingham C., Hillman D.C., Rigaturo J., Delmore P., Bakken E. *International Womb-to-Tomb Chronome Initiative Group: Chronobiology in Space. Keynote, 37th Ann. Mtg. Japan Soc. for Aerospace and Environmental Medicine, Nagoya, Japan, Nov. 8–9, 1991*. University of Minnesota, Medtronic Chronobiology Seminar Series. Dec. 1991, no. 1.

¹⁵ См., напр.: Диатроптов М.Е., Нечай В.В., Диатроптова М.А. Инфраничная модуляция суточных ритмов пролиферативной активности эпителия пищевода и роговицы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 4. С. 495–498.

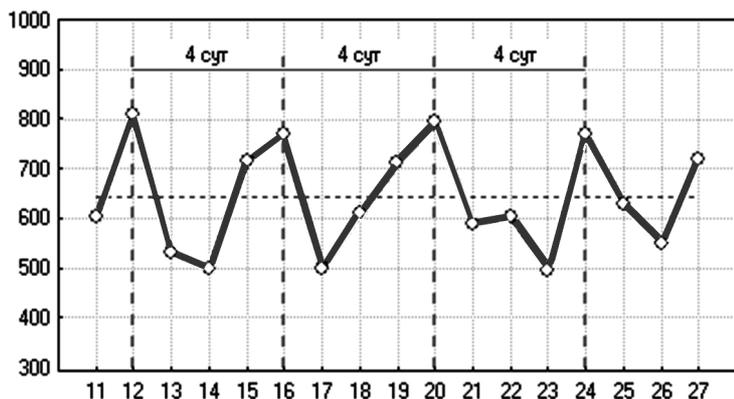


Рис. 1. Динамика уровня кортикоостерона в сыворотке крыс у крыс-самцов Вистар. Ежесуточные заборы крови у 6 крыс в интервале времени с 8:00 до 8:30, N = 102. По оси ординат – уровень кортикоостероидов (нмоль/л), по оси абсцисс – даты месяца: сентябрь 2011 г.

2. Метод и материалы исследования

К этому же ряду исследований можно отнести и исследования по обнаружению инфраничных периодических компонент в статистике ОС, выполняемые с применением технологии моделирования индивидуального (биологического) календаря (БК)¹. В табл. 1 показаны результаты хроноанализа статистики инфарктов миокарда, выполненного по технологии БК, и летальных исходов в кардиологических отделениях РНЦХ за 2001–2009 гг. Оба ряда также наглядно демонстрируют наличие 4-х суточных периодических компонент в датах отражаемых событий.

На рис. 2 результат хроноанализа дат проявления ОГС у пациентов отделений РНЦХ с кардиологическим профилем, а также у сотрудников Центра (в основном из руководящего состава, врачей и научных сотрудников).

Таблица 1

Результаты хроноанализа статистики инфарктов миокарда, выполненного по технологии БК, и летальных исходов в кардиологических отделениях РНЦХ за 2001–2009 гг.

| Фазовый индекс ² | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | Всего |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| Инфаркты миокарда | 804 | 719 | 740 | 691 | 883 | 733 | 701 | 720 | 786 | 700 | 693 | 746 | 8523 |
| Летальные исходы | 2 | 5 | 3 | 4 | 13 | 4 | 6 | 7 | 13 | 6 | 9 | 9 | 63 |

Схожую картину обнаруживаем и в структуре фазовых частот острых инфарктов миокарда (ОИМ) на фоне цереброваскулярной болезни по данным вызовов СМП Нижнеломовской межрайонной больницы в 2014 г. (рис. 3).

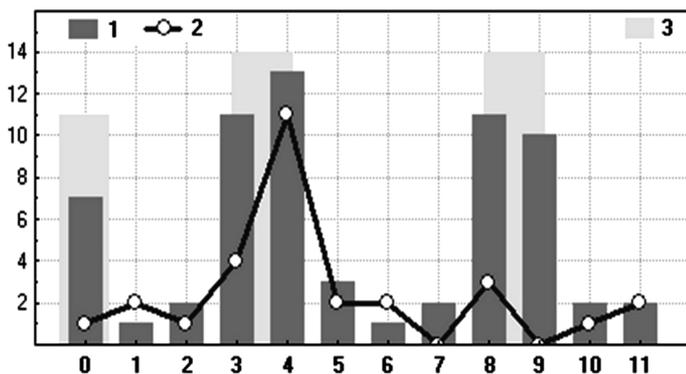


Рис. 2. Фазовый портрет острых состояний: 1 – у пациентов кардиологических отделений РНЦХ в 2011–2012 гг., N = 64; 2 – у сотрудников Центра в период с 1992 по 2015 гг., N = 29; 3 – зоны риска развития ОГС. По оси ординат – количество ОГС, по оси абсцисс – фазовый индекс (ФИ) даты ОГС – степень удаленности даты медико-биологического события относительно нулевой фазы пробного цикла (в сутках; в данной модели БК Tпр. = 23 сут.).

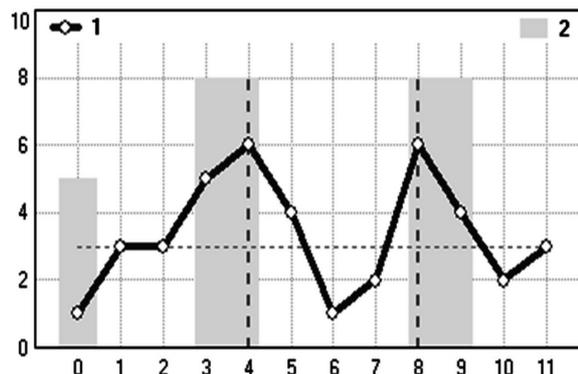


Рис. 3. 1 – ОИМ, мужчины, N = 41; 2 – зоны хронориска. По оси ординат – количество ОИМ, по оси абсцисс – ФИ даты ОИМ (в сутках)

Своеобразие механизмов временной организации живых систем, как и информативных возможностей хроноанализа по технологии БК, подчеркивают эпизоды и другой статистики Нижнеломовской службы «03» – инсульты у людей с различной группой крови в первом полугодии³ 2014 г. (рис. 4, 5).

¹ Костоглодов Ю.К. Хрономеханика. Уровень хронотропной угрозы в лечебном процессе хирургического центра // Вестник Российского Университета дружбы народов. Медицина. 2012. № 7. С. 134; Он же. Хрономеханика – неизвестные аспекты развития острых психосоматических состояний по данным медицинской и криминальной статистики // Пространство и Время. 2014. № 4(18). С. 243–248.

² Фазовый индекс – характеристика моделируемого периодического процесса, определяющая беззнаковую удаленность наблюдаемого события от нулевой фазы моделируемого процесса. Отсутствие информации о реальных особенностях синхронизации биологических программ порождает необходимость устранения этой неопределенности. Одним из ее решения является обсуждаемая модель БК: полупериоды пробного цикла складываются по правилу совмещения равноудаленных (в суточном измерении) фаз полупериодов исследуемого цикла от его нулевой фазы. Замена реальных ритмических процессов их модельными представлениями потребовала замены классического термина «фаза» его условным аналогом – «фазовый индекс» (Костоглодов Ю.К. «Странные» события 1988 года // Пространство и Время. 2015. № 1–2(19–20). С. 383. Сноска 2).

³ Весьма важным представляется следующее. В 1-й половине второго полугодия 2014 г. в структуре фазовых частот

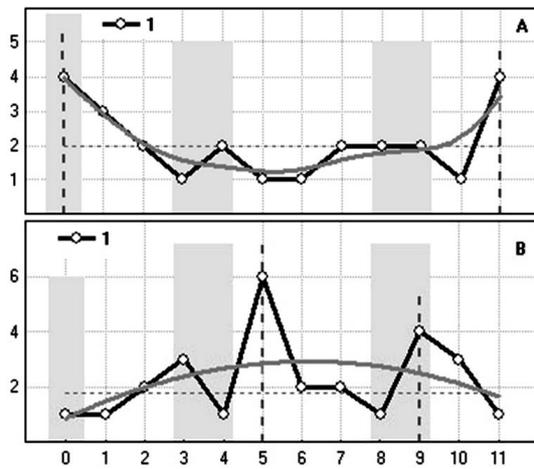


Рис. 4. Инсульты у больных с положительным резус-фактором: 1 – фазовый портрет инсультов, А – 1-я группа крови 0(I) Rh(+), N = 23 и В – 2-я группа А(II) Rh(+), N = 27; по оси ординат – количество инсультов, по оси абсцисс – ФИ даты инсульта (в сутках).

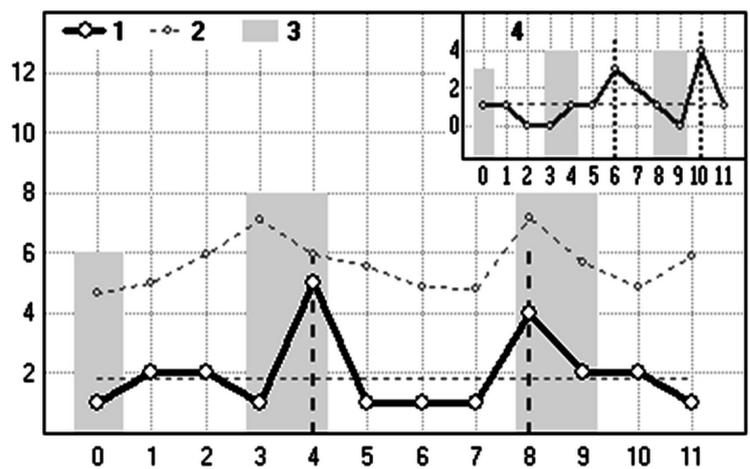


Рис. 5. Инсульты у больных с отрицательным резус-фактором: 1 – Rh(-), N = 23, 1-е полугодие 2014 г.; 2 – проекция динамики плотности протонов в солнечном ветре на дату инсульта; 3 – то же; 4 – инсульты в 1-й половине 2-го полугодия 2014 г., N = 15; по осям ординат и абсцисс – то же.

Как видно из представленных эпизодов медицинской статистики, скрытые в линейной хронологической последовательности периодические компоненты динамики медико-биологических событий в циклическом пространстве математической модели БК с пробным 23-суточным циклом и совмещенными полупериодами, становятся доступны наблюдению. При этом обнажается важная физиологическая и патофизиологическая закономерность – вероятность разгона функциональных звеньев организма до экстремальных уровней функционирования значительно возрастает в определенных временных зонах БК, которые следует рассматривать как зоны риска развития ОГС. В модели БК на 23-суточной платформе это области с фазовыми индексами № 0, 3–4 и 8–9.

Другие примеры обнаруживаемых в медицинской статистике периодических компонент в функционировании систем организма с помощью БК представляют фазовые портреты на рис. 6–9.

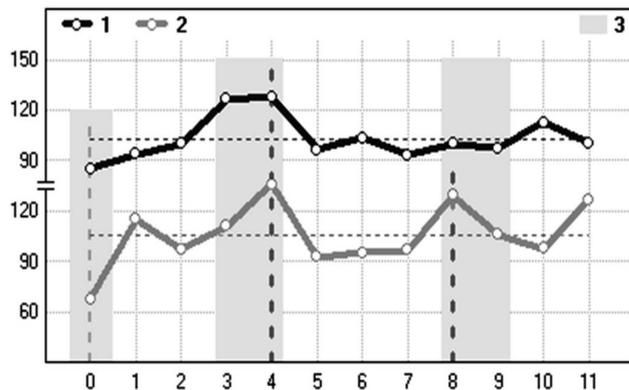


Рис. 6. Дуплексное сканирование брахиоцефальных ветвей дуги аорты. Фазовые особенности гемодинамики внутренней сонной артерии (ВСА) у среднестатистического пациента РНЦХ в 2010-2014гг, возраст мужчин и женщин до 50 лет, $N_{D/S}=83/81$, 1 – систолическая скорость кровотока (V_s) в правой ВСА, 2 – в левой ВСА, 3 – зоны хронориска; По оси ординат – скорость кровотока (см/с), по оси абсцисс – ФИ даты исследования (в сутках).

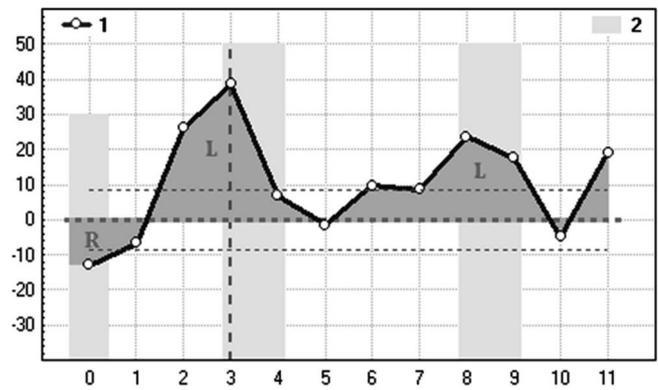


Рис. 7. Транскраниальная доплерография сосудов головного мозга. Фазовые особенности нарушения функциональной симметрии в 2-х недельном мониторинге утренних показателей церебральной гемодинамики в бассейне средней мозговой артерии (СМА) у Д., мужчина 35 лет, N = 14, «R» – $V_{SR} > V_{SL}$, «L» – $V_{SL} > V_{SR}$; По оси ординат разность систолических (V_s) скоростей в правой (R) и левой (L) СМА (см/сек), по оси абсцисс – то же.

Но прогноз ОС по технологии БК дает лишь ориентировочную информацию о вероятности наступления такого события. Врачу, принимающему решение при организации дизайна профилактических мероприятий, нужна точка опоры, более привязанная как к конкретному человеку, так и к текущему состоянию физики внешней среды. Часть этой задачи решают лабораторные и инструментальные исследования функционального состояния систем организма. Однако до-

инсультов у больных с отрицательным резус-фактором хроноанализ выявил двухсуточный дрейф «акрофаз» из областей с ФИ № 4 и 8 в области с ФИ № 6 и 10 (рис 5, 4). Помимо сезонного фактора, способного, с теоретической точки зрения, играть роль диспетчера, оптимизирующего настройку биологических часов (БЧ) к фазам астрономического года, по версии авторов, мог сработать «диспетчер» иного уровня: 8 апреля состоялось Противостояние Марса – событие, обладающее, видимо, биогенным потенциалом, способным переключать формат функционирования БЧ в инфрадианном сегменте временной организации человека (см.: Костоглодов Ю.К. «Странные» события...).

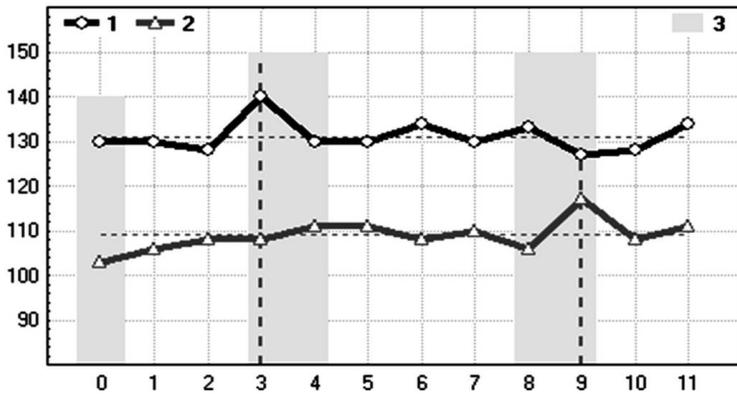


Рис. 8. Двухмесячный мониторинг артериального давления (окно измерений с 09:00 до 11:00) у 1 - К., женщина, 50 лет (N = 64) и 2 - К., женщина, 34 года (N = 62); 3 - зоны хронориска; По оси ординат - систолическое артериальное давление (мм/рт.ст.), по оси абсцисс - ФИ даты измерения (в сутках).

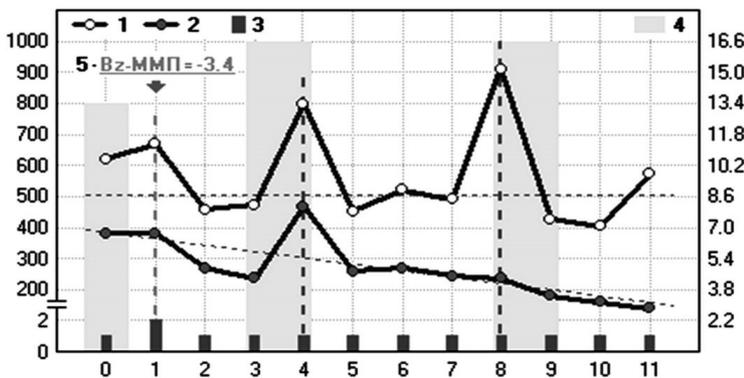


Рис. 9. Двухнедельный мониторинг активности: 1 - кортизола и 2- тестостерона у К., мужчина, 68 лет, N = 13, время забора крови в ~9:30, 3 - кол-во измерений, 4 - зоны хронориска; 5 - среднесуточное значение Vz-компоненты межпланетного магнитного поля на день забора крови (в остальные дни $\leq |1.4| \mu T$); По оси ординат слева - уровень кортизола (нмоль/л), справа - уровень тестостерона (нг/мл), по оси абсцисс - ФИ даты исследования.

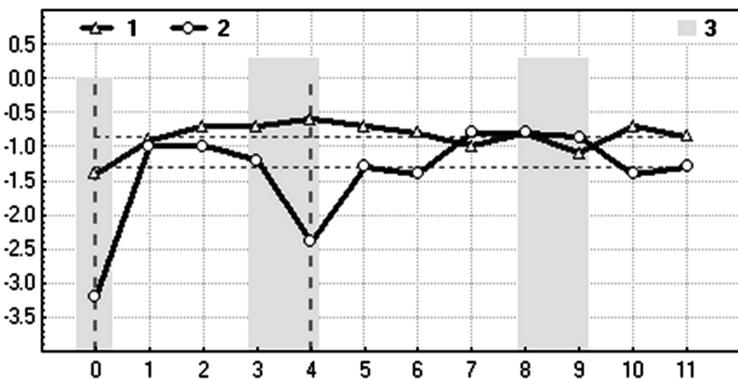


Рис. 10. Двухнедельный мониторинг депрессии ST сегмента у К., мужчина, 68 лет; 1 - утренние измерения (8:00-10:00), 2 - вечерние (20:00-22:00), N_{ЭКГ} = 16 (регистрация ЭКГ выполнялась кардиографическим комплексом «Фазаграф»), 3 - зоны риска. На оси ординат: смещение ST (мм), на оси абсцисс - ФИ даты регистрации ЭКГ.

хрономедицинская практика одноразовых исследований имеет не много шансов обнаружить предикторы надвигающейся угрозы срыва функционального состояния той или иной системы организма в гемодинамический криз. На рисунке 10 пример, наглядно демонстрирующий суть этой проблемы.

ЭКГ, записанные в утренние часы, показывают отсутствие ишемии миокарда по одному из важных диагностических показателей – смещении ST-сегмента. Но на ЭКГ, записанной в тот же день в вечерние часы, этот показатель обнаруживает уже выход за допустимые пределы (норма до 2 мм). Обратим внимание на важную деталь: даже суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, признанное в настоящее время эталонным средством объективного контроля работы сердца, не смогло бы выявить надвигающуюся угрозу ОС, если бы «промакнулось» и в зону его обзора не попали дни с ФИ № 0 и № 4.

Столь же важны оперативные сведения о внутрисуточной динамике показателей сердечной деятельности. Так еще одним направлением в исследовании хронофизиологических и хронопатофизиологических закономерностей в жизнедеятельности организма человека, является изучение внутрисуточной динамики заболеваемости стресс-ассоциированной патологией кровообращения и смертности от нее¹.

Анализ внутрисуточной динамики ИМ (по вызовам СМП) обнаруживает около-8-часовую периодическую компоненту с зонами роста частоты ИМ около 7–10, 16–19 и 00–02 часов (рис. 11). Причем две (наиболее выраженные) из трех зон 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 венозного кровотока.

Подтверждением сложившейся в ходе эволюции тесной зависимости функционального состояния миокарда и коронарного кровообращения от гуморальных сигналов, могут служить работы М.Е. Диатроптова², где обнаружены пики тестостерона около 0, 8 и 16 часов у кроликов и крыс. Пики кортизола и катехоламинов также могут приходиться на эти часы³.

Схожий фазовый портрет обнаруживается во внутрисуточной динамике ишемических инсультов (рис. 12). Это свидетельствует в пользу общности механизмов, контролирую-

щих мозговое и коронарное кровообращение, и их тесной взаимосвязи, как в норме, так и при патологии, особенно стресс-

¹ Михайлис А.А. Внутрисуточная цикличность проявления патологии кровообращения // Вестник РУДН. 2012. № 7. С. 162–163.

² Диатроптов М.Е. Влияние режима освещения на ультрадианный ритм уровня тестостерона в сыворотке крови кроликов-самцов // Геофизические процессы и биосфера. 2013. Т. 12. № 1. С. 62.

³ Комаров Ф.И., Захаров Л.В., Лисовский В.А. Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека. Л.: Медицина, 1966.

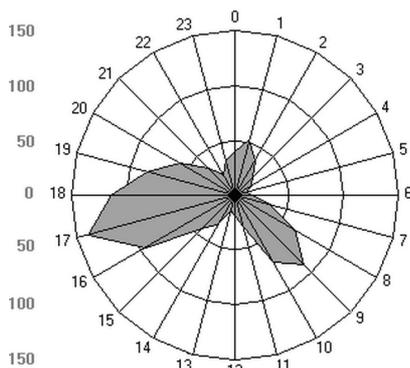


Рис. 11. Внутрисуточная цикличность ИМ – южная зона России, г. Ставрополь, 2009 г., N = 1405; шкала слева – частота ИМ в кольцевых сегментах диаграммы; секторы диаграммы – часы суток.

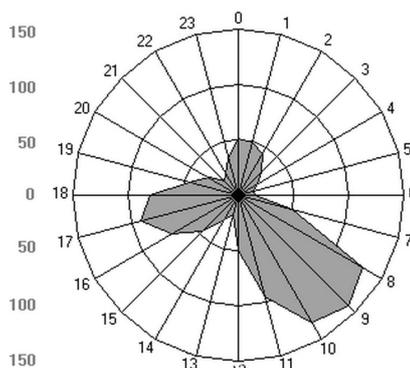


Рис. 12. Внутрисуточная цикличность инсультов – там же, N = 1301; шкала слева – частота инсультов, остальное – то же.

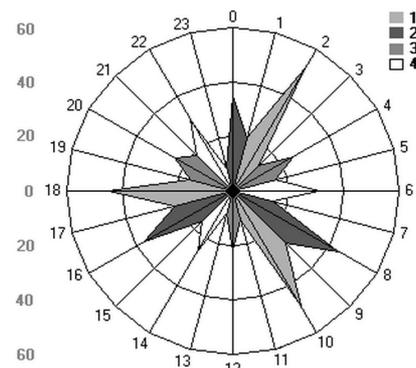


Рис. 13. Роза циркадных хронотипов в статистике внутрисуточной цикличности внезапной сердечной смерти – там же, N = 576; шкала слева – частота ВСС, остальное – то же.

ассоциированной, поскольку при стрессе имеет место феномен централизации кровообращения, т.е. усиление мозгового и коронарного кровотока на фоне генерализованной регионарной гипоперфузии.

Внутрисуточная динамика ВСС (рис. 13) выглядит более сложной, нежели динамика ИМ и ишемических инсультов, хотя почасовая «ритмическая» структура сохраняется.

Пики ее приходятся на 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 часа. Однако наиболее массивные частотные векторы те же: 0–2, 8–10 и 16–18 часов. Между ними еще одна группа¹ менее выраженных векторов: 4–6, 12–14 и 20–22 часов. Следовательно, этиопатогенетические факторы ВСС могут быть еще более разнообразными. В то же время принципиальное совпадение суточного профиля ИМ и ВСС указывает и на принципиальное единство их этиопатогенеза.

Любопытно, что в исследованиях, проведенных Л.Я. Глыбиным в 80-х годах XX в. 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 системы². 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, 23–00 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 колебаниям³.

Достаточно очевидно, что развитие острой коронарной недостаточности связано, главным образом, с моментами повышения активности стресс-реализующей системы на фоне угнетения стресс-лимитирующих механизмов⁴, 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 кровотока⁵, усугубляя макро- и микрореологические расстройства.

Вместе с тем, закономерности общебиологического порядка напоминают о возможности объединения одним механизмом множество различных, кажущихся на первый взгляд разрозненными, явлений. Как бы ни казалось, что человек далеко ушел в своем эволюционном развитии от других живых существ, но перед экологическими факторами планетарного масштаба (такими как мощные геонаправленные солнечные вспышки с последующими геомагнитными бурями, раскачивающими энергетику практически всех земных сфер: атмосферы, гидросферы и литосферы; или лунный фактор, по-своему деформирующий пространственно-временную структуру в окрестностях Земли) живые организмы со сниженными компенсаторными ресурсами, с разбалансированными системами согласования уровней функционирования с варьирующими биоэффективными параметрами среды обитания, оказываются незащищенными⁶. Эти и другие неперечисленные здесь, но известные, средовые факторы могут оказывать значительное влияние на развитие общего стресса⁷.

В то же время далеко не у всех людей во время выраженных отклонений даже наиболее агрессивных параметров среды развиваются угрожающие состояния (критические, экстремальные, терминальные). Для многих они проходят

¹ Обращает на себя внимание характерная деталь: строгое 2-часовое чередование частотных максимумов и минимумов в фазовом портрете ВСС в 24-часовом суточном пространстве с 8-часовыми интервалами времени проявления максимальной частоты ВСС (1,2). 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 циркадными хронотипами: «жаворонок», «голубь» и «сова». Если рассматриваемая особенность развития ВСС является проявлением физической реальности, то потребуются дополнительные усилия для идентификации признаков 4-го циркадного хронотипа – «колибри».

² Глыбин Л.Я. Внутрисуточная цикличность проявления некоторых патологических процессов. Автореф. дисс. ... д. мед. наук. Иркутск, 1993.

³ Деряпа Н.Р. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985.

⁴ Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М.: Наука, 1991.

⁵ Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 2003.

⁶ Губарева Л.И. Экологический стресс. СПб.: Лань, 2001.

⁷ Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей. М.: Капитал Принт, 2013.

незаметно и бесследно. У других цепочка порождаемых такими событиями функциональных нарушений уходит в латентную фазу, впоследствии часто разрешающуюся острым состоянием. Все это вполне закономерно формирует представление о решающей роли факторов эндогенного порядка, важнейшим из которых следует считать ритмическую организацию функционального состояния всех физиологических систем организма, пейсмейкер которых является частью программы его развития.

Природа наделила человека тонким индикатором согласованности системных настроек и обеспеченности их необходимыми ресурсами – самочувствием. Но даже такой совершенный механизм контроля в условиях техногенных шумов часто слишком поздно обнаруживает запущенную линию патологического процесса. Для минимизации возможных от этого потерь нужна рутинная помощь в виде дополнительного аналитического инструментария.

3. Контур проблемы

Очевидно, что многодневный мониторинг сердечной деятельности, как и многоразовый в течение суток, немалым в рамках господствующих подходов к диагностике, лечению и профилактике стресс-ассоциированной патологии кровообращения. Как отмечала с соавторами почти 20 лет назад профессор Р.М. Заславская, много сделавшая для продвижения хрономедицинских технологий в реальную жизнь: «Трудности внедрения в клиническую практику хронотерапевтических принципов связаны с отсутствием надежных инструментальных приборов для регистрации биоритмов-мониторов, недостаточностью наших знаний в этой области, трудоемкостью известных биоритмологических исследований и др. В то же время разработка методических приемов по выявлению биоритмов, а также их характеристик, обнаружению хроночувствительности организма к лекарственным воздействиям, хронотерапии, представляет, прежде всего, большой практический интерес»¹.

В области организации здравоохранения, да и в ментальном отношении врачебного персонала к обсуждаемой проблеме, мало что изменилось с тех пор.

Очевидно, что такое утверждение будет диссонировать с мнением, присутствующим во многих теоретических работах, посвященных проблемам хронобиологии и хрономедицины. Один из тому примеров: «В настоящее время можно говорить не только о теоретических, но и о практических успехах хронобиологии и хрономедицины, особенно в таких сферах, как космонавтика: организация труда, связанного с многократными перемещениями из одного часового пояса в другой: организация сменного труда; диагностика, профилактика и лечение заболеваний»².

Наши же аргументы базируются на системном анализе проблемы: эффективная оптимизация процесса недостижима без избытка информации на входе управляющих структур. Процесс накопления информации в области исследования *временной* организации живых систем имеет значительный крен в сторону изучения циркадной ритмики. К изучению особенностей инфрадианной ритмики, по нашему мнению, в области развития ОС более значимой для охраны здоровья в сегменте популяции людей, находящихся в группе риска, из-за технических и методологических сложностей широкая научная общественность только подступает. А владеет лишь частью целого...



Рис. 14. Образно-логическое представление неопределенности. Анализ лишь одной из 2-х частей «А» или «Б» не позволяет идентифицировать ее принадлежность к одной из 3-х систем – «1», «2» или «3»: «А» может быть частью системы «2» или «3», «Б» может быть частью всех 3-х систем. И только их совмещение дает избыток информации, необходимый для полного описания системы, ими представляемой.

Образно-логическое представление неопределенности, возникающей из такой ситуации на рис. 14.

Так и с циркадными, и инфрадианными уровнями *временной* организации живых систем: попытки внедрения в клиническую практику хрономедицинского инструментария, учитывающего лишь циркадную ритмику, обречены на неудачу из-за плохой воспроизводимости результатов в контексте инфрадианной вариабельности активности систем организма, во многих случаях жестко увязанных с изменчивостью физики среды обитания.

4. Недостающее инструментальное звено

Одним из возможных способов решения проблемы хронопрофилактики гемодинамических кризов, равно как и других острых состояний, могло бы стать создание единой системы постоянного и всеобщего хрономониторинга, которая позволила бы в непрерывном режиме отслеживать основные виды цикличности проявления патологии человека на популяционном уровне, сопоставляя их с динамикой параметров внешней среды, и способствовать разработке и совершенствованию комплексных профилактических мер³.

Многим нашим современникам (в том числе и, увы, большинству медицинских работников) обсуждение подобных планов представляется как минимум задачей завтрашнего дня.

Вместе с тем научно-технический прогресс уже подрос до решения задачи широкого внедрения хрономедицинских разработок на рынок медуслуг. В линейке измерительных приборов вместе с прочно занявшими свою нишу индивидуальными электронными измерителями артериального давления, уровня сахара в крови и холестерина появляются устройства, позволяющие ежедневно и многократно в течение суток контролировать сердечную деятельность в домашних условиях. А глобальная сеть Интернет позволяет данные измерений немедленно доставлять высококвалифицированному врачу для анализа и принятия решения.

Рынок медицинского оборудования представлен уже достаточно обширным количеством разработок устройств индивидуального контроля сердечной деятельности. Но ценовая планка лучших из таких устройств еще достаточно высока, чтобы можно было рассматривать их массовое использование в быту. Поэтому появление доступного

¹ Заславская Р.М., Халберг Ф., Ахметов К.Ж. Хронотерапия артериальной гипертензии, М.: Квартет, 1996,

² Шурлыгина А.В. Основные принципы хронотерапии: Методическое пособие. Новосибирск: НГУ, 2002.

³ Михайлис А.А. О единой системе всеобщего (постоянного) хроноэпидемиологического (хронофеноменологического) мониторинга // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. № 1. С. 33–37.

варианта домашнего кардиографа, столь же надежного и простого как бытовой термометр, может качественно изменить ситуацию с предупреждением развития ОС.

У авторов статьи появилась возможность подвергнуть хроноанализу выходные данные одной из таких разработок. Это проект мобильного устройства CardioQVARK, разработанный совместными усилиями российских ученых и инженеров. Идеология устройства предельно проста: на мобильный телефон надевается чехол со встроенными сенсорами для снятия электрических потенциалов с двух пальцев обеих рук. Через несколько минут (оптимальная длительность записи от 1 до 5 мин) ЭКГ и ее показатели на дисплее телефона, а также в БД на сервере¹ (рис. 15).

Несмотря на то, что программное обеспечение устройства на момент подготовки статьи находилось в стадии доработок, уже можно рассмотреть характерные эпизоды результата мониторинга показателей variability ритма сердца (ВРС) у двух женщин (30 лет и 32 года) и мужчины (59 лет), полученные с помощью комплекса CardioQVARK (рис. 16–18).



Рис. 15. Мобильный кардиограф CardioQVARK: 1 – мобильный телефон, 2 – сенсорное устройство в виде чехла, сочленяемого с телефоном

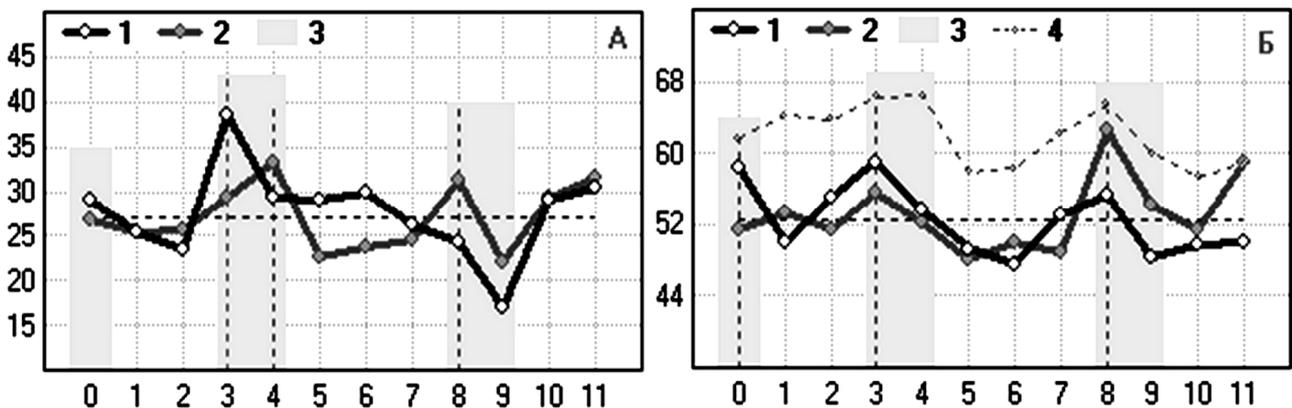


Рис. 16. Стандартное отклонение (SDNN)²: у Р., женщина, 32 года; 1 – утренняя запись, N = 38, 2 – вечерняя, N = 72, 3 – зоны риска (16А) и у Е., мужчина, 59 лет, 1-3 – то же, N = 227 (16Б), 4 – плотность потока протонов в солнечном ветре на момент записи ЭКГ. Ось ординат – ед. SDNN, ось абсцисс – ФИ даты записи ЭКГ.

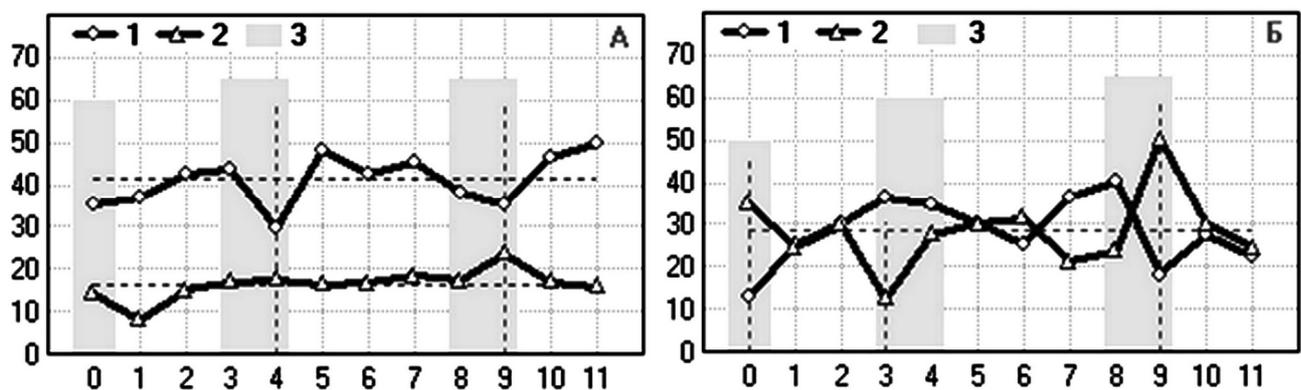


Рис. 17. Мощность LF и HF³: у С., женщина, 30 лет, 1 – LF, 2 – HF, N = 37 (17А) и у Р., женщина, 32 года, 1-3 – то же, N = 38 (17Б). Ось ординат – мощность LF и HF (%), ось абсцисс – ФИ даты записи ЭКГ.

¹ Кардиомонитор CardioQVARK: кардиограмма с помощью телефона. Официальный сайт разработчиков мобильного кардиомонитора [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.cardioqvark.ru

² SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов. NN-интервал – длительность кардиоцикла.

³ HF – мощность спектра высокочастотной компоненты ВРС в % от суммарной мощности колебаний – относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции; LF – мощность спектра низкочастотной компоненты ВРС в % от суммарной мощности колебаний – относительный уровень активности вазомоторного центра.

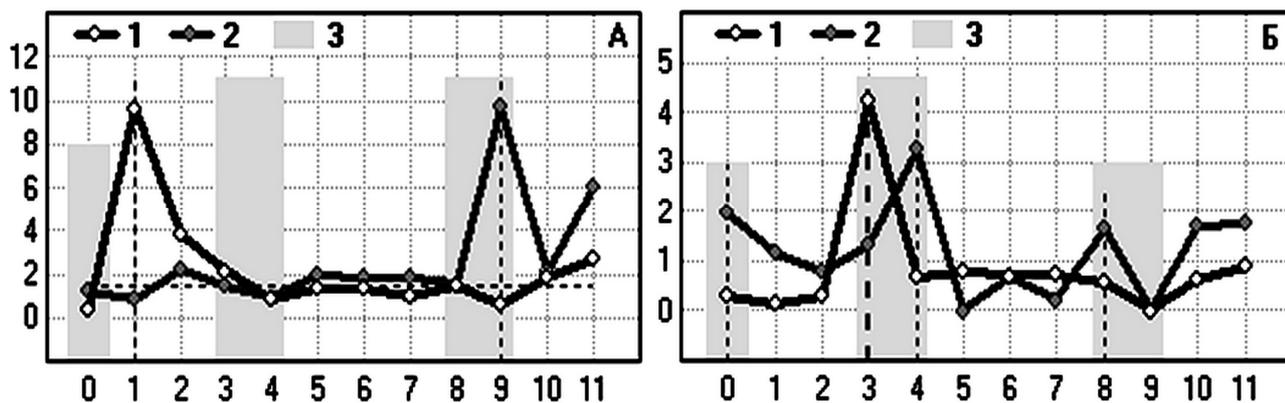


Рис. 18. А: Индекс централизации (IC¹) у С., женщина, 30 лет, 1 – утро, 2 – вечер, N = 37; Б: Количество аритмий (NArR²) у Р., женщина, 32 года, 1, 2 – то же, N = 38.

Выводы

1. Проблема разработки действенных методов профилактики гемодинамических кризов на фоне стресс-ассоциированной патологии кровообращения (равно как во всех иных случаях подобных нарушений), не может иметь окончательного решения без применения хронобиологического подхода.
2. Хронопрофилактика стресс-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии должна иметь многоуровневую и многокомпонентную постоянно функционирующую структуру, начиная от единой системы популяционного хрономониторинга и заканчивая сетью индивидуальных систем хроноконтроля.
3. Применение технологии БК в качестве аналитического инструментария динамики медико-биологической информации, делает возможным обнаружение хронопредикторов – наиболее вероятных *временных* зон развития гемодинамических кризов у конкретного человека.
4. Появление на рынке медуслуг доступного в ценовом отношении и надежного в эксплуатации инструментария, подобного испытанного авторами CardioQVARK, делает возможной реализацию проектов интерактивной системы мобильной записи и первичного контроля функционального состояния сердца.

Заключение

Хронобиология и хрономедицина накопили к настоящему моменту мощный научный потенциал. Однако на рынке медицинских услуг этот потенциал остается практически невостребованным. Причина очевидна: отсутствие признанных научной общественностью методических разработок, и отсутствие надёжного и доступного инструментария для внутрисуточного и многодневного мониторинга функциональной активности систем организма, в первую очередь, сердечнососудистой.

Ситуацию могут заметно изменить выдвигаемые временем и рожденные техническим прогрессом новые звенья в цепи медицинских услуг – это и модель индивидуального (биологического) календаря, и устройство индивидуального контроля показателей сердечной деятельности, и глобальная сеть хранения и передачи информации – Интернет.

Предварительные расчеты показывают: 10-процентная планка статистики внезапной кардиальной смерти, отмечаемой American Heart Association может быть снижена до 3%, если в идеологическую концепцию охраны здоровья населения и в структуру механизмов оказания практической медицинской помощи будет включен представленный данной статьей инструментарий нового поколения.

Обнаруживаемые в циклическом пространстве БК периодические закономерности в развитии ОС позволяют разработать технологию хронопрофилактики острых состояний, организованной по принципу превентивно регулируемой интенсивности лечебных процедур при появлении специфичных хронопредикторов.

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 и службы скорой и неотложной медицинской помощи, и амбулаторно-поликлинической службы с учетом фактора времени и его роли в манифестации острой и хронической ССП.

Не секрет, что от диспетчера службы «03» зависит очень многое: будет ли вызов принят или отклонен; передан участковому врачу или на «неотложку» в поликлинику; поедет ли на него первая свободная бригада (может быть, даже специализированная); или вызов будет переведен из красного в желтый либо зеленый потоки, и тогда пациенту придется ждать. Ждать даже тогда, когда часы «взрывного устройства», вмонтированного в природу латентно развивающегося патологического процесса, уже запущены.

Оперативная информация об опасных отклонениях показателей ВРС, поступающая по каналу связи «**пациент – мобильный кардиограф – www-сервер – рабочее место специалиста** (семейного или участкового врача, диспетчера или старшего врача СМП)», позволит принять а) в часы высокого внутрисуточного хронориска, б) в дни высокого хронориска по индивидуальному календарю пациента, в) – в критический по экологическим параметрам день (физика внешней среды, в т.ч. физика ближнего космоса) оптимальное с хрономедицинской точки зрения решение, ценой которого во многих случаях окажется человеческая жизнь, вырванная из «когтей» преждевременной коронарной или церебральной смерти.

¹ IC – степень централизации управления ритмом сердца.

² NArR – абсолютное число аритмичных сокращений за весь период записи ЭКГ.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность врачам функционально-диагностического отдела РНЦХ к.м.н. **Е.Ф. Дутиковой** и **Е.Ю. Лебедевой**, выполнившим серию УЗ-исследований, вошедших в данную статью. Особую благодарность авторы выражают д.б.н. **М.Е. Диатроптову** (НИИ морфологии человека), не только выполнившего лабораторную обработку всей серии гормональных тестов, но и нашедшему время для двухнедельного участия в УЗ-исследовании церебральной гемодинамики в качестве испытуемого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Чеснокова С.А. Адаптивные реакции организма. М.: Мир, 1984. 52 с.
2. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Кузнецов Ю.В., Новичков С.А., Шаваров А.А. Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии. 2004. № 36. С. 65–70.
3. Верещагин В.Ю. Философские проблемы теории адаптации человека. Владивосток: Издательство Дальневосточного университета, 1988. 164 с.
4. Виноградов В.В. Стресс и патология. Минск: Белорусская наука, 2007. 351 с.
5. Власов В.В. Реакция организма на внешние воздействия. Иркутск, изд-во Иркутского университета, 1994. 344 с.
6. Глыбин Л.Я. Внутрисуточная цикличность проявления некоторых патологических процессов. Автореф. дисс. ... д. мед. наук. Иркутск, 1993. 20 с.
7. Горбачев В.В. Ишемическая болезнь сердца. Минск: Вышэйшая школа, 2008. 480 с.
8. Губарева Л.И. Экологический стресс. СПб.: Лань, 2001. 448 с.
9. Деряпа Н.Р. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985. 208 с.
10. Диатроптов М.Е. Влияние режима освещения на ультрадианный ритм уровня тестостерона в сыворотке крови кроликов-самцов // Геофизические процессы и биосфера. 2013. Т. 12. № 1. С. 62–69.
11. Диатроптов М.Е., Нечай В.В., Диатроптова М.А. Инфраничная модуляция суточных ритмов пролиферативной активности эпителия пищевода и роговицы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 4. С. 495–498.
12. Заславская Р.М., Ф. Халберг, Ахметов К.Ж. Хронотерапия артериальной гипертензии, М.: Квартет, 1996. 256 с.
13. Игумнов С.А. Жебеняев В.А. Стресс и стресс-зависимые заболевания. СПб.: Речь, 2011. 345 с.
14. Кардиомонитор CardioQVARK: кардиограмма с помощью телефона. Официальный сайт разработчиков мобильного кардиомонитора [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.cardioqvark.ru.
15. Клюжев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г., Михеев А.А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина, 2004. 368 с.
16. Козлов К.Л., Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ, 2002. 351 с.
17. Комаров Ф.И., Захаров Л.В., Лисовский В.А. Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека. Л.: Медицина, 1966. 200 с.
18. Костоглодов Ю.К. Хрономеханика. Уровень хронотропной угрозы в лечебном процессе хирургического центра // Вестник Российского Университета дружбы народов. Медицина. 2012. № 7. С. 134.
19. Костоглодов Ю.К. Хрономеханика – неизвестные аспекты развития острых психосоматических состояний по данным медицинской и криминальной статистики // Пространство и Время. 2014. Т.4(18). С. 243–248.
20. Костоглодов Ю.К. «Странные» события 1988 года // Пространство и Время. 2015. № 1–2(19–20). С. 383–388.
21. Китаев-Смык Л.А. Психологическая антропология стресса. М.: Академический Проект, 2009. 943 с.
22. Медведев В.И. Адаптация человека. СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003. 584 с.
23. Михайлис А.А. Внутрисуточная цикличность проявления патологии кровообращения // Вестник РУДН. 2012. № 7. С. 162–163.
24. Михайлис А.А. О единой системе всеобщего (постоянного) хроноэпидемиологического (хронофеноменологического) мониторинга // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. № 1. С. 33–37.
25. Михайлис А.А. Эустресс, дистресс и суперстресс как варианты течения стресса: экспериментальные подходы, клинические параллели, патофизиологические основы // Здоровье и образование в XXI веке. 2008. Т. 10. № 4. С. 590–591.
26. Павлов А.Д. Стресс и болезни адаптации. М.: Практическая медицина, 2012. 297 с.
27. Самойленко В.В. Ишемическая болезнь сердца. М.: Миклош, 2005. 152 с.
28. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 2003. 460 с.
29. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2007. 784 с.
30. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М.: Наука, 1991. 319 с.
31. Чибисов С.М. Катинас Г.С., Рагульская М.В. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей. М.: Капитал-Пресс, 2013. 442 с.
32. Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 376 с.
33. Шилов А.М. Инфаркт миокарда. М.: Миклош, 2008. 164 с.
34. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ, 2005. 160 с.
35. Шурлыгина А.В. Основные принципы хронотерапии: Методическое пособие. Новосибирск: НГУ. 2002. 46 с.
36. Шхвацабая И.К. Ишемическая болезнь сердца // Руководство по кардиологии. Т. 3. М.: Медицина, 1982. С. 5–53.
37. Яковлев В.М. Аритмическая смерть при острой коронарной недостаточности. Омск: Изд-во Омского мединст-та, 1992. 285 с.
38. "American Heart Association in collaboration with the International Liason Committee on Resuscitation (ILCOR). International Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care - A Consensus on Science." *Resuscitation* 46 (2000): 103–252.
39. Halberg F., Breus T.K., Cornelissen G., Bingham C., Hillman D.C., Rigaturo J., Delmore P., Bakken E. *International Womb-to-Tomb Chronome Initiative Group: Chronobiology in Space. Keynote, 37th Ann. Mtg. Japan Soc. for Aerospace and Environmental Medicine, Nagoya, Japan, Nov. 8–9, 1991.* University of Minnesota, Medtronic Chronobiology Seminar Series. Dec. 1991, no. 1. 21 p.
40. Selye H. "Stress and the General Adaptation Syndrome." *British Medical Journal* 1.4667 (1950): 1383–1392.
41. Selye H. "The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation." *Am. J. Med.* 10.5 (1951): 549–555.
42. Selye H. "The Evolution of the Stress Concept: Stress and Cardiovascular Disease." *Am. J. Card.* 26.3 (1970): 289–299.
43. Selye H., ed. *Selye's Guide to Stress Research.* New York: Van Nostrand Reinhold, 1980, volumes 1, 2.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Костоглодов, Ю. К., Михайлис, А. А. Хронопрофилактика стресс-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии: недостающее звено / Ю.К. Костоглодов, А.А. Михайлис // Пространство и Время. — 2015. — № 3(21). — С. 328—337. Стационарный сетевой адрес: 2226-7271prov_st3-21.2015.101.