

На правах рукописи



АЛТАРЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ГОДИЧНЫЕ И НЕДЕЛЬНЫЕ РИТМЫ ОБЩЕЙ И
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ**

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Барнаул - 2009

Диссертационная работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Муниципальном учреждении здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор

**Барбараш
Ольга Леонидовна**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор

**Ефремушкин
Герман Георгиевич**

кандидат медицинских наук

**Старкова
Людмила Андреевна**

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"

Защита состоится «06» мая 2009 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 656099, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Алтайского государственного медицинского университета (656031, г. Барнаул, ул. Папанищев, 126)

Автореферат разослан «04» апреля 2009 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Е.И. Бусевич

2009А
10027

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В структуре смертности населения ведущими являются неинфекционные заболевания, на долю которых приходится 98,4% всех случаев летальных исходов, при этом основной вклад в показатель смертности – 56,4%, вносят болезни системы кровообращения, из них большая часть принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) [Оганов Р.Г., 2005].

Среди множества факторов, влияющих на течение различных заболеваний, можно выделить биоритмологический, связанный с течением циклических процессов в окружающей среде либо в организме человека. Известно, что биологические ритмы характеризуются большой устойчивостью и могут мало зависеть от действия внешних факторов [Комаров Ф.И., 2000]. В соответствии с понятием о существовании временной организации биологических систем, все ритмические процессы в организме согласованы как между собой, так и с ритмами окружающей среды [Комаров Ф.И., 2000].

Не вызывает сомнения факт того, что организм человека подвержен влиянию как эндогенных, так и экзогенных ритмов. В 1968 г. И. Ассенмахер и Д. Битоут высказали предположение о существовании годового эндогенного (индивидуального) цикла. Выдвинута гипотеза о том, что первый индивидуальный годичный цикл (ИГЦ) начинается от даты зачатия и завершается при рождении ребенка. Генетическая программа развития плода, включая критические периоды эмбриогенеза, повторяется в каждом последующем годовом эндогенном цикле на протяжении всей жизни. Доказано, что существует так называемая «зона риска», которая формируется в период, примыкающий ко дню рождения и характеризующийся наибольшей уязвимостью организма и всех его функций [Шапошникова В.И., 2000].

В настоящее время во многих исследованиях показана роль ИГЦ в развитии заболеваний и их обострений. Получены достоверные данные о снижении в определенные периоды ИГЦ количественных показателей здоровья и спортивных достижений у лиц юношеского возраста, увеличении риска периоперационных осложнений при проведении кардиохирургических вмешательств [Лазик И.И., 1997].

Предполагается, что ряд сезонных влияний на показатели здоровья опосредуется климатическими факторами, характерными для тех или иных времен года. К таковым, в частности относятся колебания температуры и относительной влажности воздуха, уровня атмосферного давления [Chen Z.Y., 1995, Woodhouse P.R., 1993, Eng H., 2000]. Обнаружены оптимальные температурные режимы, при которых отмечаются наименьшие показатели заболеваемости и смертности, причем границы «температурного оптимума» переменны и зависят от особенностей климата, характерных для каждого отдельного региона [Hajat S., 2007, Stafoggia M., 2006, Mackenbach P.

Однако до сих пор отсутствуют данные комплексной оценки биоритмологических факторов, влияющих на здоровье населения, с учетом различных вариантов экзо-, эндогенных ритмов, ритмов «социальной» природы.

Цель исследования: оценить влияние хронобиологических и климатических факторов на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности населения крупного промышленного города региона Западной Сибири.

Задачи исследования

1. Проанализировать влияния сезонов календарного года и триместров индивидуального годичного цикла на общую и сердечно-сосудистую смертность.
2. Оценить влияние сезона рождений на продолжительность жизни жителей г. Кемерово.
3. Проанализировать недельные ритмы общей и кардиоваскулярной смертности.
4. Проанализировать роль температуры окружающей среды в формировании сезонных колебаний уровней общей и кардиоваскулярной смертности.
5. Оценить различия в показателях активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови в разные периоды индивидуального и календарного года и возможность профилактики индивидуальноегодичных нарушений гомеостаза регулятором энергетического обмена препаратом «Янтарь Кардио».

Научная новизна

Впервые при анализе структуры четырехлетней смертности жителей крупного промышленного города выявлены различия в показателях смертности в течение календарного и индивидуального года. Доказано, что одним из факторов, влияющих на календарную периодичность уровней смертности, является температурный фактор. Показано, что для жителей Сибирского региона неблагоприятными в отношении кардиоваскулярных событий являются зима, а также I и IV триместры индивидуального годичного цикла. С увеличением возраста снижается зависимость показателей смертности от периода индивидуального года, в то время как увеличивается зависимость от сезона календарного года. Показаны гендерные особенности сезонных и индивидуальноегодичных периодик. Продемонстрировано повышение кардиоваскулярной и некардиоваскулярной смертности в первый и последний дни рабочей недели, а также в период новогодних праздников.

Показано, что одним из механизмов, ответственных за индивидуальноегодичную периодичность клинического статуса пациентов со стенокардией является динамика в течение года активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов.

Практическая значимость

Обоснована возможность использования биоритмологического подхода (с учетом

триместров индивидуального годовичного цикла и сезонов календарного года) для прогнозирования процессов обострения кардиоваскулярной патологии и увеличения количества смертельных исходов ряда заболеваний сердца и сосудов, в том числе ИБС. Оценка влияния календарного года на общую частоту смертельных исходов и сердечно-сосудистую смертность показала, что наименее благоприятным сезоном года является зима: с уменьшением температуры окружающей среды ассоциируется повышение вероятности смертельных исходов.

Выделены зоны риска, соответствующие I и IV триместрам ИГЦ, в которые отмечается повышение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, выявлены более благоприятные периоды течения заболевания – II и III триместры. Для пациентов с ИБС менее благоприятными периодами, с более высокой частотой возникновения приступов стенокардии, являются I и IV триместры и зимний сезон года. Предложенный биоритмологический подход к прогнозированию развития сердечно-сосудистых событий у больных ИБС в дальнейшем может быть использован для формирования научно-обоснованных мероприятий вторичной профилактики ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Помимо календарной периодики показателей общей и сердечно-сосудистой смертности (с увеличением показателей смертности в зимний период года) существует индивидуаль-погодичная – увеличение показателей смертности в период до- и после дня рождения (I и IV триместры индивидуального года). Наименее благоприятно сочетание зимнего периода календарного и IV триместра индивидуального года. Кроме того, существует недельная динамика показателей смертности.

2. Имеют место возрастные и половые различия в вероятности развития смертельных исходов сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от календарного и индивидуального годовичного циклов, а также от дня недели.

3. В IV триместре индивидуального года у больных ИБС минимальна активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов. Лечение регулятором энергетического обмена оптимизирует показатели энергетической емкости лимфоцитов.

Внедрение результатов в практику

Разработанный в результате исследования биоритмо-логический подход к прогнозированию развития сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС используется в практике работы кафедр терапии, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО КемГМА Росздрава. Полученные данные внедрены в практику МУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийских

научных конференциях студентов и молодых ученых «Проблемы биологии и медицины» (Кемерово 2004, 2005, 2006), межрегиональных научно-практических конференциях «Социально-значимые болезни» (Кемерово, 2004), XIX съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Екатеринбург, 2004), Российском национальном конгрессе кардиологов (Томск, 2004), международной конференции «Патофизиология и современная медицина» (Москва, 2004), XII и XIII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2005, 2006), II Съезде кардиологов Сибирского Федерального округа (Томск, 2007), VIII международном конгрессе по адаптационной медицине (Москва, 2006), научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития первичной медико-санитарной помощи населению» (Кемерово, 2007).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения), выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 350 источников, из них 276 зарубежных. Работа иллюстрирована 35 рисунками и содержит 38 таблиц.

Личный вклад

Анализ литературных данных по теме диссертации, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов и написание диссертации проведены лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В работе проводилась оценка данных о смертности, зарегистрированной Кемеровским ЗАГСом, а также результатов одногодичного проспективного наблюдения за 60 пациентами со стабильной стенокардией напряжения.

Проанализированы все 33397 зарегистрированных случаев смерти в г. Кемерово за период с 01.01.1998 по 31.12.2001 по данным Кемеровского ЗАГСа. После исключения информации о людях с неуказанной датой рождения, неустановленной причиной либо датой смерти, а также умерших в возрасте до 18 лет выборка оказалась состоящей из 28761 случая: 15454 мужчин и 13307 женщин. Все умершие были разделены на три возрастные группы: моложе 60 лет, 60-69 лет и 70 лет и старше. Кроме того, проводился учет умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 14090 случаев смерти (49% от общего

количества зарегистрированных случаев), из них 7980 (57%) женщин и 6110 (43%) мужчин. Среди умерших от ССЗ выделялись подгруппы умерших от ИБС – 4570 случаев – и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – 474 случая.

Непосредственная причина смерти при посмертной диагностике ИБС устанавливалась по критериям ВОЗ. Для случаев смерти, в которых производилось вскрытие, диагноз ИБС устанавливался при наличии любых нижеперечисленных условий: свежие очаги некроза в миокарде или скрытая окклюзия коронарной артерии (свежий тромбоз, кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку); стеноз до уровня 50% хотя бы одной коронарной артерии или постинфарктные рубцы не менее 0,5 см в диаметре при отсутствии других причин смерти; смерть, произошедшая после приступа стенокардии или без него, при отсутствии морфологических изменений в миокарде и других причин смерти.

При случаях смерти, в которых вскрытие не производилось, диагноз устанавливался при наличии следующих условий: смерть, произошедшая в больнице от определенного или возможного инфаркта миокарда (ИМ) – при наличии возможного ИМ исключались другие причины смерти; смерть, произошедшая в больнице после приступа стенокардии или без него при условии наличия в прошлом стенокардии, возможного или определенного инфаркта миокарда и других форм ИБС и отсутствия других заболеваний, которые могли привести к смерти; смерть, произошедшая в больнице или вне больницы в течение шести часов после приступа стенокардии или без него, при отсутствии инфаркта миокарда, а также других заболеваний и травм, которые могли бы привести к смерти.

По дате рождения и смерти умерших определялся месяц их рождения и смерти, что в последующем явилось основой для формирования группы по анализу влияния сезонов рождения на смертность: зима включала в себя декабрь-февраль, весна – март-май, лето – июнь-август, осень – сентябрь-ноябрь. На основании данных о дате смерти и дате рождения умершего были определены сезон года и порядковый номер месяца ИГЦ, когда регистрировался смертельный случай. При этом ИГЦ делили на триместры: первый его триместр включал I-III месяцы от дня рождения, второй – IV-VI месяцы и т.д.

Показатели смертности были проанализированы также в зависимости от среднемесячной и среднесуточной температуры окружающей среды, данные о которой были предоставлены Кемеровским центром по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды АМСГ-1 (г. Кемерово).

С целью выявления у больных со стабильной стенокардией изменений уровня энергетического обмена в зависимости от триместров ИГЦ, сезонов года и анализа возможности профилактики годовых обострений ИБС с помощью регуляторов энергетического обмена (препарата «Янтарь Кардио») проведено исследование на базе МУЗ Кемеровский кардиологический диспансер. В рамках простого слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования (разделение на группы

производилось методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел) обследовано 60 пациентов мужского пола 39-73 лет со стабильной стенокардией и сопутствующими факторами риска (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, повышенная масса тела).

Критериями включения пациентов в исследование явились: верифицированный диагноз ИБС у мужчин; стабильная терапия ИБС в течение трех месяцев; наличие письменного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования стали: несоответствие критериям включения; перенесенный ИМ давностью менее 6 мес.; хроническая сердечная недостаточность IIА стадии и выше, функционального класса (ФК) III и выше; гемодинамически значимые нарушения ритма; внесердечные заболевания в стадии обострения; наличие психических расстройств, которые могли бы повлиять на согласие пациента участвовать в исследовании; злоупотребление алкоголем; лекарственная или наркотическая зависимость; наличие непереносимости препаратов, входящих в схему лечения; отказ пациента от выполнения протокола исследования.

Более 80% пациентов (49 человек) имели стенокардию I-II ФК, у остальных была стенокардия III ФК, у 46 человек (76,7%) в анамнезе отмечался ИМ, у 38 (63,3%) – артериальная гипертензия. Сахарный диабет имел место у двух человек. 88% пациентов (53 человека) принимали постоянно бета-адреноблокаторы, 70% (42 человека) – ацетилсалициловую кислоту, 62% (37 человек) – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. О постоянном употреблении статинов сообщили 13 человек (22%). На момент включения в исследование пациенты группы плацебо и «Янтарь Кардио» оказались сопоставимыми по возрасту, давности ИБС, росту, массе тела, тяжести стенокардии, принимаемой терапии.

«Янтарь Кардио» (одна таблетка препарата содержит в своем составе янтарную и яблочную кислоты по 0,05 гр.; номер регистрации МЗ РФ – СЭЗ № 77.99.03.919.Б.000744.05.04 от 25.05.2004 г.) либо плацебо производства ООО «Натурфарма-цветоческая компания» (г. Томск) назначали в качестве дополнения к стандартной базисной терапии. Схема назначения препарата «Янтарь Кардио»: по 1 таблетке 3 раза в сутки (продолжительность курса – 3 месяца). Схема базисной терапии стабильной стенокардии напряжения была традиционна: антиангинальная, антитромбоцитарная, липидснижающая терапия, при необходимости – пролопированные питраты и ингибиторы АПФ. Назначение «Янтаря Кардио»/плацебо совпадало с IV триместром ИГЦ для каждого пациента.

При первичном обследовании проводились сбор анамнестических и эпидемиологических данных, оценка клинического статуса, показателей велоэргометрической пробы (ВЭМ) и энергетического статуса по активности СДГ лимфоцитов периферической крови. При последующих визитах осуществлялась

клиническая оценка состояния пациента, проводилась проба с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ), проба с 6-минутной ходьбой, рассчитывались показатели энергетического обмена, выявлялись побочные эффекты препарата и заполнялась индивидуальная регистрационная карта.

ВЭМ проводили на аппарате «Sicard-440» фирмы Siemens по методике непрерывно и ступенеобразно нарастающих нагрузок до достижения субмаксимальной ЧСС способом, рекомендованным КНЦ РАМН [Николаева Н.Ф., 1988].

Активность СДГ лимфоцитов периферической крови определялась цитохимическим методом, основанным на изучении распределения гранул формазана, который откладывается в лимфоцитах при восстановлении паранит-ротетразолия фиолетового субстратом окисления посредством митохондриальных дегидрогеназ [Нарциссов Р.П., 1999]. Анализировались типичная ферментативная активность клеток (коэффициент Q) и коэффициент вариации (V). Энергетический потенциал клеток по активности СДГ лимфоцитов периферической крови для каждого пациента оценивался четыре раза в год.

На основании календарных данных о дне рождения больного были определены порядковые номера месяцев ИГЦ для каждого пациента. Для изучения роли циркангулярного (годового) ритма определялись месяц и сезон календарного года, связанные с развитием клинического события.

Формирование баз данных проводилось в среде Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation). Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакетов SPSS for Windows 11.0.1 (SPSS Inc.) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Используемые методы статистического анализа: описательная статистика; проверка однородности двух выборок, осуществляемая с использованием критериев Манна-Уитни для несвязанных выборок и Вилкоксона для связанных; анализ таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат; непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; анализ связи двух количественных признаков проводился с использованием регрессионного анализа (процедура подгонки кривых); исследование временных рядов проводилось с использованием процедур детренизации (линейный регрессионный анализ), экспоненциального сглаживания и сезонной декомпозиции. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выявлении закономерностей распределения случаев смерти от всех причин (база данных Кемаровского ЗАГСа) по периодам календарного года выяснилось, что наименее благоприятным сезоном является зима, в течение которой регистрировалось на 10% больше летальных случаев, по сравнению с летом. Имела место зависимость

сезонных колебаний смертности от всех причин от возраста (табл. 1). Так, возрастных группах 60-69 лет и 70 лет и старше были выявлены статистически значимые сезонные различия изучаемого параметра с максимальным количеством зарегистрированных случаев смерти в зимние месяцы и минимальным в летние. В группе умерших в возрасте менее 60 лет статистически значимых колебаний количества летальных случаев в различные сезоны года выявлено не было.

Выяснено, что в группе женщин выявляется общая закономерность, описанная выше: отмечается значимое повышение количества случаев смерти в зимние месяцы во всей группе, а также в группах 60-69 лет и 70 лет и старше ($p < 0,001$ для всех случаев) с минимумом, приходящимся на летние месяцы. В возрастной группе моложе 60 лет статистически значимых различий не получено ($p = 0,09$). У мужчин в группе моложе 69 лет сезонных влияний на показатели общей смертности выявлено не было ($p > 0,05$ для всех групп). Только в возрастной группе 70 лет и старше в зимний сезон возрастало количество смертей ($p < 0,001$), минимум наблюдался в летний.

Таблица 1.

Количество случаев смерти от всех причин в разные сезоны года

Сезоны смерти	Все случаи (n=28761)	<60 лет (n=10130)	60-69 лет (n=6385)	70 лет (n=12246)
Зима	7570	2540	1696	3334
Весна	7233	2513	1626	3094
Лето	6895	2491	1511	2893
Осень	7062	2586	1552	2924
χ^2	34,723	1,983	12,567	40,053
p	<0,001	0,576	0,006	<0,001

Таблица 2.

Количество случаев смерти от всех причин в зависимости от триместра ИГЦ

Триместры ИГЦ	Все случаи (n=28761)	<60 лет (n=10130)	60-69 лет (n=6386)	70 лет (n=12245)
I триместр	7108	2412	1604	3092
II триместр	7105	2539	1524	3042
III триместр	7263	2585	1614	3064
IV триместр	7284	2594	1643	3047
χ^2	3,910	8,332	4,874	0,499
p	0,271	0,040	0,181	0,919

При анализе индивидуального годичной динамики распределения случаев смерти в г. Кемерово установлены статистически значимые различия только в возрастной группе моложе 60 лет с минимальным количеством смертей в I и максимальным в IV триместрах ИГЦ (табл. 2). У женщин, как в общей, так и в отдельных возрастных группах статистически значимых различий в количестве смертей по триместрам ИГЦ выявлено не было. У мужчин статистически значимыми были различия только в группе моложе 60 лет между IV (максимальный уровень) и I триместрами, в то время как в остальных группах количество смертей не зависело от периодов ИГЦ.

При наложении двух годовых ритмов выяснено, что совпадение IV триместра ИГЦ и зимнего сезона наименее благоприятно: зарегистрировано наибольшее количество летальных исходов (1981 случай смерти), что на 16% больше, чем в случае сочетания летнего сезона и II триместра ИГЦ ($p < 0,001$).

При оценке взаимосвязи годичных ритмов и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний выяснилось, что в зимний период регистрировалось на 16% больше летальных случаев, чем в наиболее благоприятный в данном отношении летний сезон. Оценка возрастных особенностей всей выборки показала (табл. 3), что в возрасте моложе 60 лет отсутствует значимая связь показателей смертности от ССЗ и сезонов года, в то время как в группах 60 лет и старше отмечаются зимний пик смертности и летний спад.

Анализ влияния пола умерших на связь сезонов календарного года и распределения смертельных случаев выявил наличие зимнего пика смертности у женщин во всех возрастных группах ($p < 0,005$ для всех групп), в то время как у мужчин аналогичные данные отмечаются только в группе 70 лет и старше ($p < 0,001$).

При оценке влияния различных триместров ИГЦ на изучаемые параметры (табл. 4) было установлено, что как во всей выборке в целом, так и в разных половых группах нет статистически значимой связи количества смертей от ССЗ и триместров ИГЦ. Лишь в отдельных возрастных группах (у мужчин 60-69 лет) выявленные различия достигали уровня статистической значимости.

Таблица 3.

Распределение сердечно-сосудистых смертей в течение календарного года

Сезоны смерти	Все пациенты (n=14090)	<60 лет (n=2261)	60-69 лет (n=3058)	≥ 70 лет (n=8771)
Зима	3842	594	825	2423
Весна	3601	570	798	2233
Лето	3299	546	710	2043
Осень	3348	551	725	2072
χ^2	53,554	2,517	12,182	41,793
p	<0,001	0,472	0,007	<0,001

Таблица 4.

Распределение случаев смерти от ССЗ по триместрам ИГЦ

Триместры ИГЦ	Все пациенты	< 60 лет	60-69 лет	≥ 70 лет
I триместр	3513	508	799	2206
II триместр	3534	578	728	2228
III триместр	3519	593	770	2156
IV триместр	3524	582	761	2181
χ^2	0,067	7,945	3,355	1,326
p	0,995	0,047	0,340	0,723

При совпадении IV триместра ИГЦ и зимнего сезона наблюдалось на 32% больше случаев смерти, чем при сочетании лета и IV триместра ИГЦ ($p < 0,001$).

Анализ различий в распределении количества случаев смерти в зависимости от сезонов календарного года показал статистически значимое превышение показателей смертности от ИБС зимой над остальными временами года (табл. 5), которое не отмечалось только в группе умерших в возрасте менее 60 лет. Наиболее благоприятным временем года оказалось лето. У женщин во всех возрастных группах количество смертельных случаев было больше в зимние месяцы, по сравнению с летне-осенними. В старшей возрастной группе (70 лет и более) данная тенденция сохранялась, однако уровня статистической значимости достигнуто не было (для различий между зимой и летом $p = 0,04$). Среди мужчин различий в сезонном количестве смертей от ИБС не было как в группе в целом, так и в возрастных подгруппах моложе 69 лет. В группе мужчин 70 лет и старше зимой в сравнении с осенью количество смертельных случаев было статистически значимо более высоким ($p = 0,016$).

Анализ влияния ИГЦ на показатели смерти от ИБС (табл. 6) в целом по группе не продемонстрировал статистически значимых различий в распределении количества смертельных случаев по триместрам ИГЦ. Однако включение в модель возраста наступления смерти продемонстрировало, что в группе моложе 60 лет наименее благоприятным оказался IV триместр, а в группе 60-69 лет – I триместр. У лиц старшей

возрастной группы влияния ИГЦ на исследуемый параметр не обнаружено.

Оценка влияния половой принадлежности умерших на распределение летальных случаев при ИБС по триместрам ИГЦ не выявила статистически значимых связей в общих и старших возрастных (70 лет и более) группах. Однако, в группах моложе 60 лет и у мужчин, и у женщин наименее благоприятным оказался IV триместр ($p=0,02$ и $p=0,047$, соответственно). В возрастной группе 60-69 лет значимые различия получены только у мужчин: наибольшее количество летальных исходов пришлось на I триместр ИГЦ ($p=0,009$).

Таблица 5.

Количество летальных случаев при ИБС в г. Кемерово в разные сезоны года

Сезоны года	Все случаи (n=4570)	<60 лет (n=912)	60-69 лет (n=1335)	70 лет (n=2323)
Зима	1244	228	369	647
Весна	1185	237	362	586
Лето	1051	218	284	549
Осень	1090	229	320	541
χ^2	20,34	0,80	14,10	12,06
p	<0,001	0,850	0,003	0,007

Таблица 6.

Количество летальных случаев при ИБС в г. Кемерово в разные триместры ИГЦ

Триместры ИГЦ	Все пациенты (n=4570)	<60 лет (n=912)	60-69 лет (n=1335)	70 лет (n=2323)
I триместр	1140	188	378	574
II триместр	1127	239	325	563
III триместр	1127	224	310	593
IV триместр	1176	261	322	593
χ^2	1,408	12,39	8,20	1,14
p	0,704	0,006	0,042	0,77

При оценке распределения летальных исходов по триместрам ИГЦ и сезонам года установлено, что сочетание зимы и IV триместра является в наибольшей степени неблагоприятным, в то время как совпадение летнего сезона и III триместра характеризуется наименьшим количеством зарегистрированных случаев смерти (на 34% меньше, чем в первом случае, $p<0,001$).

При анализе 474 случаев зарегистрированных летальных исходов от верифицированного ОНМК обнаружено увеличение их количества в зимнее и летнее времена года с минимальным уровнем изучаемого параметра осенью ($p=0,047$).

С целью оценки влияния климатического фактора на показатели общей и кардиоваскулярной смертности был проведен анализ среднесуточной температуры в г. Кемерово за период 1998-2001 гг. Минимальная среднесуточная температура воздуха составила $-43,0^{\circ}\text{C}$, максимальная $-27,1^{\circ}\text{C}$, амплитуда колебаний $-70,1^{\circ}\text{C}$.

При проведении анализа взаимосвязи показателей общей смертности и среднесуточной температуры выяснилось, что между указанными параметрами существуют отрицательные корреляционные связи: R Спирмена $=-0,31$ ($p=0,03$). Также был проведен анализ связи температурного режима в г. Кемерово с показателями общей смертности отдельно для температур выше и ниже 0°C . Оказалось, что для положительного интервала температур значимая корреляция отсутствует ($R=-0,17$, $p=0,40$), в то время как для отрицательной температуры имеется отрицательная корреляционная связь средней силы ($R=-0,41$, $p=0,06$). Аналогичные данные получены при оценке влияния температурного режима на показатели сердечно-сосудистой смертности: обнаружена отрицательная связь средней силы между изучаемыми показателями ($R=-0,31$, $p=0,03$), более выраженная для низких температур ($R=-0,49$, $p=0,02$), для температур выше нуля зависимости сердечно-сосудистой смертности от среднесуточной температуры не выявлено ($R=-0,05$, $p=0,81$). Анализ корреляции смертности от ИБС и среднесуточной температуры демонстрирует наличие отрицательной связи средней силы независимо от температурного режима и для отрицательных температур ($R=-0,30$, $p=0,041$ и $R=-0,57$, $p=0,006$, соответственно). Для температур выше нуля значимая связь отсутствовала ($R=0,28$, $p=0,170$).

При анализе влияния новогодних праздников на показатели общей и кардиоваскулярной смертности выяснилось, что существует не зависящий от температуры

Таблица 7.

Количество случаев смерти от всех причин, от ССЗ и среднесуточная температура 1-5 и 6-10 января в 1998-2001 гг.

	1-5 дни января	6-10 дни января	p
Смерть от всех причин	$26,45 \pm 5,29$	$20,85 \pm 4,80$	0,003
Смерть от ССЗ	$13,60 \pm 4,52$	$10,85 \pm 2,96$	0,024
Среднесуточная температура	$-27,39 \pm 10,59$	$-25,25 \pm 8,88$	0,201

Примечание. Данные представлены в виде: $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 8.

Коэффициенты корреляции между среднесуточной температурой и количеством смертей от всех причин и ССЗ 1-5 и 6-10 января в 1998-2001 гг.

	Смерть от всех причин		Смерть от ССЗ	
	R Спирмена	p	R Спирмена	P
1-5 января	-0,18	0,44	-0,28	0,24
6-10 января	-0,33	0,008	-0,34	0,006

воздуха пик смертности, приходящийся на первые дни января, как для всех причин, так и для сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 7, 8).

Таким образом, новогодние праздники являются неблагоприятным периодом в отношении риска смерти, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, и это не связано с температурой воздуха. Новогодний пик смертности от всех причин характерен для лиц моложе 60 лет и не отмечается среди умерших в возрасте 60 лет и старше ($p=0,001$ и $p=0,27$, соответственно). Также обнаружено, что влияние Нового года на распределение летальных исходов ярко выражено у мужчин ($p=0,009$) и незначимо у женщин ($p=0,29$).

При сравнении распределения смертельных случаев по дням недели не было получено статистически значимых различий, но выявлена тенденция: пятница и понедельник – самые неблагоприятные дни. Однако при сравнении дней с наименьшим и наибольшим количеством летальных исходов (четверги и пятницы, соответственно), разница достигает статистической значимости (хи-квадрат=5,30; $p=0,02$). При анализе показателей смертности от ССЗ, установлено, что наименее благоприятным днем недели является понедельник, а наиболее благоприятным – воскресенье. Статистической значимости различий количества летальных случаев по всем дням недели получено не было ($p=0,26$), но при включении в анализ вышеуказанных дней с наибольшим и наименьшим числом зарегистрированных смертельных исходов различия становились значимыми (хи-квадрат=5,90; $p=0,02$).

В разных возрастных группах влияния дня недели на показатели общей смертности не обнаружено ($p=0,17$, $p=0,24$, соответственно). Однако отмечаются значимые половые различия: так, если у женщин не обнаружено связи между днями недели и смертностью от всех причин ($p=0,87$), то у мужчин наименее благоприятным днем является пятница, в которую регистрируется на 12% больше смертельных случаев в сравнении с наиболее благоприятным четвергом ($p=0,005$).

При изучении распределения случаев кардиоваскулярной смерти по дням недели в зависимости от сезона года, возраста и пола статистически значимых различий не получено. Таким образом, выявлены недельные ритмы общей и кардиоваскулярной смертности с наименее благоприятными периодами, приходящимися на пятницу (для общей и некардиоваскулярной смертности) и понедельник (для сердечно-сосудистой

Таблица 9.

Средний возраст смерти жителей г. Кемерово, родившихся в разные сезоны года

Сезоны года	Все случаи	Мужчины	Женщины
Зима	63,97 ± 16,98	58,46 ± 16,53	70,26 ± 15,22
Весна	63,0 ± 17,25	57,33 ± 16,41	69,60 ± 15,80
Лето	62,61 ± 17,57	56,92 ± 16,46	69,38 ± 16,41
Осень	63,70 ± 17,02	58,32 ± 16,61	69,87 ± 15,31
χ^2	32,085	32,137	2,887
p	<0,001	<0,001	0,41

смертности), зависимость от пола: у мужчин выявленные различия более очевидны.

Далее в работе была проанализирована зависимость продолжительности жизни жителей г. Кемерово от сезона их рождения.

Установлено, что значения среднего возраста смерти (СВС) зависели от факторов сезонной природы (табл. 9). Так, в общей группе пациенты, рожденные в летние месяцы, имели наименьший СВС, тогда как рожденные зимой – наибольший. Различия между минимальными и максимальными значениями составляли 1,36 года ($p < 0,001$). У женщин взаимосвязи возраста смерти и сезона рождения не выявлено ($p = 0,41$), тогда как среди лиц мужского пола прослеживается вышеописанная закономерность с разницей 1,54 года ($p < 0,001$). Различий в структуре смертности среди людей, родившихся в разные сезоны года, выявлено не было. Наиболее вероятным объяснением полученных результатов является «программирование» темпа старения людей факторами сезонной природы в раннем онтогенезе [Вайсерман А.М., 2005].

Таким образом, показатели здоровья человека на примере анализа показателей населения г. Кемерово в целом подвержены влиянию факторов внешней среды, имеющих циклическую природу. Ритмические факторы окружающего пространства прямо или опосредованно влияют на течение различных заболеваний человека, самостоятельно или в комплексе с другими провоцирующими агентами, приводя к нарушениям гомеостаза, формируя предрасположенность к воздействию патогенов и, в конечном итоге, определяя характер течения болезни в каждый конкретный момент времени.

В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что «энергетическая емкость» митохондрий клеток организма человека и животных меняется в различные фазы сезонных биоритмов [Хазанов В.А., 2003]. В настоящем исследовании была проведена оценка активности СДГ лимфоцитов периферической крови в зависимости от течения индивидуально-годовых и

сезонных ритмов у больных стабильной стенокардией и возможности модуляции энергетического потенциала клеток с помощью РЭО на примере препарата «Янтарь Кардио», назначение которого совпадало с IV триместром ИГЦ.

При исследовании клинических показателей, таких как количество приступов стенокардии и употребление нитроглицерина в неделю, было установлено, что на фоне активной терапии «Янтарем Кардио» получены статистически значимые изменения клинических параметров в отличие от группы плацебо ($p=0,018$ и $p=0,004$, соответственно). По результатам ВЭМ статистически значимых различий исходных параметров и полученных на фоне терапии не было. При сравнении динамики ФК стенокардии в группах лечения и контроля были получены значимые различия в первой группе ($p=0,025$) и отсутствие статистически значимых изменений во второй ($p=0,083$), в то время как значимой динамики результатов 6-минутного теста ходьбы как в группе «Янтарь Кардио», так и в группе «Плацебо» отмечено не было ($p=0,102$ и $p=0,317$, соответственно).

Показатели ферментного статуса больных в группе «Янтарь Кардио» отражают благоприятный эффект терапии регуляторами энергетического обмена в виде нормализации средней активности фермента (Q) и снижения клеточной разнородности (коэффициент V), в то время как в контрольной группе эти показатели значимо не изменились (табл. 10). Указанные изменения позволяют сделать вывод об улучшении энергетического обмена клеток, восстановлении их энергетического потенциала и, в конечном итоге, о метаболической эффективности проводимого лечения препаратом «Янтарь Кардио».

Индивидуально-годовичную динамику клинического состояния пациентов и показателей энергетического обмена изучили на примере группы плацебо. Была выявлена тенденция, характеризующаяся увеличением еженедельного количества приступов стенокардии и количества потребляемого нитроглицерина в IV триместре ИГЦ, что совпадало с уменьшением ферментативной активности клеток и одновременным повышением коэффициента вариации по сравнению с остальными периодами ИГЦ.

В зимнее время года по сравнению с соответствующими показателями в другие сезоны года как в группе «Янтарь Кардио», так и в группе плацебо отмечалась тенденция к увеличению количества приступов стенокардии и еженедельно потребляемого нитроглицерина (НГ), а также снижение

ферментативной активности лимфоцитов крови (коэффициента Q).

При анализе различий в клинических симптомах заболевания в разные trimestры ИГЦ у пациентов групп «Янтарь Кардио» и плацебо не выявлено статистически значимых межгрупповых различий во все периоды ИГЦ. Однако, в группе активного лечения в IV триместре ИГЦ на фоне терапии препаратом янтарной кислоты отмечалось статистически

Таблица 10.

Динамика показателей ферментного статуса лимфоцитов у больных стабильной стенокардией напряжения

Показатели		«Янтарь Кардио», n=30	Плацебо, n=30	p
Q	До лечения	12,5 ± 4,8 ¹	12,8 ± 4,2 ²	0,80
	После лечения	15,4 ± 4,9 ²	12,6 ± 4,1 ⁴	0,02
V	До лечения	33,1 ± 4,3 ³	33,3 ± 6,2 ⁷	0,89
	После лечения	25,2 ± 8,1 ⁶	30,1 ± 5,9 ⁸	0,01

$p_{1,2}=0,02$, $p_{3,4}=0,86$, $p_{5,6}<0,001$, $p_{7,8}=0,045$

Примечание. Перемешные представлены в виде: $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Значимое снижение количества потребляемого НГ (рис. 1). При анализе индивидуальной годичной динамики показателей энергетического обмена обращает на себя внимание снижение показателя Q в месяцы, соответствующие четвертому триместру ИГЦ (предшествующие дню рождения пациента) с последующим повышением к второму-третьему триместрам. Кроме того, в группе активного лечения отмечается нормализация ферментативной активности уже со второго месяца терапии с сохранением остаточного эффекта еще в течение трех месяцев после прекращения лечения «Янтарем Кардио» (рис. 2).

Таким образом, включение в схему терапии ИБС препаратов из группы РЭО безопасно и позволяет оптимизировать показатели энергетического обмена клеток в «зонах риска» – в I и IV триместрах ИГЦ. Однако этих эффектов оказалось недостаточно для полноценной реализации клинической эффективности изучаемого препарата.

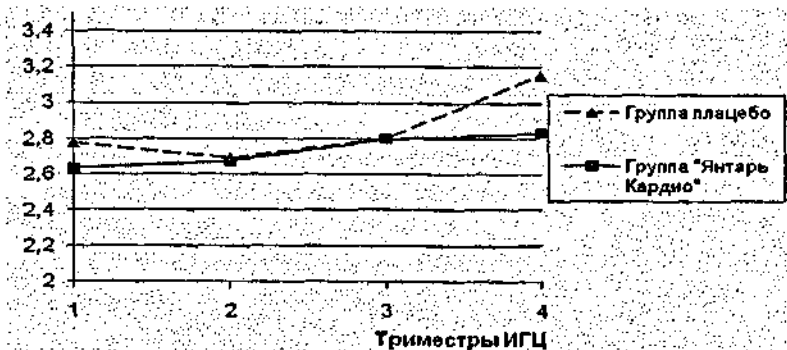


Рисунок 1. Динамика потребления нитратов в неделю в зависимости от триместров ИГЦ

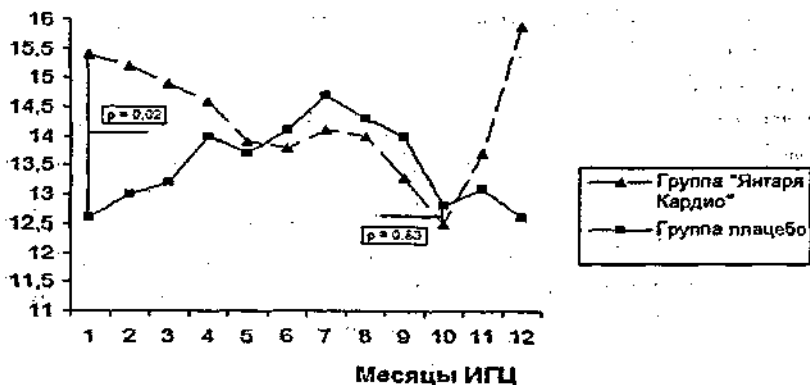


Рисунок 2. Динамика ферментной активности лимфоцитов в зависимости от месяцев ИГЦ

Выводы

1. Существуют сезонные колебания показателей общей смертности с ее повышением в зимние и снижением в летние месяцы. С увеличением возраста (для мужчин более 70 лет, для женщин более 59 лет) сезонные влияния на частоту смертей увеличиваются. У мужчин в возрасте до 60 лет преобладают влияния индивидуального годовичного цикла на изучаемый показатель, при этом наиболее высок показатель общей смертности в I и IV триместры. У женщин любого возраста смертность не зависит от триместров ИГЦ.

2. Вероятность развития смертельного исхода сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, у женщин наиболее высока в зимнее время года и не зависит от возраста. У мужчин только в возрасте 70 лет и старше зима является неблагоприятным сезоном года. Индивидуальногодичная периодика смертельного исхода сердечно-сосудистых заболеваний для женщин не характерна. Вместе с тем у мужчин риск смертельного исхода в возрасте младше 60 лет возрастает в IV триместре ИГЦ, а в возрастной группе 60-69 лет – в I триместре.

3. Имеются различия в продолжительности жизни в зависимости от сезона рождения человека. Большая продолжительность жизни (на 1,54 лет, $p < 0,001$) наблюдается у мужчин, рожденных в зимнее время года, в то время как у мужчин, рожденных летом, средний возраст смерти минимален. Данная закономерность не характерна для женщин.

4. Для зимнего периода времени имеет место отрицательная корреляционная связь между частотой смертей, ассоциированных с ИБС и величиной среднесуточной температуры окружающей среды.

5. Существует недельная динамика смертности. Частота смертельных исходов от заболеваний сердца и сосудов повышается в понедельник, в то время как смертность от иных причин – в пятницу. Более выражены вышеуказанные закономерности у мужчин моложе 60 лет. Отмечено не зависящее от воздействия низких температур воздуха неблагоприятное влияние новогодних праздников на показатели общей и кардиоваскулярной смертности.

6. В I и IV триместрах индивидуального года у пациентов со стенокардией увеличивается количество приступов стенокардии, в IV триместре минимальна активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови. Лечение регулятором энергетического обмена «Янтарь Кардио» в течение трех месяцев IV триместра ИГЦ оптимизирует показатели энергетического обмена.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования течения ИБС необходимо учитывать триместры индивидуального годичного цикла и сезоны календарного года. Совпадение у больного IV триместра индивидуального года с зимним периодом календарного года повышает вероятность у него смертельного исхода.

2. Особенности клинико-функционального и биохимического статуса больных ИБС в разные периоды индивидуального годичного цикла определяют необходимость проведения мероприятий активной профилактики, начиная с III триместра индивидуального года, в том числе поведенческой коррекции (ограничение чрезмерных физических, психических и алиментарных нагрузок). Эта стратегия особенно необходима для больных, у которых IV триместр ИГЦ совпадает с холодным сезоном года.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фомина, Н.В. Изменения активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови в течение индивидуального годовичного цикла / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Здоровье и образование в XXI веке: материалы 8-го международного конгресса. – М., 2007. – С. 120-121.
2. Алтарев, С.С. Влияние месяца индивидуального годовичного цикла и месяца рождения на летальный исход у больных с инфарктом миокарда / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина, О.Л. Барбараш // Социально-значимые болезни: сб. материалов науч.-практ. конф. – Кемерово, 2004. – С. 130-131.
3. Фомина, Н.В. Годовые ритмы смертности у пациентов ишемической болезнью сердца / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Сб. тезисов XIX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Екатеринбург, 2004. – С. 268.
4. Алтарев, С.С. Годовые ритмы летальности у женщин с инфарктом миокарда / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина, Е.В. Минеева // Медицина в Кузбассе. – 2004. – Спецвып. № 5. – С. 6.
5. Влияние индивидуального годовичного цикла на течение ишемической болезни сердца / Н.В. Фомина, Е.В. Минеева, С.С. Алтарев и др. // Российская кардиология: от центра к регионам: материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Томск, 2004. – С. 415.
6. Фомина, Н.В. Сезоны года и смертность от ишемической болезни сердца / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Патофизиология и современная медицина: материалы второй международной конференции – М., 2004. – С. 9-11.
7. Фомина, Н.В. Влияние индивидуального годовичного цикла на развитие осложнений аорто-коронарного шунтирования и гормональный профиль у больных ишемической болезнью сердца / Н.В. Фомина, О.Л. Барбараш, С.С. Алтарев // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2004. – № 4. – С. 56-61.
8. Индивидуально-годовая периодика здоровья больных ишемической болезнью сердца как основа для использования регуляторов энергетического обмена / О.Л. Барбараш, Н.В. Фомина, С.С. Алтарев и др. // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы симпозиума XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2005. – С. 39-44.
9. Алтарев, С.С. Влияние возраста на течение годовых ритмов смертности пациентов с ИБС / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина // Медицина в Кузбассе. – 2005. – Спецвып. № 2. – С. 5-6.
10. Оценка эффективности препарата «Янтарь-кардио» в комплексной терапии больных стабильной стенокардией / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, В.А. Хазанов и др. // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы симпозиума XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М.,

11. Алтарев, С.С. Характер изменений ферментативной активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах пациентов с ишемической болезнью сердца / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина // Медицина в Кузбассе. – 2006. – Спецвып. № 3. – С. 7.

12. в Фомина, Н.В. Влияние биоритмологических факторов на смертельный исход у больных ишемической болезнью сердца / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Медицина в Кузбассе. – 2006. – Спецвып. № 9. – С. 37-38.

13. Фомина, Н.В. Годовые биологические ритмы как дополнительный фактор риска смерти при ишемической болезни сердца / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 1. – С. 44-47.

14. Алтарев, С.С. Связь сезона рождения и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина, О.Л. Барбараш // Проблемы и перспективы развития первичной медико-санитарной помощи населению: материалы научно-практической конференции. – Кемерово, 2007. – С. 85-86.

15. Алтарев, С.С. Влияние празднования Нового года на смертность / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина, О.Л. Барбараш // Дальневосточный медицинский журнал. – № 2. – Хабаровск, 2007. – С. 68.

16. Фомина Н.В. Регуляторы энергетического обмена в профилактике индивидуальнoгодичных обострений ишемической болезни сердца / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Материалы II Съезда кардиологов Сибирского Федерального округа. – Томск, 2007 – С. 141-142.

17. Фомина, Н.В. Связь годовых, индивидуальных биологических ритмов с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний сердца / Н.В. Фомина, С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 6. – С. 547-550.

18. Алтарев, С.С. Эффект празднования нового года и показатели смертности. / С.С. Алтарев, Н.В. Фомина, О.Л. Барбараш // Сибирский медицинский журнал. Материалы Третьего съезда кардиологов Сибирского федерального округа. - Красноярск, 2008 – С. 143-144.

19. Биоритмологический подход к прогнозированию течения ишемической болезни сердца / О.Л. Барбараш, Н.В. Фомина, Е.В. Минесва, С.С. Алтарев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 8. – С. 3-7.

Список сокращений

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВЭМ	–	велозргометрия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИГЦ	–	индивидуальный годичный цикл
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИГ	–	нитроглицерин
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
РЭО	–	регуляторы энергетического обмена
СВС	–	средний возраст смерти
СДГ	–	сукцинатдегидрогеназа
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ФК	–	функциональный класс
ЧСС	–	частота сокращений сердца

2009А

10027

09 - 10027

Подписано в печать 1.04.2009
Формат 60x84 1/16. Бумага книжно-журнальная
Усл. печ. л. 1,3 Тираж 100 экз. Заказ № 870

Оперативная полиграфия "От А до Я",
г. Кемерово, ул. Дзержинского, 5а