

На правах рукописи

ДОЛГУШЕВА
ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА В ГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ МОЗГОВОГО
ИНСУЛЬТА И СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
(с учетом фаз солнечного цикла)

14.01.11 Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону

2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Мартиросян Вазген Вартанович

Официальные оппоненты: Скоромец Александр Анисимович
академик РАН, профессор, заведующий кафедрой
неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» МЗ РФ

Гузева Валентина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургский государственный педиатриче-ский
медицинский университет» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в _____ час на
заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава
Российской Федерации (191104; Санкт-Петербург, ул. Маяковского, дом 120)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора
А.Л. Поленова

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Наблюдаемая в настоящий момент пандемия сосудистых заболеваний головного мозга с полным основанием обуславливает мозговой инсульт (МИ) как глобальную проблему здравоохранения (Одинак М.М., 2014; WHO, Burden of Disease Statistics; Mukherjee D. et al., 2011; Krishnamurthi R.V. et al., 2013). Согласно данным WSO, ежегодное развитие МИ регистрируется у 17,3 млн. человек (WSO, Annual Report. 2015). Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных причиной смерти во всем мире. Например, в 2012 г. в результате мозгового инсульта (МИ) умерло 6,7 млн. человек (WHO, Fact sheet N317, 2015). В России ежегодная смертность от инсульта занимает второе место после кардиоваскулярных заболеваний и остается одной из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс.) (Стаховская Л.В., с соавт., 2013; Одинак М.М., 2014). Постинсультная инвалидизация населения РФ составляет 0,32 на 1000 населения, существенно при этом снижая качество жизни больных (Гусев Е.И. с соавт., 2003; Скворцова В.И., 2008; Суслина З.А. с соавт., 2009; Иванова Г.Е., 2010, 2013).

Начавшиеся в 1970-х гг. в странах Запада процессы, характерные для кардиоваскулярной революции, привели к существенному снижению смертности от болезней системы кровообращения. Теория кардиоваскулярной революции связывает это снижение с индивидуально-направленной профилактикой острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), современными методами диагностики, доклиническими выявлениями наиболее значимых репрезентативных синдромов и своевременной коррекцией факторов риска (Одинак М.М. с соавт., 2005; Помников, В.Г., 2010). В частности отмечается, что вклад снижения удельного веса факторов риска в уменьшение смертности от ЦВЗ составляет в среднем 59%, в то время как лечебных мероприятий – около 30% (Варакин Ю.Я. с соавт., 2006; Суслина З.А. Инсульт, 2008; Шальнова С.А. с соавт., 2012)

Таким образом, учитывая современные тенденции и сложившуюся высокую клиническую и социальную значимость ОНМК, можно сделать обоснованный вывод: изучение факторов риска и степени их участия в патогенезе заболеваний цереброваскулярного генеза является актуальным и приоритетным направлением в современной концепции факторов риска как основы современной профилактики.

Степень разработанности темы исследования

Прогрессивное внедрение новых технологических методов визуализации (КТ, МРТ, ангиография и т.д.), а также совершенствование уровня лабораторных тестов (углеводный и липидный обмен, состояние гемостаза и т.д.) регулярно приводит к выявлению новых факторов риска, тесная связь которых с заболеванием МИ не вызывает сомнений (Фокин В.А., 2008). Данное обстоятельство привело к тому, что на настоящий момент уже описано более 100 модифицируемых факторов риска, значение ряда которых, по мнению специалистов, может быть преувеличено (Симоненко В.Б., Широков Е.А., 2008; Banerjee A. et al., 2008). С другой стороны, есть все основания полагать, что агрессивное воздействие экзогенных факторов также может проявляться ростом уровня сосудистых заболеваний головного мозга. По мнению ряда специалистов, не менее 10% случаев МИ могут быть объяснены наличием фактора риска окружающей среды (Feigin V.L. et al., 2016).

Как показал анализ существующих работ, учитывая особенность РФ в огромной протяженности территории, до настоящего времени проведено недостаточно длительных, однотипных экспериментов, выполненных одновременно в разных точках страны. Не исследованы в полной мере эффекты воздействия средовой активности на смертность от МИ у пациентов разного возраста. Не удалось обнаружить комплексного исследования влияния факторов средовой активности на МИ разных типов. Также не достаточно изучены средовые предикторы неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде.

Все вышеизложенное позволило определить цель и задачи диссертационной работы.

Цель исследования

Изучить эндогенные и экзогенные факторы риска развития мозгового инсульта и смертности больных цереброваскулярными заболеваниями за периоды высокой и низкой солнечной активности.

Задачи исследования

1. Изучить динамику заболеваемости и произвести анализ структуры смертности от мозгового инсульта с учетом цикличности солнечной активности;
2. Определить значение эндогенных факторов риска в генезе развития мозгового инсульта;
3. Установить комплекс экзогенных факторов риска, оказывающий влияние на развитие мозгового инсульта и смертность больных цереброваскулярными заболеваниями;
4. Выявить клинические признаки-мишени инсульта, которые в наибольшей степени подвержены влиянию средового воздействия;
5. Провести стратификацию экзогенных факторов риска у пациентов с разным типом мозгового инсульта;
6. Изучить гелио- и метеотропные реакции у пациентов разного возраста;
7. Выявить средовые предикторы неблагоприятного течения мозгового инсульта в острейшем периоде заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые были получены репрезентативные региональные данные по структуре смертности от ОНМК за периоды высокой (ВСА) и низкой (НСА) солнечной активности (СА). Полученные результаты уточняют вариабельность инсульта по сезонности: геморрагический инсульт (ГИ) статистически чаще манифестирует зимой и весной, а ишемический инсульт (ИИ) – летом и осенью.

Впервые с учетом цикличности СА было изучено влияние многолетних колебаний гелиогеофизических (GG)- и метеорологических (MD)- факторов на динамику смертности от МИ в г. Ростове-на-Дону. Разработана типология природно-климатических условий, на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто.

Впервые изучена связь числа смертельных случаев МИ у лиц постоянно проживающих в г. Ростов-на-Дону с показателями GG-активности, имеющих планетарное значение. Впервые показано, что при данном географическом расположении региона высокая вспышечная активность Солнца, а также последующая за этим интенсивная геомагнитная буря может являться одним из инициальных факторов риска развития инсульта по геморрагическому типу, причем с ростом интенсивности геомагнитной бури риск развития МИ данного типа существенно увеличивается.

Впервые установлены значимые детерминанты метеорологического происхождения негативного исхода заболевания в условиях умеренно континентального климата г. Ростова-на-Дону. Впервые установлено, что наиболее неблагоприятным метеорологическим периодом для пациентов с ГИ являлись волны холода, а для пациентов с ИИ – волны жары. Впервые обозначена роль клинического индекса патогенности для выделения местных сезонных факторов риска субарахноидального кровоизлияния (САК). Установлено, что наибольшее прогностическое значение для данного типа инсульта имеют MD-условия, оцененные по клиническому индексу патогенности как «острые».

Впервые определено, что у жителей г. Ростова-на-Дону максимум гелиотропной реакции наступает в более молодом возрасте (55-57 лет), в то время как пациенты пожилого и старческого возраста статистически чаще испытывают метеопатические реакции при «острых» MD-условиях.

Впервые установлена взаимосвязь между уровнем смертности в острейшем периоде заболевания и метеорологическими параметрами в климатических

условиях г. Ростова-на-Дону. Показано, что длительное прогрессирование экзогенной гипертермии в острейшем периоде МИ оказывает существенное влияние на увеличение смертности в течение первых суток после манифестации заболевания.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установленный пик сезонного ритма заболеваемости и смертности от МИ (с подъемом в зимний и ранневесенний период) может быть использован для адекватного планирования лечебно-профилактической помощи населению города Ростова-на-Дону.

Выявленные средовые факторы риска развития МИ и смертности больных ЦВЗ являются объективной информацией об уровне риска для здоровья населения в связи с неблагоприятным климатическим воздействием.

Расчет значений клинического индекса патогенности, определяющего степень раздражающего действия погодных факторов на организм человека, позволяет получить математическую модель, обладающую высокой прогностической значимостью для определения сезонного фактора риска САК.

В генезе развития ЦВЗ метеопатические реакции следует рассматривать как фактор риска, имеющий дополнительное значение. Формирование групп риска наиболее целесообразно проводить по возрастному признаку (увеличение возраста служит основанием для перемещения в более высокую группу риска).

Выявленные средовые предикторы неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде заболевания поднимают вопрос о целесообразности применения терапевтической гипотермии как лечебного метода, который в данном контексте видится достаточно перспективным.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в решении научных и практических задач для получения новых данных о влиянии GG-возмущенности на изменение агрегационных свойств крови.

Методология и методы исследования

Объект исследования – комплексная система «человек – факторы риска МИ».

Предмет исследования – оценка эндогенных и экзогенных факторов риска развития МИ и смертности больных.

Методы исследования – исходные данные с медико-биологической информацией были получены посредством анализа, классификации и формализации медицинской документации (протоколов вскрытий). Конструкция периода исследования (с четким разделением на два биполярных отрезка – период ВСА и период НСА) позволила реализовать методику «шкала максимального различия». Исследование динамики заболеваемости, а также состава и структуры смертности от МИ производилось посредством ретроспективного анализа. В процессе исследования использованы многомерные статистические методы (кластерный анализ, логистическая регрессия) и статистические критерии Крускала-Уоллеса, Вилкоксона, Манна-Уитни и Пирсона Хи-квадрат.

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика смертности от МИ в г. Ростове-на-Дону характеризуется сезонной цикличностью, наибольший уровень заболеваемости имеет место в зимний и ранневесенний период. Установлена вариабельность типа инсульта в зависимости от сезона: ГИ статистически чаще проявляется в холодное время года (зима-весна), а ИИ – в теплое (лето-осень).
2. Структура инсульта, а также распределение больных по возрасту, типу инсульта и локализации очага поражения в разные периоды СА имеет статистически значимые различия. Установлено, что в период ВСА достоверно высокая смертность пациентов более молодого возраста, пациентов с осложненными внутримозговыми гематомами и: атеротромботическим подклассом ишемического инсульта. Причем, для ГИ выявлена взаимосвязь локализации

очага поражения с периодом СА: в период ВСА с правосторонней локализацией (сдвиг вправо), а в период НСА – с левосторонней (сдвиг влево).

3. В периоды волн холода (среднесуточная $T^0 < 3^{\circ}\text{C}$) отмечается достоверное увеличение смертности пожилых пациентов с ГИ, как правило имеющих в анамнезе выраженную артериальную гипертензию и атеросклероз. В периоды волн жары (среднесуточная $T^0 > 21^{\circ}\text{C}$) отмечается статистически высокая смертность пациентов старческого возраста с ИИ и полиорганной патологией заболеваний сердца.
4. Длительное прогрессирование экзогенной гипертермии в острейшем периоде инсульта оказывает существенное влияние на увеличение смертности в течение первых суток после начала заболевания. Основанием для включения пациента в группу риска является развитие инсульта по ишемическому типу, пожилой возраст пациента и наличие в анамнезе тяжелых соматических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативный и достаточный объем совокупной выборки ($n=1135$), а также применение адекватных методов биостатистики делают положения и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные результаты исследования доложены на 66 итоговой научной конференции молодых ученых (РостГМУ, Ростов-на-Дону, 2012); Международной конференции «Влияние космической погоды на человека в космосе и на Земле» (Институт космических исследований РАН Москва, 2012); X Всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород, 2012); II Российском съезде по хронобиологии и хрономедицине с международным участием (РУДН, Москва, Россия, 2012); X Международной крымской конференции «Космос и Биосфера» (Коктебель, Крым, 2013); Плановых заседаниях отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (РостГМУ, Ростов-на-Дону, май 2013 и октябрь 2013); Конференции, посвященной 90-летию кафедры нервных болезней и

нейрохирургии «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (РостГМУ, Ростов-на-Дону, май 2014); VI Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины» (ЮФУ, Ростов-на-Дону, окт. 2015); 3-й Итоговой научной сессии молодых ученых (РостГМУ, Ростов-на-Дону, июнь 2016); Всероссийском форуме с международным участием «Неделя науки-2016» (СтГМУ, Ставрополь, 2016).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 работ, из них 10 – в периодических научных изданиях, рекомендуемых Перечнем ВАК; 8 – в сборниках научных работ, материалах и тезисах научных конференций, в том числе и с международным участием; 2 – в зарубежных изданиях и 1 монографии (в соавторстве).

Личный вклад в получении результатов

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту, определены объем и методы исследований. Для выполнения поставленных в работе задач было проанализировано 1135 протоколов вскрытий лиц, умерших от МИ. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, содержащего 253 источника, из них 146 отечественных и 107 зарубежных. Диссертация содержит 30 таблиц, иллюстрирована 67 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Ретроспективное изучение протоколов вскрытий лиц, умерших от МИ, за годы высокой (ВСА) (2000-2002 гг.) и годы низкой (НСА) (2008-2010 гг.) СА проводилось по материалам неврологического отделения МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону. Всего было зарегистрировано 1135 смертельных случаев инсульта, из них в период ВСА – 25,3% (n=287), в период НСА – 74,7% (n=848). Анализ динамики заболеваемости позволил установить, что пик развития ОНМК приходится на зимне-весенний период (рисунок 1).

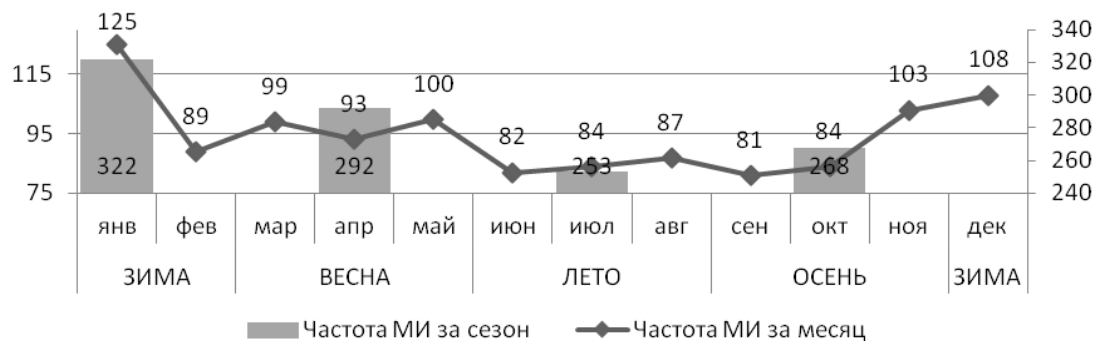


Рисунок 1.– Динамика заболеваемости по месяцам и по сезонам года

Учитывая, что в исследуемом периоде среднемесячная температура весной была ниже, чем среднемесячная температура осенью (что соответствует климатической норме для г. Ростова-на-Дону), сделано заключение о том, что пик заболеваемости МИ приходится на холодное время года (зима, весна) ($p=0,03$). Установлена вариабельность типов инсульта по сезонности: частота развития ГИ достоверно увеличивается зимой и весной, а ИИ – летом и осенью ($\chi^2=11,258$; $p=0,01$).

Анализ материала по возрастным группам показал, что среднестатистический возраст в популяции составил $68\pm 0,34$ лет. Наименьший возраст из значений распределения – 23 года, максимальный – 91 год. Наиболее часто встречающееся значение распределения (мода) – 71 год. Самыми

многочисленными являются возрастные группы 60-74 года и 75-89 лет (соответственно 47,6% и 31,4%).

Установлено, что в период ВСА по большей части регистрировалась смертность от МИ пациентов более молодого возраста (среднестатистический возраст $64,02 \pm 0,67$ лет), а в период НСА – значительно выше смертность пожилых пациентов ($69,85 \pm 0,38$ лет.) ($\chi^2=48,52$; $p<0,0001$).

Установлена особенность группы риска МИ в период низкой СА: статистически частое наличие в анамнезе атеросклероза сосудов головного мозга ($\chi^2=28,237$; $p<0,0001$), ишемической болезни сердца ($\chi^2=41,092$; $p<0,0001$) и мерцательной аритмии ($\chi^2=5,720$; $p=0,017$). Выявлена линейная зависимость наличия сопутствующих заболеваний, их сочетаний с возрастом пациентов. Исключение составляет алкоголизм ($\chi^2=39,935$; $p<0,0001$), который диагностировался преимущественно у пациентов из молодой и средней групп.

Анализ материала по гендерному признаку показал, что в массиве исследования 53,4% женщин ($n=606$). Средний возраст заболевших мужчин $65,93 \pm 0,49$ лет, женщин – $70,50 \pm 0,45$ лет. Дисперсионный анализ установил, что в анализируемой популяции дебют МИ у мужчин статистически чаще наступал в более молодом возрасте ($p<0,0001$). Распределение мужчин и женщин по возрастным подгруппам определяет положительную статистически значимую связь группы женщин с возрастными группами 75-89 и более 90, а группы мужчин – с группами: менее 45; 45-59 и 60-74 ($\chi^2=38,295$; $p<0,0001$).

Анализ структуры инсультов показал, что доля ишемического инсульта составила 66,8% ($n=758$), а геморрагического – 33,2% ($n=377$). Абсолютное и относительное распределение подтипов МИ за весь период наблюдения: внутримозговые гематомы с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВМГ с ВЖК) – 16,1% ($n=183$); внутримозговые гематомы (ВМГ) – 15,2% ($n=173$); субарахноидальные кровоизлияния (САК) – 1,8% ($n=21$); атеротромботический

инсульт (АТБ) – 6,5% (n=74); неатеротромботический инсульт (неАТБ) – 60,2% (n=684).

Установлено, что в целом ГИ статистически чаще наступал в период ВСА, а ИИ – в период НСА ($\chi^2=22,439$; $p<0,0001$). При разделении инсульта на подтипы выявлена положительная статистически значимая связь ВМГ с ВЖК и АТБ инсульта с высокой СА, и подтипа неАТБ – с низкой СА ($\chi^2=71,95$; $p<0,0001$). ГИ, как правило, проявлялся у лиц более молодого возраста (среднестатистический возраст $64,16\pm 0,63$ лет), а для людей более старшего возраста был характерен ИИ (среднестатистический возраст $70,47\pm 0,38$ лет) ($\chi^2=81,86$; $p<0,0001$). Данный вывод находит подтверждение в тезисе о том, что инсульт у молодых достоверно чаще развивается по геморрагическому типу.

Средний возраст пациентов, у которых было диагностировано САК – $59,67\pm 2,87$ лет, ВМГ с ВЖК – $62,73\pm 0,82$ лет, ВМГ – $66,23\pm 0,98$ лет, АТБ – $65,95\pm 1,39$ лет, неАТБ – $70,96\pm 0,39$ лет. Вывод о достоверном межгрупповом различии позволил сделать заключение о том, что наиболее молодые пациенты подвержены риску развития, прежде всего, ВМГ с ВЖК и САК, у пациентов из средней возрастной группы в анамнезе наблюдался преимущественно АТБ инсульт и ВМГ, а у пожилых пациентов чаще всего был диагностирован неАТБ инсульт ($\chi^2=94,375$, $p<0,0001$).

С полушарной локализацией очага поражения выявлено 963 случая, в т.ч.: с левополушарной – 46,4% (n=527), правополушарной – 38,4% (n=436). Стволовая локализация МИ зарегистрирована у 15,2% (n=172). Среди ИИ доля левополушарных составила 47% (n=360); правополушарных – 37% (n=279); стволовой локализацией – 16% (n=119). Среди ГИ: левополушарных – 44% (n=167); правополушарных – 42% (n=157); стволовой локализацией – 14% (n=53). Для ГИ выявлена достоверная взаимосвязь локализации с периодом СА. Так, в период ВСА статистически чаще регистрировались больные, перенесшие ГИ с правосторонней локализацией (сдвиг вправо), а в период НСА – с левосторонней

($\chi^2 = 11,401$, $p=0,003$). Исследование латерализации инсульта с учетом гендерного признака позволило определить, что дебют МИ у женщин статистически чаще наступал в левом полушарии, а у мужчин – в правом, причем данная доминанта сформировалась именно в период ВСА ($\chi^2=7,381$; $p=0,025$).

Эндогенные факторы риска распределились следующим образом: атеросклероз сосудов головного мозга (АС) – 87,7% ($n=995$); повторный мозговой инсульт (ПМИ) – 27,2% ($n=309$); артериальная гипертензия (АГ) – 87% ($n=988$); ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 87,2% ($n=990$); мерцательная аритмия (МА) – 24,4% ($n=277$); инфаркт миокарда (ИМ) – 23,7% ($n=269$); заболевание почек (ЗП) – 26,5% ($n=301$); сахарный диабет (СД) – 19,3% ($n=219$) и алкоголизм (АЛК) – 7,8% ($n=89$). Определена триада факторов риска – наиболее часто встречающиеся заболеваний, сопровождающих МИ: АС, ИБС и АГ.

Особенностью группы риска при ИИ является статистически частое наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний: АС ($\chi^2=113,689$; $p<0,0001$); ПМИ ($\chi^2=51,269$; $p<0,0001$); ИБС ($\chi^2=102,468$; $p<0,0001$); МА ($\chi^2=65,215$; $p<0,0001$); ИМ ($\chi^2=31,182$; $p<0,0001$) и СД ($\chi^2=24,531$; $p<0,0001$). При ГИ достоверно ведущим фактором риска является АГ ($\chi^2=45,220$; $p<0,0001$).

Особенностью группы риска МИ для мужчин является статистически частое наличие в анамнезе заболеваний: ПМИ ($\chi^2=12,063$, $p=0,001$), ИМ ($\chi^2=7,543$, $p=0,006$) и АЛК ($\chi^2=61,810$, $p<0,0001$). Для женщин – АГ ($\chi^2=9,600$, $p=0,002$), МА ($\chi^2=26,420$, $p<0,0001$) и СД ($\chi^2=32,955$, $p<0,0001$).

В качестве острейшего периода приняты все случаи смерти пациентов в течение первых суток после манифестации заболевания. За весь период исследования в острейшем периоде умерло 120 человек, что составляет 10,6% от общего числа МИ. Из них в период НСА – 73,3% ($n=88$), в период ВСА – 26,7% ($n=32$). Установлено, что в острейшем периоде инсульта статистически чаще умирали мужчины по сравнению с женщинами ($\chi^2=8,505$; $p=0,004$); пациенты

молодого и среднего возраста ($\chi^2=19,101$; $p=0,001$), а также пациенты с ГИ ($\chi^2=84,163$; $p<0,0001$).

На следующем этапе исследования посредством многомерных методов статистического анализа произведена верификация средовых факторов риска в генезе развития МИ. В части получения научной основы для последующего выдвижения гипотез производилось решение задачи классификации экзогенных факторов риска (разведочный анализ). Из матрицы смешения уникальных комбинаций GG и MD-признаков с помощью кластерного анализа были выделены 3-и базовых климатических сценария (кластера), на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто. Построенная далее логит-регрессионная математическая модель позволила из 46 первоначально участвующих в анализе средовых признаков выделить 11 значимых (признаки-влияния), которые несут основную ответственность в объяснении различий между полученными кластерами – климатическими сценариями. Таким образом, определено, что в генезе развития МИ основными экзогенными модуляторами патогенного процесса выступают: солнечное радиоизлучение; рентгеновский поток; вспышечная и геомагнитная активность, а также следующие метеорологические параметры: температура воздуха, инсоляция верхних слоев ионосферы, сила ветра и атмосферное давление (параметры модели: Concordant: 97,6% ($p<0,0001$), коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D) равен 0,952).

Параметры второй математической модели позволили установить, что наиболее выраженные гелио- и метеотропные реакции имеют группы пациентов при разделении совокупной выборки по возрасту или типу мозгового инсульта (клинические признаки-мишени инсульта). Кроме того, высокую чувствительность к воздействию экзогенных факторов риска имели пациенты в острейшем периоде заболевания. Параметры модели: Concordant: 60,3%

($p < 0,0001$), коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D) 0,212. Проверка обеих математических моделей осуществлялась по моделируемой выборке.

Основываясь на результатах разведывательного анализа, была выдвинута и верифицирована гипотеза о том, что в условиях высокой солнечной и геомагнитной активности риск развития ГИ по сравнению с инфарктом мозга значительно выше ($\chi^2=20,92$; $p < 0,0001$ и $\chi^2=4,170$; $p=0,041$ соответственно). Углубленный анализ с разбивкой МИ на классы показал, что наибольшую связь с высокой солнечной и геомагнитной активностью демонстрируют группы пациентов, умершие от осложненных внутримозговых гематом (ВМГ с ВЖК) и АТБ инсульта (в случаях с гелиофизической активностью: $\chi^2=88,617$; $p < 0,0001$; с геомагнитной активностью: $\chi^2=15,877$; $p=0,003$). Полученный результат позволил сделать обоснованное предположение о существенном влиянии высокой GG-активности на изменение агрегационных свойств крови, которые и приводят, в свою очередь, как к осложнению кровоизлияний, так и к увеличению числа тромбозов.

Отдельно рассмотрены такие природные явления, как магнитосферные бури и периоды длительного протекания «магнитного штиля». Установлено, что во время геомагнитных бурь достоверно увеличивается смертность пациентов с геморрагическим инсультом ($\chi^2=6,85$; $p=0,03$). Из временных рядов с GG-показателями выделены интервалы, состоящие из магнитоспокойных дней (индекс «Кр» в диапазоне от 1 до 2) и дней, когда регистрировался абсолютный «магнитный штиль» (Кр в диапазоне от 0 до 1). В период ВСА отмечалось 7% ГИ и 11% ИИ, дебют которых приходится на «магнитный штиль» и 42% ГИ, 47% ИИ – на магнитоспокойные дни соответственно. При НСА доминанта стресс-фактора меняется: 42% ГИ и 47% ИИ приходится на «магнитный штиль», в то время как в магнитоспокойные дни – 29% ГИ и 33% ИИ.

В ходе исследования MD параметров доказано, что выраженное биотропное влияние на ИИ оказывают: высокая среднесуточная температура воздуха (волны

жары) ($\chi^2=31,818$; $p<0,0001$), частая и резкая смена ее величины (кратковременное потепление в суточном ходе) ($\chi^2=16,993$; $p<0,0001$) в сочетании с интенсивной инсоляцией ($\chi^2=18,282$; $p<0,0001$) и пониженной влажностью ($\chi^2=14,543$; $p=0,03$). Напротив, для ГИ фактором риска может являться пониженная температура воздуха (волны холода) ($\chi^2=31,818$; $p<0,0001$) в сочетании с высокой влажностью ($\chi^2=14,543$; $p=0,02$). Выявлена достоверная взаимосвязь частоты развития ГИ от резких колебаний атмосферного давления ($\chi^2=7,002$; $p=0,035$).

Установлено, что высокая степень раздражающего действия погодных факторов на организм человека (оцененные по клиническому индексу погоды) существенно влияет на частоту развития инсульта по геморрагическому типу ($\chi^2=11,158$; $p=0,001$). Детализация выявленной взаимосвязи (с подразделением ГИ на подтипы) позволяет принять гипотезу о том, что «острые» климатические условия являются сезонным фактором риска САК ($\chi^2=15,629$; $p=0,004$).

Произведено изучение связей между GG-активностью и MD-условиями в день манифестации заболевания с одной стороны и возрастом пациентов с другой. Доказано, что у пациентов молодого и среднего возраста биотропное воздействие внешних факторов в наибольшей степени связано с высокой GG-активностью ($\chi^2=21,38$; $p<0,0001$). Исследование графической формы взаимосвязи анализируемых признаков позволяет сделать предположение о том, что в генезе развития МИ максимум гелиотропной реакции наступает ориентировочно в 55-57 лет. С другой стороны, пациенты пожилого и старческого возраста статистически часто испытывают именно метеопатические реакции при «острых» метеорологических условиях (по клиническому индексу патогенности) ($\chi^2=12,51$; $p=0,014$).

При исследовании прогностической значимости средовых факторов определено, что наибольшее значение для прогноза неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде заболевания имеет совокупность таких MD характеристик, как интенсивная инсоляция верхних слоев земной атмосферы

($p=0,03$), длительное воздействие высокой температуры воздуха ($p=0,04$) с резко выраженным суточным ходом ($p<0,0001$) в сочетании с высокой облачностью ($p=0,012$). Таким образом, проведенное исследование позволяет рассматривать экзогенную гипертермию как неспецифическое звено в патогенезе острой стадии инсульта.

Произведен анализ прогностических предикторов, влияющих на смертность в острейшем периоде пациентов с различным типом МИ. Доказано, что длительное прогрессирование экзогенной гипертермии в острейшем периоде МИ способно осложнить течение заболевания при ГИ ($p=0,04$). Однако наиболее сильная связь экзогенной гипертермии с частотой развития деструктивных процессов в острейшем периоде обнаружена при развитии инсульта по ишемическому типу ($p<0,0001$). Кроме того, проведенное исследование позволило установить, что дефект системы терморегуляции оказывает существенное влияние на увеличение смертности в течение первых суток после начала инсульта у больных в пожилом возрасте ($p<0,0001$) и/или имеющих в анамнезе тяжелые соматические заболевания ($p=0,03$).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что пик заболеваемости мозговым инсультом приходится на холодное время года ($p=0,03$). Частота развития геморрагического инсульта достоверно увеличивается зимой и весной, а ишемического – летом и осенью ($p=0,01$).
2. Наибольшее количество случаев смерти от мозгового инсульта приходится на возрастные группы 60-74 и 75-89 лет (47,6% и 31,4%). Большинство умерших составляют женщины – 53,4%. Смерть у мужчин статистически часто наступала от инсульта в правом полушарии (у женщин – в левом) ($p=0,003$) и в достоверно более молодом возрасте ($65,93\pm 0,49$ лет, женщин – $70,50\pm 0,45$ лет; $p<0,0001$). Самыми частыми эндогенными факторами риска являлись

артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов головного мозга и ишемическая болезнь сердца.

3. В генезе развития мозгового инсульта основными экзогенными модуляторами патогенного процесса выступают вариации гелиогеофизической активности (солнечное радиоизлучение; рентгеновский поток; вспышечная и геомагнитная активность), а также резкие изменения метеорологических параметров: температуры воздуха, инсоляции верхних слоев ионосферы, силы ветра и атмосферного давления (математическая модель: $p < 0,0001$; Concordant: 97,6%; Somers'D = 0,952).
4. Наиболее выраженные гелио- и метеотропные реакции имеют группы пациентов при разделении совокупной выборки по возрасту или типу инсульта (клинические признаки-мишени инсульта). Высокую чувствительность к воздействию экзогенных факторов риска имеют пациенты в острейшем периоде заболевания (математическая модель: $p < 0,0001$; Concordant: 60,3%; Somers'D = 0,212).
5. Наибольшая связь с высокой гелиогеофизической активностью отмечалась в группах пациентов, умерших от осложненных внутримозговых гематом и атеротромботического инсульта ($p < 0,0001$ и $p = 0,003$). Во время геомагнитных бурь достоверно высокая смертность лиц с геморрагическим инсультом ($p = 0,01$). В период низкой солнечной активности рост числа мозговых инсультов в большей степени сопряжен с гипомагнитным состоянием окружающей среды. В этот период отмечается достоверно высокая смертность больных с неатеротромботическим типом инсульта ($p < 0,0001$).
6. Наиболее неблагоприятным метеорологическим периодом для пациентов с геморрагическим инсультом являются волны холода ($T^{\circ} < 3^{\circ}\text{C}$) ($p < 0,0001$) и резкие колебания атмосферного давления ($p = 0,035$). Продолжительный период волн жары ($T^{\circ} > 21^{\circ}\text{C}$) достоверно часто выступает триггерным механизмом развития инфаркта мозга ($p < 0,0001$). Установлено, что «острые» климатические

условия являются сезонным фактором риска субарахноидального кровоизлияния ($p=0,004$).

7. Пациенты пожилого и старческого возраста статистически часто испытывают метеопатические реакции при «острых» метеорологических условиях, которые приводят к осложнению течения основного заболевания ($p=0,014$). Максимум гелиотропной реакции достоверно часто наступает у более молодых пациентов (55-57 лет) ($p<0,0001$).
8. Наибольшее значение для прогноза неблагоприятного течения в острейшем периоде мозгового инсульта имеет совокупность таких метеорологических характеристик, как интенсивная инсоляция верхних слоев земной атмосферы ($p=0,03$), длительное воздействие высокой температуры ($p=0,04$) с резко выраженным суточным ходом ($p<0,0001$) в сочетании с высокой облачностью ($p=0,012$). Дефект системы терморегуляции оказывает существенное влияние на увеличение смертности в острейшем периоде заболевания у больных с ишемическим инсультом ($p<0,0001$), в пожилом возрасте и/или имеющих в анамнезе тяжелые соматические заболевания ($p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАБОТЫ

1. Выявленный пик сезонного ритма заболеваемости и смертности от МИ (с подъемом в зимний и ранневесенний период) может быть использован для адекватного планирования лечебно-профилактической помощи населению г. Ростова-на-Дону. В части снижения смертности целесообразно разработать дополнительный комплекс лечебных мероприятий в пользу рискованного периода.
2. При построении комплекса лечебно-профилактических мероприятий требуется принимать в расчет годовой сезонный цикл заболеваемости ишемическим/геморрагическим инсультом, и в качестве последовательных рекомендаций рассматривать коррекцию колебаний артериального давления, либо тромбогенной активности.

3. Высокая гелиогеофизическая активность является одной из предпосылок развития патологических нарушений системы гомеостаза. Лицам из высокой группы риска в этот период рекомендуется проведение контроля артериального давления и лабораторных анализов крови.
4. Выявленные метеорологические факторы риска развития МИ и смертности больных ЦВЗ в г. Ростове-на-Дону возможно экстраполировать на регионы со схожими климатическими условиями. Таковыми следует считать: резкие вариации температуры воздуха, атмосферного давления и силы ветра.
5. Выжидательная тактика ведения больных с симптоматическими аневризмами сосудов головного мозга требует обязательного учета сезонных факторов риска САК. Расчет значений клинического индекса патогенности обладает высокой прогностической значимостью степени раздражающего действия погодных факторов в генезе развития заболевания.
6. Включение мягкой гипотермии (обдыв холодным воздухом, мокрые простыни и т.д.) в комплексную терапию инсульта в первые 24 ч от начала заболевания позволит экранировать негативное средовое влияние и предупредить нежелательные последствия центральной гипертермии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении клинического исследования, направленного на определение результативности использования разработанных рекомендаций, а также верификации эмпирических гипотез, выдвинутых в процессе обсуждения результатов диссертационной работы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крупская (Долгушева), Ю.А. ОНМК и влияние на них факторов солнечной активности / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2012. – Т.14, № 22. – С. 36-43.
2. Крупская (Долгушева), Ю.А. Использование кластерного анализа в оценке статистически значимых связей между комплексом экзогенных факторов и характеристиками ОНМК / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2012. – № 2. – С. 83-91.
3. Крупская (Долгушева), Ю.А. Прогнозирование смертности в первые сутки вследствие развития мозгового инсульта / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // **Вестник РУДН. Серия Медицина**. – 2012. – № 7. – С. 152.
4. Крупская (Долгушева), Ю.А. ОНМК и влияние на них факторов геомагнитной активности / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2012. – Т.15, № 23. – С. 26-31.
5. Крупская (Долгушева), Ю.А. Влияние солнечной активности на ОНМК / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: материалы съезда. – Н. Новгород, 2012. – С. 116.
6. Krupskaya (Dolgusheva), J. Mortality Prognostics during First 24 Hours Due to Cerebral Stroke among Adult Population of Rostov-on-Don / V. Martirosyan, J. Krupskaya (Dolgusheva) // *Journal of Earth Science and Engineering*. CA, USA. 2012. Vol.2, N 6 (Serial Number 9). – P. 337-343.
7. Крупская (Долгушева), Ю.А. Анализ влияния солнечной активности на заболеваемость и смертность от мозговых инсультов в Ростове-на-Дону / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // **Социальные аспекты**

- здоровья населения.** – 2013. – Т.32, № 4(32) – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/499/30/lang,ru> (28.04.2017).
8. Krupskaya (Doligusheva), J. Study of the Factors Influencing Mortality from the Cerebral Stroke in Patients of Different Ages / / V. Martirosyan, J. Krupskaya (Doligusheva) // *British Journal of Medicine & Medical Research.* – London.UK, 2013. – Vol.3, N 4. – P. 1530-1557.
 9. Крупская (Долгушева), Ю.А. Изучение экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на смертность от МИ, у пациентов разных возрастных групп / В.В. Мартиросян, Ю.А. Крупская (Долгушева) // Тезисы докладов X Международной крымской конференции. – Коктебель, 2013. – С.194-195.
 10. Долгушева, Ю.А. Анализ влияния гелиогеофизических и метеорологических факторов на инсульты с учетом фаз солнечного цикла: монография / В.В. Мартиросян, Ю.А. Долгушева. – Ростов н/Д: Изд-во «АкадемЛит», 2014. – 412 с. – ISBN 978-8-904067-03-8.
 11. Долгушева, Ю.А. Вероятностный анализ влияния гелиогеофизической активности на развитие ишемических инсультов с учетом фаз солнечного цикла / Ю.А. Долгушева // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2015. – № 2. – С. 39-45.
 12. Долгушева, Ю.А. Ретроспективный анализ структуры смертности от мозговых инсультов у жителей Ростова-на-Дону (с учетом фаз солнечного цикла) / Ю.А. Долгушева // **Справочник врача общей практики.** – 2015. – № 3. – С.3-9.
 13. Долгушева, Ю.А. Исследование влияния средовых факторов риска на развитие мозговых инсультов у жителей Ростова-на-Дону / Ю.А. Долгушева // **Материалы VI Международной научно-практической конференции.** – Ростов н/Д, 2015. – С. 26-27.

14. Долгушева Ю.А. Гелиофизический импринтинг как эпигенетический процесс при заболевании и смертности от мозгового инсульта/ Ю.А. Долгушева // **Справочник врача общей практики.** – 2016. – № 3. – С. 20-25.
15. Долгушева Ю.А. Вероятностный анализ влияния экзогенных факторов риска на частоту возникновения геморрагических инсультов с учетом периода солнечной активности / В.В. Мартиросян, Ю.А. Долгушева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 1. – С. 52-59.
16. Долгушева, Ю.А. Комплексный анализ влияния экзогенных факторов риска на различные типы мозгового инсульта с учетом фаз солнечного цикла / Ю.А. Долгушева // Сборник материалов Молодёжного научного общества РостГМУ. – Ростов н/Д, 2016. – С. 61-63.
17. Долгушева, Ю.А. Метод интеллектуального анализа верификации типа мозгового инсульта / Ю.А. Долгушева // Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием. – Ставрополь, 2016. – С. 393-397.
18. Долгушева, Ю.А. Роль и значение гелиогеомагнитной активности в генезе развития мозгового инсульта / Ю.А. Долгушева // **Справочник врача общей практики.** – 2017. – № 1. – С. 23-28.
19. Долгушева, Ю.А. Построение математической модели верификации типа мозгового инсульта / Ю.А. Долгушева // Врач скорой помощи. – 2017. – № 3. – С. 68-75.
20. Долгушева, Ю.А. Результаты ретроспективного мультидисциплинарного исследования особенностей влияния гелиогеофизической активности на смертность от мозгового инсульта (по данным г. Ростова-на-Дону и г. Улан-Батора) / В.В. Мартиросян, В.В. Ефремов, Ю.А. Долгушева, Шагжаа Тунгалагтамир // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2017. – № 8. – С. 51-56

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛЖ: алкоголизм;
АГ: артериальная гипертензия;
АТБ: атеротромботический подкласс ишемического инсульта;
АС: атеросклероз сосудов головного мозга;
ВМГ: внутримозговые гематомы;
ВМГ с ВЖК: внутримозговые гематомы с внутрижелудочковым кровоизлиянием;
ВСА: высокая солнечная активность;
ГИ: геморрагический инсульт;
ЗП: заболевание почек;
ИБС: ишемическая болезнь сердца;
ИИ: ишемический инсульт;
ИМ: инфаркт миокарда;
МА: мерцательная аритмия;
МИ: мозговой инсульт;
неАТБ: неатеротромботический подкласс ишемического инсульта;
НСА: низкая солнечная активность
ПМИ: повторный мозговой инсульт;
СА: Солнечная активность;
САК: субарахноидальные кровоизлияния;
СД: сахарный диабет;
ЦВЗ: цереброваскулярные заболевания;
GG: гелиогеофизические /факторы/;
MD: метеорологические /данные/.
WSO: Всемирная организация по борьбе с инсультом;
WHO: Всемирная организация здравоохранения;