

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Мартirosян Вазген Варганович

Ростов-на-Дону  
2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	4
ВВЕДЕНИЕ. ....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....	19
1.1 Современные эпидемиологические аспекты изучения мозгового инсульта (с учетом региональных особенностей) . . . . .	19
1.2 Текущая концепция модифицированных факторов риска. ....	24
1.3 Окружающая среда как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. ....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	42
2.1 Характеристика периода исследования . . . . .	42
2.2 Критерии отбора факторов средовой активности . . . . .	45
3.2.1 Структура солнечно-земных связей. Источники получения информации. . . . .	45
2.2.2 Подгруппа SA (солнечная активность) . . . . .	46
2.2.3 Подгруппа GM (геомагнитная активность) . . . . .	50
2.2.4 Подгруппа MD (метеоданные по г. Ростову-на-Дону) . . . . .	51
2.2.5 Подгруппа IP (метеорологический индекс патогенности) . . . . .	54
2.3 Критерии формирования данных с медико-биологической информацией . . . . .	55
2.4 Дизайн исследования. ....	56
2.5 Методы статистической обработки и оценки данных. ....	61
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СМЕРТНОСТИ ОТ ИНСУЛЬТА У ЖИТЕЛЕЙ Г. РОСТОВА-НА-ДОНУ. ....	63
ГЛАВА 4. ВЕРИФИКАЦИЯ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА. ....	85
4.1 Разведочный анализ. ....	85
4.1.1 Проведение процедуры кластеризации. ....	85
4.1.2 Определение биотропных факторов средовой активности в генезе . . . . .	88

развития мозгового инсульта. ....	
4.1.3 Выявление клинических признаков-мишеней инсульта. ....	95
4.2 Оценка средовых факторов риска развития мозгового инсульта и смертности больных цереброваскулярными заболеваниями. ....	99
4.2.1 Стратификация экзогенных факторов риска у пациентов с разным типом мозгового инсульта. ....	101
4.2.2 Изучение гелио- и метеотропных реакций у пациентов разного возраста. ....	116
4.2.3 Выявление средовых предикторов неблагоприятного течения мозгового инсульта в острейшем периоде. ....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....	126
ВЫВОДЫ. ....	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	150
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ. ....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ. ....	180

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А: суточная амплитуда параметра;

АГ: артериальная гипертензия;

АЛК: алкоголизм;

АС: атеросклероз сосудов головного мозга;

АТБ: атеротромботический подкласс ишемического инсульта;

ВВП: валовой внутренний продукт;

ВМГ: внутримозговые гематомы;

ВМГ с ВЖК: внутримозговые гематомы с внутрижелудочковым кровоизлиянием;

ВОЗ (англ. WHO): Всемирная организация здравоохранения;

ВСА: высокая солнечная активность;

ГИ: геморрагический инсульт;

ЗП: заболевание почек;

ИБС: ишемическая болезнь сердца;

ИИ: ишемический инсульт;

ИМ: инфаркт миокарда;

МА: мерцательная аритмия;

МГГ: Международный геофизический год;

МИ: мозговой инсульт;

МКБ-10: «Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти» 10 пересмотра;

ММП: межпланетное магнитное поле Земли;

МОАГ: Международное общество по артериальной гипертензии;

МОНИКА (англ. MONICA): мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска;

МЦД: Мировые центры данных;

НАБИ: Национальная ассоциация по борьбе с инсультом;

неАТБ: неатеротромботический подкласс ишемического инсульта;

НСА: низкая солнечная активность;

ОНМК: острое нарушение мозгового кровообращения;  
ПМИ: повторный мозговой инсульт;  
РК: регрессионный коэффициент;  
СА: Солнечная активность;  
САК: субарахноидальные кровоизлияния;  
СД: сахарный диабет;  
СПИД: синдром приобретенного иммунного дефицита;  
ССЗ: сердечно-сосудистые заболевания;  
ССС: сердечно-сосудистая система  
ФЗ: Федеральный закон;  
ФР\_МИ: факторы риска мозгового инсульта;  
ЦВЗ: цереброваскулярные заболевания;  
ЦГБ: Центральная городская больница;  
ЭМП: электромагнитное поле;  
ЭФР\_МИ: экзогенные факторы риска мозгового инсульта;  
DANNIE: авторский массив базы исследования (данные);  
GG: гелиогеофизические /факторы/;  
h: среднесуточная относительная влажность;  
I: метеорологический индекс патогенности;  
MD: метеорологические /данные/;  
n: среднесуточный балл облачности;  
NSSDC: National Space Science Data Center;  
p: среднесуточное атмосферное давление;  
SEC: Space Environment Center;  
SPIDR: Space Physics Interactive Data Resource;  
 $t^0$ : среднесуточная температура воздуха;  
v: среднесуточная сила ветра;  
WSO: Всемирная организация по борьбе с инсультом;  
WHO: Всемирная организация здравоохранения;  
 $\Delta$ : межсуточное изменение параметра.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Наблюдаемая в настоящее время пандемия сосудистых заболеваний головного мозга обуславливает церебральный инсульт как глобальную проблему здравоохранения (Одинак М.М., 2014; WHO, Burden of Disease Statistics; Mukherjee D. et al., 2011; Krishnamurthi R.V. et al., 2013; Mozaffarian D. et al., 2015). Так, по данным WSO ежегодное развитие инсульта регистрируется у 17,3 млн. человек (WSO, Annual Report. 2015 г). Согласно анализу глобального бремени болезни, начиная с 1990 г., прирост заболеваемости составил 68% (Feigin V.L. et al., 2014). В частности отмечается, что за последние 40 лет в странах со средним и низким уровнем доходов заболеваемость инсультом увеличилась более чем на 100% (Feigin V.L. et al., 2009). В России, по сведениям национального популяционного регистра, заболеваемость инсультом остается на стабильно высоком уровне и составляет 2,6-3,16 на 1000 населения в год. При этом, динамика заболеваемости свидетельствует об устойчивой тенденции к росту примерно на 0,5-1% в год (Кадырмаева Д.Р., 2004; Праздничкова Е.В. с соавт., 2014).

Основываясь на официальной статистике ВОЗ, в 2012 г. в результате мозгового инсульта (МИ) умерло 6,7 млн. человек (WHO, Fact sheet N317. 2015). При этом, известно, что более чем 2/3 этих смертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В экономически развитых странах, напротив, в последнее десятилетие отмечается стойкое снижение смертности от МИ (Truelsen T. et al., 2007; Johnston S.C. et al., 2009; Go A.S., et al., 2013). В России ежегодная смертность от МИ занимает второе место после кардиоваскулярных заболеваний и остается одной из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения) (Стаховская Л.В., Котов С.В. с соавт., 2013; Одинак М.М., 2014).

Ежегодно порядка 5 млн. человек после перенесенного инсульта становятся инвалидами (WSO, Annual Report. 2015 г). Считается, что на общемировом уровне МИ является второй ведущей причиной инвалидности населения, обуславливая

до 10% полной утраты трудоспособности (Alberts M.J., 2002; Currie D., 2013). Согласно исследованию последствий МИ в РФ, постинсультная инвалидизация 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).

Не смотря на то, что в мире наметилась тенденция к снижению смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), по прогнозам специалистов к 2030 г. заболеваемость населения МИ может увеличиться до 70 млн. человек, а к 2050 г. число умерших от инсульта возрастет втрое (Голдштейн Л. с соавт., 2002; Feigin V.L. et al., 2014). Среди множества гипотез, обосновывающих рост заболеваемости МИ, наиболее правдоподобным выглядит предположение о связи ЦВЗ с увеличением продолжительности жизни и, соответственно, с растущей долей пожилых людей в общей структуре современной популяции (Sarti C. et al., 2000; Howard V.J. et al., 2002). Известно, что абсолютный риск МИ увеличивается с возрастом, а например, по данным Фремингемского исследования после 55 лет риск развития инсульта удваивается в каждое десятилетие последующей жизни (Медик В.А., 2003).

С другой стороны, ключевую роль в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга в последние десятилетия принято отводить распространению синдромов кардиоваскулярной патологии: артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, атеросклерозу и гипертрофии левого желудочка сердца, которые по сравнению с более поздними периодами наблюдения все чаще проявляют себя в более молодом возрасте (Wolf P.A. et al., 1991). Так, согласно результатам международных мультицентровых исследований глобального бремени инсульта, заболеваемость в возрастной группе 20-64 года выросла с 1990г на 25% и составила 31% от общего количества больных инсультом (Feigin V.L. et al., 2014). Установлено, что ранняя преждевременная смерть от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) также непосредственно связана с наличием синдромов кардиоваскулярной патологии, которые все значительнее проявляют себя в различных возрастных группах (MacMahon S. et al., 1990).

Стремительный рост смертности от ЦВЗ в группе 25-64 года, начиная с 1990г, отмечается и в России (Оганов Р.Г с соавт., 2008).

В генезе развития МИ невозможно не отметить существование факторов риска поведенческого характера. Согласно рекомендациям ВОЗ, подавляющее большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (до 80%) можно предотвратить путем принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака (вклад в смертность 17,1%), ожирение (8,9%), недостаточное потребление фруктов и овощей (6,9%), отсутствие физической активности (4,6%) и чрезмерное употребление алкоголя (15,4%) (Global Programme, 2002; WHO, Fact sheet N317, 2015).

Многообразие патологических процессов и клинических синдромов, приводящих к развитию ОНМК (гетерогенность мозгового инсульта), с течением времени способствовало формированию концепции факторов риска (Суслина З.А., Варакин Ю.Я. с соавт., 2006; Одинак М.М. с соавт., 2007; Инсульт, 2008). Одно из направлений указанной концепции состоит в потребности проведения сравнительных оценок степени участия факторов риска в процессе развития острой цереброваскулярной патологии. Согласно данным крупного популяционного исследования последних лет, ведущую роль в генезе развития МИ играют артериальная гипертензия и мерцательная аритмия. Последующими предикторами сосудистого риска являются: курение табака, гиперлипидемия и сахарный диабет (Banerjee A. et al., 2008).

Начавшиеся в 1970-х гг. в странах Запада процессы, характерные для кардиоваскулярной революции, привели к существенному снижению смертности от болезней системы кровообращения. В России для обеспечения перелома в борьбе со смертностью от МИ требуется перенять этот передовой опыт. Теория кардиоваскулярной революции связывает это снижение с индивидуально-направленной профилактикой ОНМК, современными методами диагностики и доклиническими выявлениями наиболее значимых репрезентативных синдромов (Blaster T. et al., 2000; Суслина З.А. с соавт., 2010; Помников В.Г. с соавт., 2010).



Таким образом, учитывая современные тенденции и сложившуюся высокую клиническую и социальную значимость ОНМК, можно сделать заключение: патофизиологическое обоснование эндогенных и изучение экзогенных факторов риска в этнологии и патогенезе МИ 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 появлению новых факторов риска МИ (Фокин В.А., 2008). Данное обстоятельство привело к тому, что в настоящее время уже описано более 100 модифицируемых факторов риска, значение ряда которых, по мнению специалистов, может быть преувеличено (Симоненко В.Б., Широков Е.А., 2008). На первый план современной концепции модифицированных факторов риска выходят попытки стратификации риска развития МИ, позволяющие оценить вклад в общую смертность изолированного фактора риска, либо их некоторой совокупности (Одинак М.М. с соавт., 2005; Скворцова В.И. с соавт., 2006; Banerjee A. et al., 2008).

С другой стороны, есть все основания полагать, что агрессивное воздействие факторов окружающей среды может проявляться ростом уровня сосудистых заболеваний головного мозга. Согласно данным мультицентрового исследования глобального бремени и факторов риска инсульта, проведенного в 188 странах (за период 1990-2013 гг.), не менее 10% случаев МИ могут быть объяснены наличием фактора риска окружающей среды (Feigin V.L. et al., 2016). Например, известно, что периоды роста и снижения ССЗ находятся в опосредованной зависимости от 11-летней цикличности солнечной активности (СА). Впервые эту связь описал в своих работах А.Л. Чижевский (Чижевский А.Л., 1976). При этом, ряд авторов считает, что если продлить синусоиду «циклов

Чижевского», сохранив выявленные закономерности, то пики СА совпадают с флюктуациями цереброваскулярной заболеваемости в 50-80-х годах прошлого столетия (Симоненко В.Б. с соавт., 2008).

Среди наиболее значимых предикторов гелиогеофизической (GG) активности, предрасполагающих к возникновению и/или ухудшению течения ЦВЗ, чаще всего рассматривают: солнечную (вспышечную) активность (Казначеев В.П. с соавт., 1985; Новоселов В.П., 1989; Мерзляков С.П., 1991); повышенную геомагнитную активность (Бреус Т.К., 2003; Бреус Т.К., Рапопорт С.И., 2003). Отдельно выделяют понятие «геомагнитная буря» (Чибисов С.М., 2006); космические лучи (корпускулярное излучение) (StoupeI E., 2006; StoupeI E., Babayev E.S. et al., 2006); слабые электромагнитные поля (внешние ЭМП) (Девидин Д.В., 2005; Матвеева Э.Т. с соавт., 2005) и т.д. Представляют интерес работы по выявлению влияния повышенной GG-активности на изменения системы гомеостаза и показателей микроциркуляции крови, которые способствуют декомпенсации мозгового кровообращения (Платонова А.Т. с соавт., 1969; Пяткин В.П. с соавт., 1984; Ораевский В.Н. с соавт., 1996; Пикин Д.А., 1998; Гурфинкель Ю.И., 2004).

Не менее важными факторами внешней среды, влияющими на сосудистые заболевания головного мозга, считаются факторы метеорологического (MD) происхождения, формирующие погоду (Беленькая Р.М., 1978; Бокша В.Г. с соавт., 1980; Никберг И.И. с соавт., 1986; Хаснулин В. И. с соавт., 2015). В частности, обращает на себя внимание зарегистрированный всплеск заболеваемости МИ в 2010 г., который, по мнению ряда специалистов, являлся следствием волн жары (Черешнев В.А. с соавт., 2013).

В то же время необходимо отметить, что, учитывая особенность РФ в огромной протяженности территории, явно недостаточно длительных, однотипных экспериментов, выполненных одновременно в разных точках страны. Как показал анализ существующих работ тематической направленности, недостаточно исследованы 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 недостаточно 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

Впервые были получены репрезентативные региональные данные по структуре смертности от ОНМК за периоды высокой и низкой 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 GG- и 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 инсульта 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 работы

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 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). Исследование динамики заболеваемости, а также состава и структуры смертности от МИ производилось посредством ретроспективного анализа (случай-контроль). Математические методы исследования состоят из графиков, таблиц и диаграмм, построенных на основе временных (динамических) рядов, характеризующих годовую заболеваемость в совокупной выборке, а также статистических методов сравнительной оценки уровня заболеваемости в группах, выделенных по эпидемиологическим признакам и модифицированным факторам риска (анализ таблиц сопряженности и непараметрические методы). Верификация средовых факторов риска в генезе развития МИ производилась посредством противопоставления временных рядов медико-биологических показателей с GG- и MD-факторами. Конструкция периода исследования (с четким разделением на два биполярных отрезка – период ВСА и период НСА) позволила реализовать методику «шкала максимального различия». В процессе исследования использованы 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. Ростов-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 инсультов, 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 (АТБ) инсульта. Причем, для ГИ выявлена взаимосвязь локализации очага поражения с периодом СА: в период ВСА с правосторонней локализацией (сдвиг вправо), а в период НСА - 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  $T^0 > 21^{\circ}\text{C}$ ) 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

Согласно приказа Министерства здравоохранения РО от 25.10.2000 N 248 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения», нейрососудистое отделение МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко обозначено одним из основных профильных центров, куда необходимо обеспечить незамедлительный перевод больных в острой стадии инсульта.

Проанализировав за 2000-2002 и 2008-2010 гг. протоколы вскрытий лиц, умерших от МИ в МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону, куда в основном госпитализировались лица с данной патологией, был получен репрезентативный и достаточный объем совокупной выборки ( $n=1135$ ) по региональной смертности от ОНМК за периоды ВСА и НСА.

Установленный период наблюдения в диссертационном исследовании (6 лет) соответствует рекомендациям в случаях использования в анализе ежедневных данных (Методические рекомендации, 2012). Город Ростов-на-Дону расположен на юго-востоке Восточно-Европейской равнины, протяженность с севера на юг составляет 32,5 км, а с запада на восток – 27 км, что также соответствует требованиям «Методических рекомендаций по оценке риска и ущерба от климатических изменений, влияющих на повышение уровня заболеваемости и смертности в группах населения повышенного риска» (Методические рекомендации, 2012). В качестве источника МД-данных использовался архив погоды в г. Ростове-на-Дону за 2000-2002 и 2008-2010 гг. (метеостанция «Ростов-на-Дону»). Атм. давление на высоте метеостанции 75м. над уровнем моря, частота измерений – каждые 3 часа. Каталоги архива находятся по адресу: <http://rostovmeteo.ru/>. Ряды GG-индексов за тот же период наблюдения получены из каталогов Space Environment Center (SEC) (<http://sec.noaa.gov>), National Space Science Data Center (NSSDC) (<http://nssdc.gsfc.nasa.gov>) и Space Physics Interactive Data Resource (SPIDR) (<http://spidr.ngdc.noaa.gov/spidr>). Все необходимые данные по средней активности, полученные для диссертационного исследования, находятся в открытом доступе.

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).

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).

#### Внедрение результатов

Основные положения и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебно-методический процесс на кафедре нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и их можно рекомендовать в клиническую практику неврологических центров, занимающихся лечением больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

#### Личный вклад автора

Комплекс исследований, результаты которых приведены в настоящей диссертационной работе, выполнен в рамках научно-исследовательской работы при непосредственном участии автора. Самостоятельно выполнен сбор и анализ материала, на основании полученных результатов и изучения 253 источников научной литературы сформулированы основные положения диссертационной

работы. Самостоятельно и в соавторстве подготовлены и опубликованы материалы работы в периодических научных изданиях и в виде монографии.

#### 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные эпидемиологические аспекты изучения мозгового инсульта (с учетом региональных особенностей)

Научно обоснованные мероприятия планирования и организации действенной системы профилактики и лечения больных ОНМК должны основываться на достоверных эпидемиологических данных, статистическом анализе экзогенных и эндогенных факторов риска, которые могут существенно влиять на возникновение и течение заболевания как в конкретном регионе (с учетом его географических, экологических, этнических и других особенностей), так и страны в целом. По мнению группы экспертов, оптимальным источником достоверной эпидемиологической информации является метод территориально-популяционного регистра, который создает научную основу для организации медицинской помощи в каждом регионе, позволяет оценивать ее адекватность и рассчитывать потребности в профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятиях (Гусев Е.И. с соавт., 2007; Скворцова В.И., 2008; Суслина З.А., 2008).

В 1983 году под эгидой ВОЗ был дан старт международному исследованию MONICA, целями и задачами которого являлись мониторинг тенденций и анализ факторов, определяющих развитие кардиоваскулярных заболеваний. В течение 10 лет было охвачено свыше 15 млн. человек, а результаты, представленные в специальном издании ВОЗ, послужили основой для ряда фундаментальных аналитических работ, в которых впервые по единым критериям был произведен сравнительный анализ данных из различных стран мира (Суслина З.А., 2008; Malmgren R., 1987; Keil U., Kuulsmaa K., 1989; Asplund K., et al., 1995; Wardlaw G., et al., 1996; Awada A., 1999; Fan C.W. et al., 2000; Kwon S.U., et al., 2000; Tanizaki Y., et al., 2000; Derex L., 2000). Учитывая отечественный аспект этого международного исследования, следует отметить, что эпидемиологический

анализ в рамках программы MONICA проводился на территории Москвы, Сибири, Урала и южных областей РФ. Как оказалось, полученные результаты было невозможно сопоставить с данными исследований, которые проводились в Москве методом регистра 1972–1975 гг. Сказались существенные различия программ исследования, включения в анализ отличных возрастных групп населения и т.д. Кроме того, учитывая особенность РФ в огромной протяженности территории, наличии разных климатических зон, этническом многообразии населения и различной степени урбанизации, полученные эпидемиологические показатели не позволили экстраполировать их на всю страну (Фейгин В.Л. с соавт., 2001; Гусев Е.И. с соавт., 2003).

Учитывая острую медико-социальную проблематику инсульта, а также обстоятельства, изложенные выше, было принято решение о том, что в России явно недостаточно проведено эпидемиологических исследований, выполненных на стандартизованном международном уровне. В части решения этих задач в 1999 году совместным решением Всероссийского научного общества неврологов, Общества по борьбе с артериальной гипертонией и Общества клинических фармакологов была учреждена некоммерческая профессиональная организация «Национальная ассоциация по борьбе с инсультом» (НАБИ). Ассоциация объединила профессиональных участников, в сферу компетенции которых входит научно-исследовательская и практическая деятельность по лечению, профилактике и исследованию факторов риска ОНМК. Заявленные цели НАБИ представлены на рисунке 1.

В 2000 г. была создана программа «Регистр инсульта в РФ», учредителем которой выступила НАБИ совместно с группой экспертов Европейского представительства ВОЗ. Реализация указанной программы позволила организовать сеть региональных центров, в сферу обязанностей которых входит сбор, обработка и ежемесячный анализ информации о заболеваемости населения МИ. Международная стандартизация полученных результатов достигалась благодаря разработанным и внедренным методическим рекомендациям

(инструкциям) по проведению исследования (Гусев Е.И., с соавт., 2001; Скворцова В.И., с соавт., 2005).

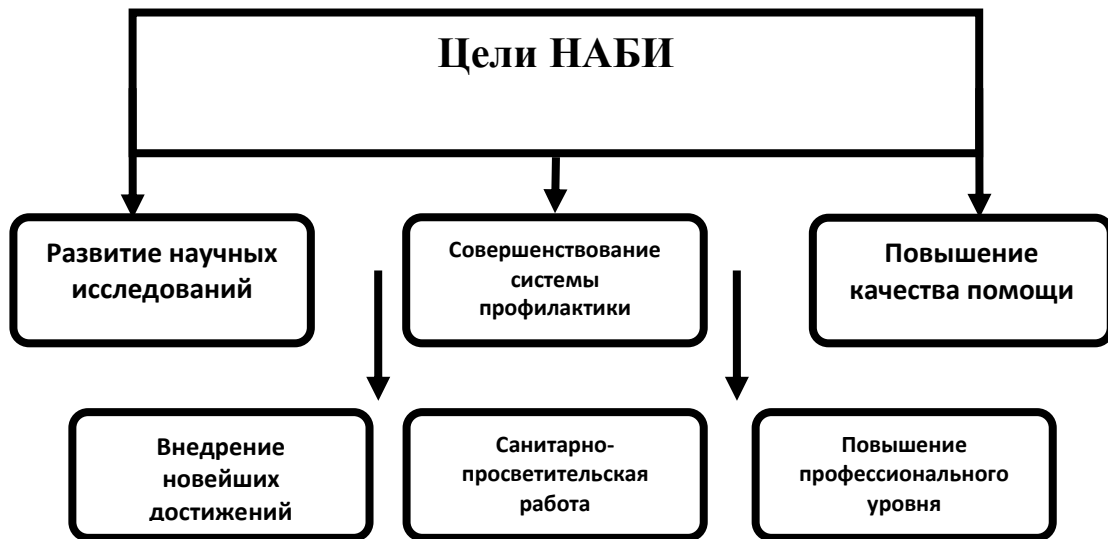


Рисунок 1. – Заявленные цели НАБИ по борьбе с инсультом

В результате проведения ряда многоцентровых эпидемиологических исследований было доказательно продемонстрировано, что реальная заболеваемость МИ в стране значительно отличается от данных официальной статистики. Наиболее остро эта проблема коснулась крупных мегаполисов (таких как Москва или Новосибирск), где точность диагностики инсульта находится на объективно высоком уровне. Тем не менее, расхождение данных государственной статистики с фактическим положением дел (в т.ч. и с учетом лиц трудоспособного возраста) достигало 30-35% (Гусев Е.И. с соавт., 2007; Стаховская Л.В. с соавт., 2013). Кроме того, удалось установить достаточно важные отечественные региональные особенности заболеваемости МИ (в части преобладания геморрагических форм) по мере продвижения с запада на северо-восток страны (Лебедев И.А., Иванова Н.Е. с соавт., 2010).

Анализируя структуру заболеваемости в России по типам инсульта, определено, что преобладающую роль в этом заболевании, также как и в большинстве стран мира, принадлежит ИИ. Согласно результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010 гг.), соотношение ИИ и ГИ на подавляющем большинстве территорий РФ составило 5:1 (Стаховская Л.В.,

2013). Стоит отметить, что в динамике последних десятилетий в этом соотношении намечается явный сдвиг в пользу кровоизлияний (3,5:1 по сравнению с 5:1 в 1970-1980 гг.) (Гусев Е.И. с соавт., 2003). На современном этапе принято увязывать эту тенденцию со сложной экономической ситуацией в стране, с существенным увеличением заболеваемости населения артериальной гипертензией, а также не всегда адекватной ее терапией (Айриян Н.Ю., 2006).

Актуальное процентное распределение ИИ, внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний в общей структуре ЦВЗ представлено на текущей диаграмме (рисунок 2). Статистика летальности по видам инсульта представлена на рисунке 3 (Скворцова В.И., 2005; Суслина З.А., 2009; Стаховская Л.В., 2013).



Рисунок 2. – Соотношение (%) распространенности по видам инсульта

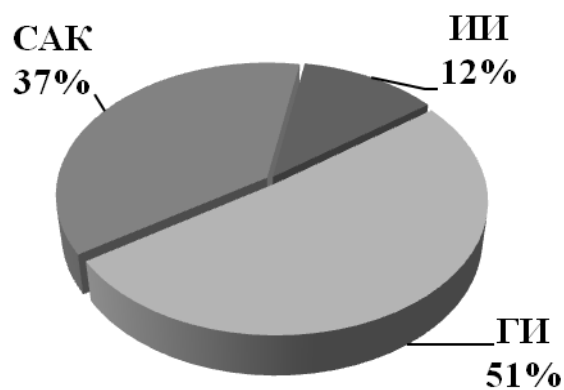


Рисунок 3. – Статистика летальности по видам инсульта

Эпидемиологические показатели МИ среди жителей Ростовской области (РО) сопоставимы с таковыми показателями по Российской Федерации. В среднем в РО ежегодно фиксируется порядка 14 тысяч случаев МИ. Средневзвешенное значение заболеваемости в 2010 г. составляло 345,0 случаев на 100 тыс. человек. Возросла госпитализация пациентов с отягощенным преморбидным фоном, в связи с этим летальность от МИ остается на достаточно высоком уровне и составляет 18,9%. Доля ЦВЗ в структуре инвалидности в 2010 г. составила 40%.

В целях снижения уровня заболеваемости, инвалидности и смертности от ЦВЗ министерством здравоохранения РО была разработана областная

долгосрочная целевая Программа «Развитие здравоохранения РО на 2010-2013 гг.». Реализация Программы позволила стабилизировать заболеваемость МИ и инфарктом миокарда за период с 2011 по 2013 гг. на 12% по отношению к 2010 г., а также снизить смертность от ЦВЗ до 205,0 случаев на 100 тыс. чел. к 2013 г. (Бекетов А.П. с соавт., 2014).

Один из важнейших показателей деятельности стационара – летальность. Исходя из отчетов о лечебно-диагностической работе МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону (куда в основном госпитализировались лица с цереброваскулярной патологией), данный показатель из года в год оставался на высоком уровне, показывая рост в течение всех анализируемых лет. Так, в 2010 г. показатель летальности составил 16,85%, а в 2009-2008 гг. – 15,88% и 14,95% соответственно. Прежде всего, это объяснялось увеличением доли больных, поступающих в стационар машиной «скорой помощи» в тяжелом и крайне тяжелом состояниях и увеличением доли лиц пожилого и старческого возрастов. Кроме того, на рост летальности в 2010 г. повлияла тяжелая метеорологическая ситуация в летний период (жара), снижающая реактивность организма человека, особенно в пожилом и старческом возрасте, и отрицательно влияющая на микроклимат в стенах стационара.

Среди нозологических причин летальных исходов абсолютно лидирующими оставались болезни кровообращения (шифр МКБ 100-99, в т. ч. 160-69): 94,2% от всего числа умерших в 2010 г. и 87,2% – умерших в 2009 г. Основную долю из этого класса составляли кардиоэмболические инсульты (в 2010 г. – 75,2%, в 2009 г. – 67,8%); кровоизлияния в головной мозг составили 18,2% (2010 г.) и 24,6% (2009 г.); САК – 1,7% в 2009-2010 гг.

Таким образом, грамотно проведенная диагностика, своевременно назначенные профилактика и лечение – это основополагающая триада, на которой основывается борьба с МИ. Создание современной национальной системы эпидемиологического надзора позволит оперативно выявлять приоритетные направления в этой борьбе, грамотно планировать профилактическое

вмешательство, а также проводить мероприятия, направленные на улучшение показателей заболеваемости населения и снижения уровня летальности.

### 1.2 Текущая концепция модифицированных факторов риска

Известно, что отличительной особенностью МИ является особое многообразие патологических процессов и клинических синдромов, которые способствуют его развитию (Гусев Е.И., 1997; Одинак М.М. с соавт., 2005; Dyken M.L. et al., 1984; Tan N.C. et al., 2002; Ariesen M.J., et al., 2003). Развитие широкомасштабных прогностических исследований заболеваемости населения ЦВЗ способствовало созданию и развитию концепции факторов риска, окончательное формирование которой продолжается и по настоящее время. Научная основа современных представлений о факторах риска основывается на оценке вероятности развития заболевания в зависимости от потенциально опасных поведенческих, клинических, биохимических и иных характеристик, а также производственной либо окружающей среды (Мисюк Н.С., 1987; Фоякин А.В. с соавт., 2005; Суслина З.А. с соавт., 2010; Одинак М.М., 2014; Sandercock P.A.G. et al., 1989; Adams H., 2003). Внедрение новых технологических методов (компьютерная томография, УЗИ, ангиография и т.д.), а также совершенствование уровня лабораторных тестов (углеводный и липидный обмен, состояние гемостаза и т.д.) регулярно приводит к описанию новых факторов риска, тесная связь которых с основным заболеванием не вызывает сомнений (Фокин В.А., 2008). Так, согласно последним рекомендациям ВОЗ/МОАГ, основными модифицированными факторами риска МИ на современном этапе являются:

- повышенное систолическое или диастолическое артериальное давление;
- транзиторная ишемическая атака;
- сахарный диабет;
- заболевания сердца (в частности – нарушение сердечного ритма);
- курение табака;
- гиперагрегация тромбоцитов и повышение фибриногена;



- экзогенные интоксикации (алкоголизм, наркомания);
- инфекционные заболевания (СПИД, лептоспироз);
- применение пероральных контрацептивов.

Постепенно на первый план современной концепции модифицированных факторов риска выходят попытки построения математических моделей, позволяющих оценить вклад в общую смертность изолированного фактора риска, либо их некоторой совокупности (Клименко Д.Г., Одинак М.М., 2009). Например, учитывая рекомендации ВОЗ/МОАГ, можно произвести определенную стратификацию риска развития МИ. Считается, что наличие у пациента 1-2 факторов риска совместно с артериальной гипертензией 2-й степени говорит о «средней» степени риска инсульта, а в случае развития гипертензии 3-й степени риск повышается до категории «высокий». Одновременное наличие у пациента ассоциированного клинического состояния в виде заболеваний сердца, почек, сосудов и артериальной гипертензии любой степени приводит в итоге к «очень высокому» риску развития МИ. Также в очень высокой группе риска находятся пациенты, имеющие в совокупности 3 и более факторов риска, включающие в себя повреждения органов-мишеней, сахарный диабет и артериальную гипертензию 3-й степени.

Заслуживает внимание модель Н.С. Мисюк, который из пятидесяти факторов риска выделил тринадцать, упорядоченные по степени их значимости (Мисюк Н.С., 1987) (рисунок 4). Предполагается, что оперируя суммой баллов, можно произвести математическую оценку вероятности развития ЦВЗ. Например, совокупность нескольких факторов риска, дающих в сумме 7 баллов, существенно повышает риск развития МИ у пациента из группы риска возрастом до 50 лет, 10 баллов – 50-60 лет и свыше 12 баллов говорит о высоком риске инсульта у пожилого человека.

Основываясь на результатах Фрамингемского исследования, была создана система для оценки риска ССЗ, которая в свою очередь позволяет установить связь МИ с важнейшими синдромами кардиоваскулярной патологии (MacMahon S. et al., 1990; Wolf PA et al., 1991). К ним относятся: артериальная гипертензия;

фибрилляция предсердий; гипертрофия левого желудочка сердца; атеросклеротические изменения сосудов и изменения свойств крови.

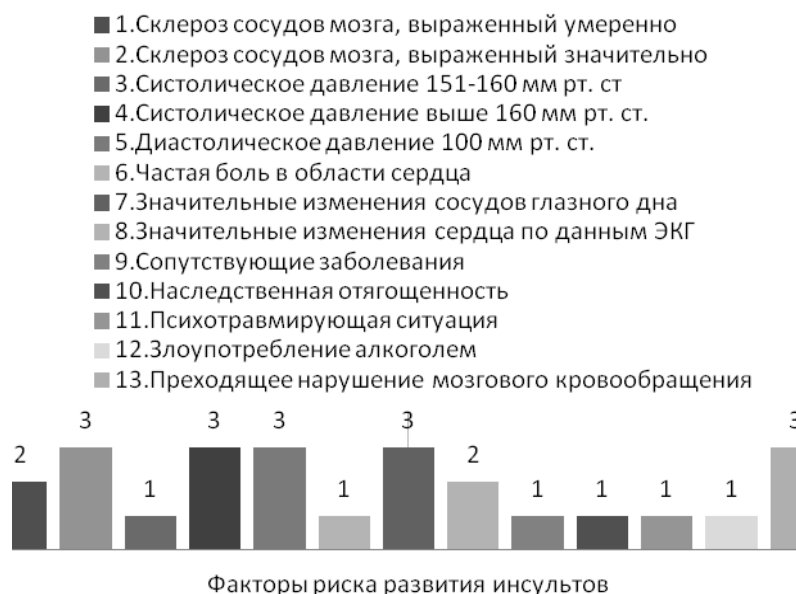


Рисунок 4. – Факторы риска развития инсульта. По оси абсцисс – факторы риска, по оси ординат – баллы

Наиболее полное представление о степени риска можно получить при изучении основного, наиболее распространенного синдрома, – артериальной гипертензии. По результатам крупных клинических исследований распространенность артериальной гипертензии в популяции достигает 20-30%, и 78,2% у лиц, перенесших инсульт (PROGRESS collaborative group, 2001; Виберс Д. с соавт., 2005). По результатам Регистров инсульта, организованных НАБИ, артериальная гипертензия в России является самым распространенным из всех изучаемых факторов риска и наблюдается у 92,5% больных, перенесших инсульт (Стаховская Л.В. с соавт., 2013).

Среди коронарогенных и не коронарогенных заболеваний сердца, определяющих риск кардиоэмболических осложнений, принято выделять инфаркт миокарда, ИБС, аневризму стенки левого желудочка сердца, атеросклеротические изменения клапанного аппарата сердца, пролапс митрального клапана, кардиомиопатию и стеноз. Обособленное место занимает фибрилляция предсердий. По данным Регистров частота мерцательной аритмии в России как фактора риска инсульта составляет 25%, инфаркта миокарда – 13,7%, а в

совокупности синдромы заболеваний сердца диагностируется у 65,6% больных инсультом (Стаховская Л.В. с соавт., 2013).

Немаловажную роль в развитии МИ играют изменения свойств крови (например, гиперкоагуляция и гипервискозность), которые могут быть обусловлены такими заболеваниями (факторами риска инсульта) как сахарный диабет (выявляется у 17% заболевших), дислипидемия (58,8% наблюдений), курение табака (выявляется у 39,4% больных инсультом) и т.д. (Широков Е.А., 2011; Стаховская Л.В. с соавт., 2013; Магомаев М.Ф., 2015). По мнению ряда специалистов, выраженное атеросклеротическое поражение сонных артерий в 25-40% случаев является причиной развития ОНМК (Фокин А.А. с соавт., 2016).

Результаты некоторых крупных популяционных исследований позволили выявить набор факторов риска, которые существенно оказывают влияние на рост преждевременной смертности от ЦВЗ (Моисеев В.С. с соавт., 2002; Mancía G., 2004; Фонякин А.В. с соавт., 2005). На рисунке 5 схематично отображен относительный вклад этих факторов риска в общую смертность.

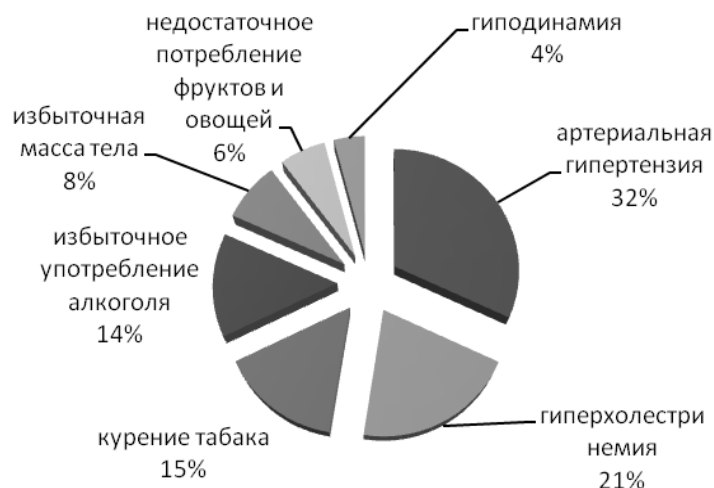


Рисунок 5. – Вклад в общую смертность модифицированных факторов риска мозгового инсульта

Так, основной вклад в деструктивные процессы в генезе развития МИ оказывают злокачественная артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, а также некоторые формы девиантного поведения (алкоголизм и курение табака).

Кроме того, текущая концепция модифицированных факторов риска подразделяет значимость каждого фактора на следующие категории: значимые, сомнительные и имеющие дополнительное значение, а с точки зрения возможности их коррекции – на корригируемые и не корригируемые.

К некорректируемым факторам риска относят: возраст (в возрасте 65 лет и старше риск развития МИ увеличивается на 75%), пол (у мужчин риск развития МИ на 30 % выше, чем у женщин), этническую принадлежность (например, у представителей негроидной расы риск развития МИ выше, чем у представителей европеоидной расы) и наследственность (в семьях больных МИ установлена наследственная предрасположенность).

Таким образом, анализ современной концепции модифицированных факторов риска инсульта позволил установить, что в генезе развития МИ и смертности больных ЦВЗ основными факторами риска выступают сосудистые события. При формировании массива медико-биологических данных было учтено, что злокачественное течение артериальной гипертензии, атеросклероз, а также мерцательная аритмия, наряду с некоторыми формами девиантного поведения, играют основную роль в патогенезе заболевания.

### 1.3 Окружающая среда как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии

Известно, что изменение тех или иных факторов окружающей среды вызывает в организме ответную реакцию приспособительного характера. В последнее время активно развивается специальный междисциплинарный раздел геофизики и астрофизики «солнечно-земные связи», в сферу компетенции которого входят вопросы, связанные с изучением взаимосвязей между земными явлениями и физическими процессами, протекающими на Солнце. Проследив цепочки солнечно-земных связей, были установлены каналы передачи энергии Солнца к биологическим объектам как прямые (непосредственно солнечная активность), так и опосредованные (через геомагнитную активность и метеорологические эффекты). Появились новые направления биофизики –

гелиобиология и космическая биология, основы которой были заложены еще в 20-ые годы прошлого столетия А.Л.Чижевским (Чижевский А.Л., 1976).

Определено, что после вспышки на Солнце в течение примерно 8 минут солнечный свет и рентгеновское излучение достигают атмосферы Земли. Изменение магнитосферного фона Земли (магнитная буря) начинается примерно через сутки. Основные гипотезы, на доказательство которых направлены усилия исследователей, предполагают, что указанные процессы самым непосредственным образом влияют на функционирование организма, что выражается в ухудшении состояния (адаптационный десинхроноз) сразу после солнечной вспышки или с началом магнитной бури. Последствия этих воздействий наиболее выражены и опасны для организма уже находящегося в условиях внутреннего стресса (Мизун Ю.Г. с соавт., 1991; Хабарова О.В., 2008).

Первым обратил внимание на наличие связи между активным Солнцем и острой сердечно-сосудистой патологией швейцарский исследователь С.Kindlimann, который сопоставил случаи внезапной смерти (в расчете на 10000 населения) с прохождением группы пятен через центральный меридиан Солнца. Его наблюдения охватывали период с 1904 по 1924 гг. и показали рост числа случаев внезапной смерти в годы повышенной СА (Kindlimann С., 1925). В нашей стране такого рода исследования были инициированы геофизиком М.Н. Гневнышевым и курортологом Г.М. Данишевским (Данишевский Г.М., 1955; Гневнышев М.Н. с соавт., 1971). Показано, что в дни геомагнитных возмущений количество сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также число случаев скоропостижной смерти, по сравнению с магнитно-спокойными днями, как правило, существенно выше (согласно приведенным данным в 2-2,7 раза;  $P < 0,001$ ). При этом обращает на себя внимание синхронность проявления указанных явлений, а также отсутствие связи с географическим расположением городов, которые являлись источниками получения банков данных медико-биологической информации (Новикова К. Ф. с соавт., 1971).

А.М. Кочетов и Л.Г. Козырь пришли к заключению, что наибольшее число дебютов сосудистых катастроф (МИ) отмечается в день возникновения магнитной

бури и в ближайшие сутки – двое после нее. То, что пик заболеваемости приходится на первый или второй день после магнитной бури позволило говорить о реактивности самого организма и о латентном периоде в развитии осложнений (Кочетов А.М., Козырь Л.Г. с соавт., 1977). В.Г. Бардов, проанализировав за 11 лет 4023 случаев ОНМК, связал увеличение частоты развития МИ с магнитными бурями, доказав, что чем резче и быстрее изменяются GG-факторы, тем больше величина прироста заболевания (Бардов В.Г., 1978).

Учитывая ярко выраженную междисциплинарность проблемы, к концу 70-х годов при Научном совете по геомагнетизму в Академии наук СССР была создана подкомиссия, в сферу компетенции которой входила экспертиза и координация деятельности по изучению влияния СА на земные организмы. Использование трансдисциплинарности как принципа организации научного познания открыло широкие возможности для взаимодействия многих дисциплин при решении комплексных проблем гелиобиологии. Так, например, в результате совместной работы специалистов Кардиологического центра РАМН и группы ученых из института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн Российской академии наук (ИЗМИРАН) было установлено, что рост ССЗ статистически достоверно взаимосвязан с всплесками отрицательной Z-составляющей межпланетного магнитного поля Земли (ММП) (считается, что изменение направления  $V_z$  с северного на южное сигнализирует о развитии магнитосферной бури). Отмечается, что во время магнитных бурь состояние больных существенно ухудшалось, наблюдались подъемы артериального давления и нарушение сердечного ритма. При этом у больных, страдающих гипертонической болезнью, ухудшение состояния возникает как за сутки, так и во время геомагнитной бури, а число случаев инфаркта миокарда увеличивается в день вспышки на Солнце, достигая максимума на следующий день (Ораевский В.Н. с соавт., 1993).

Ю.И. Гурфинкель совместно с исследователями ИЗМИРАН, применив метод неинвазивной оценки капиллярного кровотока, выявили у больных ИБС в дни магнитной бури замедление скорости кровотока в капиллярах вплоть до

стаза. Также установлено, что у части пациентов подобные изменения капиллярного кровотока могут проявиться не в первый, а во второй и третий день после начала магнитной бури (Гурфинкель Ю.И., 2002).

Т.К. Бреус указывает на то, что использование линейной корреляции при исследовании связей между медико-биологическими и GG-рядами данных приводят к неоднозначным результатам и невысоким значениям коэффициента корреляции (R). Предложена уникальная методика исследования – спектральный анализ определения сходных ритмичных структур GG-факторов с биологическими процессами, взяв при этом за основу гармонику 7 дней. В ходе исследования было доказано, что наиболее сильным биотропным влиянием на биологические объекты (в части заболеваний инфарктом миокарда и МИ) из числа GG-факторов обладает геомагнитная активность. Основополагающий вывод свидетельствует о том, что основными мишенями для воздействия GG-активности является патология сердечно-сосудистой системы (ССС) и сердца (Бреус Т.К., 2003; Бреус Т.К., Рапопорт С.И., 2003).

Результаты исследования С.М. Чибисова также свидетельствуют о том, что во время сильных геомагнитных бурь в структуре вызовов скорой помощи в Москве число случаев МИ возросло на 7% (Чибисов С.М., 2006). E.Stoupel et al. установил зависимость между преждевременной смертностью от МИ и ИБС с одной стороны и геомагнитным возмущением, космическими лучами и СА – с другой (Stoupel E., 2006; Stoupel E., Babayev E.S. et al., 2006).

В.П. Новоселов обнаружил, что большие вспышки на Солнце (класса X или 2B) в качестве своих мишеней выбирают ССС, что приводит к увеличению скоростной смертности от ИБС. Несомненный научный интерес представляет тот факт, что исследование проводилось с учетом различий климатических зон (гг. Норильск, Иркутск, Якутск, Ташкент, Новосибирск), где выявились половые и возрастные особенности смертности от ИБС в разных регионах (Новоселов В.П., 1989; Новоселов В.П., 1990). С.П. Мерзляков продолжил изучение связей между частотой развития сосудистых заболеваний головного мозга и вспышечной активностью Солнца. В ходе проведенного

исследования отмечался рост заболеваемости на 1-й и 2-й день, следующий за хромосферной вспышкой на Солнце (Мерзляков С.П., 1991).

В литературе представлен ряд работ, позволяющих приблизиться к пониманию возможных механизмов воздействия СА и геомагнитных бурь на организм человека. Показано, что GG-активность способна детерминировать существенные ухудшения реологических свойств крови, тромбогенных и атромбогенных свойств эндотелия в механизмах гемостаза, а также факторов гуморальной регуляции. Например, было установлено, что малые и умеренные геомагнитные бури влияют на центральную и вегетативную нервную систему. Утверждается, что в результате влияния возмущений магнитного поля Земли происходит изменение состава крови, а в результате влияния повышенной геомагнитной активности на центральную нервную систему происходит усиление тормозного процесса, замедление условных и безусловных рефлексов, нарушение памяти. В частности показано, что суточные изменения диастолического давления и содержания лейкоцитов совпадают с ежедневными изменениями магнитного поля Земли (вывод Баумгольца) (Баумгольц И.Л., 1936).

Сделано предположение о том, что свертываемость крови человека может изменяться в зависимости от СА, причем, в годы максимума СА учащаются как тромбозы, так и кровотечения (Платонова А.Т. с соавт., 1969). С другой стороны, отмечается, что в периоды геомагнитных возмущений регистрируется увеличение числа как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений (происходят существенные изменения количества тромбоцитов, протромбинового времени и толерантности плазмы к гепарину) (Пяткин В.П. с соавт., 1975, 1984). В качестве эмпирической гипотезы предложен механизм влияния геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток. Считается, что магнитная буря, воздействуя на организм, «информирует» адаптационную систему, к которой относятся, в частности, гипоталамус, имеющий в своей структуре катехоламиновые включения, и надпочечники. Это ведет к появлению в крови гормона адреналина, ответственного за активизацию свертывающей системы, повышению агрегации,



спазма в приносящих сосудах микроциркуляторной сети (Ораевский В.Н. с соавт., 1996; Пикин Д.А., 1998; Гурфинкель Ю.И., 2004).

Необходимо отметить, что вопрос о влиянии GG-факторов по периодам СА (с учетом 11-летней цикличности) неоднозначно освещен в литературе. Одни авторы отмечают увеличение количества ССЗ в период ВСА, другие же указывают на обратную зависимость, либо вовсе не находят никакой связи. Так, Р.А. Сатпаева произвела анализ вызовов бригады скорой медицинской помощи в связи с развитием приступа стенокардии или инфаркта миокарда отдельно по годам НСА и ВСА. Было установлено, что в период максимума СА количество вызовов скорой медицинской помощи происходило в 2,5-3,5 раза чаще, чем в период минимума СА (Сатпаева Р.А. с соавт., 1983). В то же время в исследовании Е. Szczeklik было показано обратное, а именно, что наибольшее количество инфарктов миокарда и случаев внезапной смерти пришлось на период НСА, наименьшее – на период ВСА (Szczeklik E., 1983). Особый интерес этому заочному научному противостоянию придает тот факт, что оба ученых оперировали в качестве периода исследования одним и тем же 20-м циклом СА.

Также активно обсуждается гипотеза о том, что уровень солнечной и геомагнитной активности в год рождения человека существенно отражается на генетической программе развития плода, влияет на эмбриональное развитие и продолжительность жизни при ССЗ (Виллорези Г., 1998; Stoupe E., 1999; Halberg F., 2005; Lowell W.E., 2008; Melnikov V.N., 2010; Mendoza B., 2010; Otsuka K., 2001). В тематической литературе по этому поводу приводятся противоречивые сведения. Рядом исследователей установлено, что ВСА в период внутриутробного развития является значимым фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ, либо существенно сокращает продолжительность жизни лиц, рожденных в этот период (Jackett D.A., 1933; Davis G., 2004). В других источниках приводятся данные о том, что ВСА в перинатальный период и в год рождения способствует формированию более высоких адаптивных резервов организма (Судаков К.В., 1995, 1996; Aftanas L.I. et al., 1994). Так, исследования на Севере РФ позволили предположить, что у людей, рожденных в годы активного Солнца, формируется

высокая адаптивная устойчивость к экстремальным космогеофизическим факторам. Данному обоснованию присвоено понятие – Феномен гелиогеофизического импринтирования (Хаснулин В.И. с соавт., 2005).

Академик В.П. Казначеев высказал предположение, что космофизическая среда влияет на организацию патофизиологического типа личности. Внутриутробное развитие стволовых и лимбических структур головного мозга происходит в конкретных средовых условиях в то время, когда защитные и адаптационные механизмы еще недостаточно развиты. Вероятно, что в этот период средовые воздействия могут запечатлеваться на генетическом уровне и формировать особую чувствительность отделов головного мозга к воздействию этих и отличных от начальных экзогенных факторов. Функциональная активность отделов головного мозга и регуляторные звенья нейрогуморальных систем могут изменять пороги своей восприимчивости, если в определенный период внутриутробного развития они были подвержены совместному воздействию высокой геомагнитной индукции и НСА (Казначеев В.П. с соавт., 1985; Трофимов А.В., 1996; Севостьянова Е.В. с соавт., 2005).

Заслуживают внимания данные, полученные К.В. Цыганковым при исследовании влияния GG-факторов на динамические свойства межполушарной функциональной асимметрии мозга человека. В качестве материала исследования были использованы ряды данных с аутопсийно подтвержденным МИ право- и левосторонней локализацией. В качестве основной гипотезы было сделано предположение о том, что МИ, как правило, развивается в более функционально нагруженном полушарии. Установлено, что полярность ММП связана с доминированием активности левого полушария, а GG-возмущенность – с активностью правого полушария (Цыганков К.В. с соавт., 2009).

В последние десятилетия появился ряд работ, выполненных на высоком методическом уровне, которые посвящены исследованию слабых электромагнитных полей (ЭМП), влияющих на циркадные ритмы и физиологические функции живого организма. Установлено, что ЭМП могут вызывать увеличение частоты пульса, ухудшение общего самочувствия, способствовать формированию

слабости и головной боли, вызывать изменение электрической активности головного мозга (Девицин Д.В., 2005; Матвеева Э.Т. с соавт., 2005). По мнению Ю.А. Холодова, если рассматривать организм человека в целом, то наиболее активным «электромагнитным образованием» будет нервная система. Следовательно, можно предположить, что чувствительность мозга к электромагнитному полю находится в коридоре колебаний напряженности Земного магнитного поля и при этом внешние ЭМП имеют возможность влиять на нервную систему по принципу «поле на поле» (Холодов Ю.А., 1982). Уильям Гилберт, со своей стороны, писал, что живые организмы – это, по сути, «маленькие магниты», на которые воздействует гигантский природный магнит в виде термоядерной турбулентности в Солнечных пределах (Гильберт У., 1956).

Не менее важными факторами внешней среды, влияющими на ССС, являются факторы метеорологического происхождения, которые участвуют в формировании погоды. Под метеотропными реакциями подразумевают любую реакцию организма человека, которая развивается под воздействием погодных факторов, а способность организма реагировать на это воздействие посредством развития метеотропной реакции называется метеочувствительностью или метеолабильностью. Отмечается, что чем активнее происходит формирование погоды и чем резче динамика этих изменений, тем более сильным оказывается влияние на организм метеочувствительных людей. Не менее важным фактором формирования метеочувствительности является состояние самого организма, его резистентность, т.е. состояние здоровья. Показано, что такая метеотропная реакция имеет резонансную и ритмическую природу (Дубровская С.В., 2011).

В ряде случаев наличие ритмичности природы позволяет установить предрасположенность заболеваемости МИ в весенний сезон вне зависимости от традиционных факторов риска (Turin T.C. et al., 2008). В других работах пик развития ОНМК приходится на зимне-весенний период (Никберг И.И., 1977; Сакамото Момияма М., 1980; Ключихина О.А., 2004), на раннюю весну и позднюю осень (Парамонова Н.Г., 2010), либо на осенне-зимний период (Данишевский Г.М., 1968). В Ханты-Мансийске рост заболеваемости МИ

отмечался в апреле, июле и декабре (Лебедев И.А., 2004), а в Архангельске наибольшее количество ГИ пришлось на сентябрь — январь (Хасанова Н.М., 2011). С другой стороны, необходимо отметить, что известны исследования, в которых выявить закономерности в распределении частоты заболеваемости по сезонам года не удалось (Воропай Н.Г., 2005; Khan F.A. et al., 2005).

Несомненный интерес представляет работа В.Е. Смирнова с соавт., в которой была изучена распространенность факторов риска и смертность от МИ в разных географических регионах. Дана сравнительная характеристика этих показателей в регионах РФ, в странах Европы, Азиатско-Тихоокеанского бассейна и Североамериканского континента. В частности показано, что в странах и регионах с более тяжелыми климатическими условиями, таких как Финляндия, Швеция, Дания распространенность факторов риска и заболеваемость МИ заметно выше, чем в странах с умеренным и теплым климатом (Смирнов В.Е. с соавт., 2001).

С.А. Бойцов с соавт. произвели оценку сезонных изменений смертности населения от болезней системы кровообращения за 2007-2012 гг. в регионах РФ с различными природно-климатическими характеристиками (Архангельская, Ивановская и Саратовская области). Во всех анализируемых регионах выявлена более высокая смертность от болезней системы кровообращения в зимний период (превышение от 11,5 до 13,4%) (Бойцов С.А. с соавт., 2013). В свою очередь Dr. Bryan G. et al., проанализировав данные о смертности от ССЗ за период 2005-2008 гг. в семи штатах США (Вашингтон, Техас, Аризона, Калифорния, Пенсильвания, Массачусетс и Джорджия), также установил, что в зимний период во всех регионах происходил существенный рост смертности от инфаркта миокарда и МИ (от 26 до 36%) по сравнению с летним периодом. (Schwartz B.G. et al., 2015).

Dr. A.N. Miah изучал истории болезней пациентов с МИ за период 2009-2010 гг. в госпитале при медицинском колледже в Маймисингх (Бангладеш). В общей сложности в программе приняли участие 292 пациента с диагнозом острый инсульт, подтвержденным посредством компьютерной томографии. Результат исследования позволил установить вариабельность типов инсульта

(ишемический/геморрагический) в зависимости от зимнего и летнего времени года. Установлено, что в летний период была выше частота встречаемости ИИ (в 62,4% случаев), а в зимний период, наоборот, – выше частота встречаемости ГИ (в 62,2% случаев) (Miah A.H. et al., 2012).

Годовая ритмика заболеваемости и смертности от ССЗ позволяет сделать обоснованное предположение о том, что влияние сезонных эффектов на динамическое состояние организма опосредовано природно-климатическими факторами. К таковым следует отнести: атмосферное давление, скорость ветра, температура воздуха, облачность и влажность воздуха (Карпов Ю.А. с соавт., 2013; Woodhouse P.R., 1993; Eng H., 2000; Ebi K.L. et al., 2004).

Влияние температуры окружающей среды на заболеваемость и смертность от ССЗ признано наиболее очевидным и хорошо документированным. Структура этой зависимости носит скорее нелинейный характер и похожа по своей форме на U-образную кривую с наклоном в сторону понижения, либо повышения температуры (Keatinge W.R. et al., 2000; Nayha S., 2005). Таким образом, в условиях оптимального температурного режима показатели заболеваемости и смертности находятся на наименьшем уровне. Установлено, что экспериментальная оценка минимума и максимума температурного оптимума взаимосвязана с территориальными особенностями природно-климатических характеристик (Mackenbach J.P. et al., 1992; Najat S. et al., 2007). Доказано, что длительное прогрессирование высокого температурного режима над климатической нормой способно значительно повлиять на частоту развития ССЗ (Мирджураев Э.М. с соавт., 2003; Агеев Ф.Т. с соавт., 2012; Messner T., Lundberg V. et al., 2002; Morabito M. et al., 2005).

Однако считается, что краткосрочные колебания температуры окружающей среды в сторону похолодания опаснее, чем в сторону потепления (Keatinge W.R., 1997; Barnett A.G. et al., 2005; Morabito M. et al., 2012). Так, в 2008 г на XVIII Всемирном конгрессе эпидемиологии (МЭА) португальский исследователь Abel Salazar (медико-биологический университет Порту) презентовал доклад на тему влияния холодной погоды на частоту развития МИ. Утверждалось, что в ходе

реализации исследования была установлена взаимосвязь частоты манифестаций ЦВЗ и снижения температуры воздуха, причем, вероятность развития МИ повышается на 3,9% при каждом снижении температуры воздуха на 1°C (Salazar A. et al., 2008).

Резкие перепады атмосферного давления, по мнению ряда авторов, также могут оказывать патогенное воздействие на лиц с цереброваскулярной патологией (Никберг И.И. с соавт., 1986; Houck P.D. et al., 2005; Goerre S. et al., 2007). Например, по данным станций скорой медицинской помощи Запорожья (1965-1966 гг.) определено, что для церебральных сосудистых кризов фактором риска может являться экологическая обстановка, которая формировалась под воздействием резких перепадов температуры воздуха, высокой относительной влажности (86% и выше) и значительными внутрисуточными и межсуточными изменениями атмосферного давления (свыше 10 гПа) (Васюк Н.М., 1979). Р.М. Беленькая в свою очередь выявила тесную взаимосвязь между амплитудой атмосферного давления и заболеваемостью ОНМК. Причем выраженное патогенное воздействие оказывают как резкое повышение, так и не менее резкое понижение атмосферного давления, суточная амплитуда которого превышает 8 гПа. Объясняется это тем, что при увеличении атмосферного давления возрастает число тромбоцитов, а резкие перепады атмосферного давления изменяют фибринолитическую активность крови (Беленькая Р.М., 1978).

В работе А.П. Соломатина отмечается, что пик смертности от МИ и инфарктом миокарда приходится на день смены воздушного фронта и на последующий день (до 50% по сравнению с иными днями). Однако в данном случае установить взаимосвязь среднесуточной частоты случаев смерти с изменением атмосферного давления не удалось (Соломатин А.П., 1973).

П.Г. Джувалыков провел исследование влияния метеорологических факторов на смертность от ИБС в г. Астрахани. В общей сложности был проведен анализ 6505 случаев смерти. Выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между показателем смертности и уровнем атмосферного давления и

влажности воздуха и обратная взаимосвязь с температурой воздуха и уровнем атмосферных осадков (Джувалыков П.Г., 2002).

В ряде исследований показано, что физиологические процессы в организме при ССЗ находятся в прямой зависимости от колебаний относительной влажности воздуха. Очевидно, что сухость воздуха вызывает раздражение органов дыхания и нервной системы. В свою очередь, резкое понижение влажности может привести к состоянию эксикоза, когда в результате избыточного потоотделения повышается риск тромбообразования (Бокша В.Г. с соавт., 1980; Коробков М.Н. с соавт., 2003; Thompson D.R. et al., 1996; Panagiotakos D.B. et al., 2004; Dilaveris P. et al., 2006).

В работах Ю.В. Мандрыкина сообщается, что среди больных ССЗ около 64% указывают на ухудшение самочувствия в день выраженных изменений погодных и синоптических условий, а около 36% – за один-два дня до этого. У 80% больных неблагоприятные реакции на погодные условия проявлялись признаками обострения сердечно-сосудистой патологии, а для 34% больных наиболее неблагоприятными оказались повышенная влажность и пасмурная погода (Мандрыкин Ю.В., 1999; Мандрыкин Ю.В. с соавт., 1999).

Согласно литературным данным, сезонные ветра также являются важным фактором, влияющим на заболеваемость МИ (Chen Z.Y. et al., 1995; Goerre S. et al., 2007). В зоне термического комфорта тихий и легкий ветер (1-4 м/с) воспринимается, как оптимально-комфортные условия. Установлено, что в умеренно-континентальном климате при достижении скорости ветра порогового значения в 8 м/с и выше заболеваемость МИ существенно увеличивается (предикторный вклад свыше 32%). (Кравцов Ю.И. с соавт., 1991; Пизова Н.В. с соавт., 2012).

В ряде работ показано, что наибольшее значение среди MD-факторов имеют не абсолютные показатели, а амплитуда колебаний, частая и резкая смена их величин. Особое значение в данном контексте придают таким параметрам, как температура воздуха, атмосферное давление, а также скорость ветра и

относительная влажность (Хаснулин В. И. с соавт., 2015; Houck P.D. et al., 2005; Yang T.C. et al., 2009).

Роль природно-климатических факторов в развитии МИ подчеркивается наличием разницы в возрасте пациентов и, особенно, наличием так называемого «порогового» возраста (55-65 лет), при достижении которого высокая ригидность сосудов приводит к значительному риску развития ССЗ (Головина Е.Г. с соавт., 1993; Бирман Э.Л., 1995; Казаков Я.Е., 2000; Bull G.M., 1973; Lanska D.J. et al., 1999; Modesti P.A. et al., 2006; Kario K., 2006). Кроме того, несомненный интерес вызывают исследования, в которых определяются гендерные особенности в избирательном влиянии MD-эффектов на ССЗ (Chang C.L. et al., 2004; Bayentin L. et al., 2010; Abignano M.G. et al., 2012). В частности определено, что в качестве фактора, повышающего вероятность коронарных осложнений в случае похолодания, является принадлежность к женскому полу (особенно при проживании в регионе с мягким климатом) (Barnett A.G. et al., 2005).

Аналитический обзор литературы будет не полным, если не отметить тот факт, что результаты некоторых исследований дали противоречивые результаты и способствовали возникновению некоторого скептицизма (Streffer C., 1978; Knox E.G. et al., 1979; Messner T., Haggstrom I. et al., 2002; Corne'lissen G. et al., 2002). Например, M. Feinleib et al. провел исследование взаимосвязи между геомагнитным индексом Ap и 4-х летней смертностью от ИБС и МИ в США, по результатам которого статистически значимой корреляционной взаимосвязи обнаружить не удалось (Feinleib M. et al., 1975). В.Л. Липа et al. применил в своем исследовании авторский методологический подход, включающий в себя три различных статистических метода, также поставил под сомнение причинно-следственную связь между геомагнитными возмущениями, ИБС и МИ (Lipa V.J. et al., 1976). По ряду данных между распределением ежемесячных смертей от ССЗ и космофизическими факторами обнаруживается обратная закономерность (Stoupel E., Martfel J.N. et al., 1994; Stoupel E., Petrauskiene J. et al., 2002).

Рассматривая современное состояние и пути развития науки гелиобиологии, установлено, что по данной предметной области накоплен обширный материал и



достигнуты определенные успехи. С другой стороны, необходимо выделить методические, физические и медицинские причины, приводящие к наличию артефактов в обработке тех или иных медико-биологических экспериментов, которые могут поставить под сомнение существование биосферно-солнечных связей как таковых. В последние десятилетия за счет современных искусственных спутников Земли открываются новые, перспективные возможности регистрации дополнительных параметров космической погоды. Анализ этих данных, равно как и дальнейшее изучение влияния GG- и MD-параметров на ССС, позволит разрешить существующие противоречия и упорядочить накопленные знания.

Таким образом, учитывая особенность РФ в огромной протяженности территории, проведено явно недостаточно длительных, однотипных экспериментов, выполненных одновременно в разных точках страны (в т.ч. с учетом фаз солнечного цикла и вариаций геомагнитного поля). Как показал анализ существующих работ, изначальный выбор потенциально-биотропного агента средовой активности происходит в основном на эмпирической основе. Очевидно, что отбор информативных экологических параметров среды обитания для последующего исследования в генезе развития цереброваскулярной патологии должен производиться посредством отдельного системного анализа комплекса солнечно-земных связей. Остается актуальной потребность в разработке новых методологических подходов к решению тематической проблемы с применением всего спектра современных математических средств анализа. Не удалось обнаружить комплексного исследования влияния факторов средовой активности на МИ разных типов. Не достаточно исследованы эффекты воздействия средовой активности на смертность от МИ у пациентов разного возраста. Не изучены средовые предикторы неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде. Все вышеизложенное позволило определить цель и задачи диссертационной работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика периода исследования

Известно, что сила излучения Солнца варьируется с течением времени. В середине XVIII века астрономы Р.Вольф и Г Швабе независимо друг от друга впервые установили, что число пятен на видимой стороне диска Солнца со временем меняется, причем период этих изменений составляет в среднем 11 лет. В дальнейшем этот период получил название солнечный цикл, который в свою очередь состоит из трех четко выраженных периодов: максимум, минимум цикла и средняя величина. На рисунке 6 показан ход среднемесячных значений чисел Вольфа за 1900-2015 гг., который графически демонстрирует наличие солнечных циклов и периодов их активности. В качестве аннотаций на рисунке отражены номера циклов СА за представленный период. Соответственно, за период 1900-2015 гг. наблюдалось 10 полноценных (законченных) циклов, а также еще не заверченный 24-й цикл.

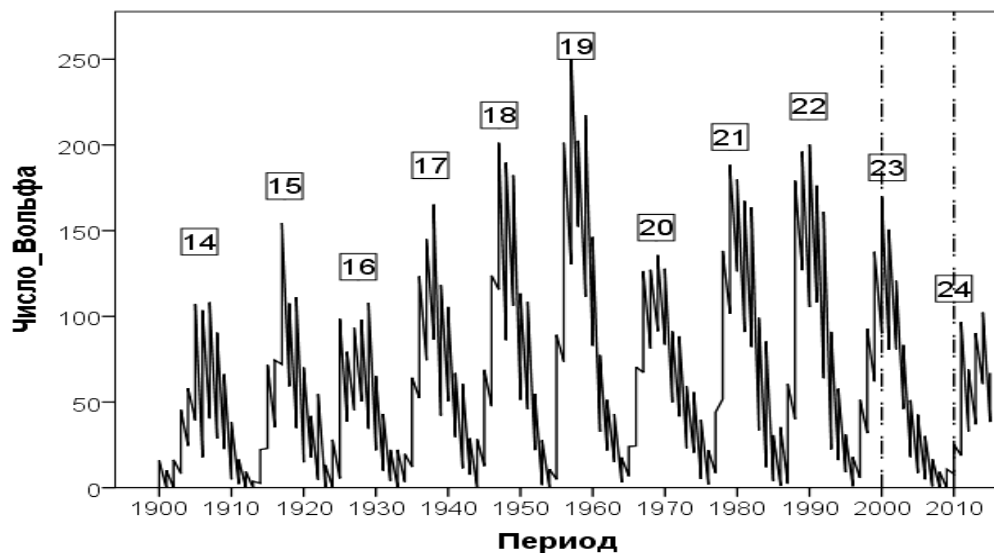


Рисунок 6. – Динамика среднемесячных значений чисел Вольфа с 1900 по 2015 год (по данным Space Physics Interactive Data Resource (SPIDR))

На современном этапе под СА понимают уже не только изменения солнечных пятен, но и весь совокупный комплекс нестационарных явлений,

происходящих на Солнце (солнечные вспышки, карпускулярные, рентгеновские, ультрафиолетовые излучения, коронарные лучи и т.д.) (Мирошниченко Л.И., 1981). Все эти явления непосредственно связаны между собой и возникают в наиболее активных областях. Реализуя заявленную цель диссертации, определен период исследования с четким разделением на два биполярных отрезка – период ВСА и период НСА. В первом временном отрезке наличие большого количества активных областей будет стимулировать взрывное развитие явлений на Солнце, во втором временном отрезке можно рассчитывать на слабые проявления гелиофизических феноменов. Таким образом, в качестве материала исследования получены две различные (контрастные) комбинации гелиофизических факторов. Судя по графику, 2000 г. является ярким представителем Солнечного максимума, а 2010 г., напротив, характеризуется наименьшей СА. На представленном графике (рисунок 6) указанный период выделен вертикальными пунктирными линиями.

За период 2000-2010 гг. получена графическая демонстрация СА в относительных числах солнечных пятен (ISN) (рисунок 7) и значений потока радиоизлучения на волне 10,7 см (SFU) (рисунок 8).

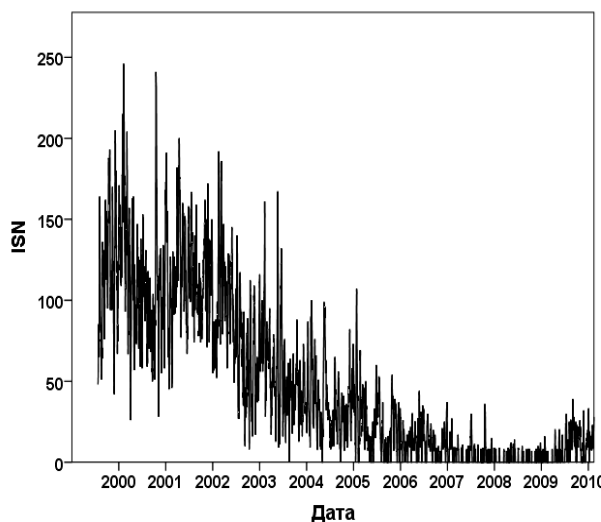


Рисунок 7. – Динамика солнечной активности за период 2000-2010 гг. в относительных числах солнечных пятен (ISN)

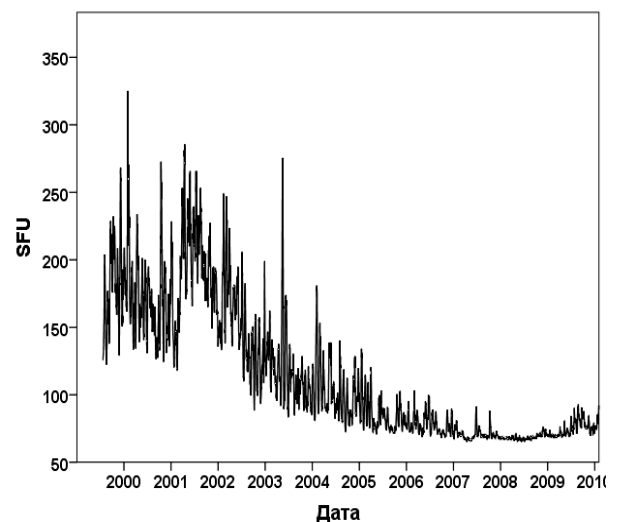


Рисунок 8. – Динамика солнечной активности за период 2000-2010 гг. в значениях потока радиоизлучения на волне 10.7 см (SFU)

Анализ характеристик цикла СА, полученных по данным ИЗМИРАН (Ишков В.Н., 2009) об относительном числе солнечных пятен, свидетельствовал, что максимум цикла наступил в апреле 2000 года ( $ISN=120,7$ ). В то же время значения потока радиоизлучения на частоте 2800 МГц (10,7 см) проявили свой максимум в феврале 2002 г. ( $SFU=197,2$ ). Таким образом, максимумы этих двух важнейших солнечных индексов оказались разнесенными во времени. После непродолжительного периода снижения в ноябре 2001 года, относительные числа солнечных пятен обозначили второй максимум цикла ( $ISN=115,6$ ), и на протяжении 8 месяцев удерживали значения выше 113, а с июля 2002 г. началась уже фаза спада цикла.

Согласно данным того же источника, в 2008 г. состоялся своеобразный рекорд по достижению минимума СА за 100 лет наблюдений. На протяжении 266 дней (73% продолжительности года) не было зафиксировано возникновения новых солнечных пятен на видимой стороне диска. В последующем 2009 г. Солнце в течение 78 дней также не проявляло значимой активности. Аппаратами, работавшими на геостационарной орбите Земли, было зарегистрировано 20% потери объема радиальной компоненты солнечного ветра, а магнитное поле вблизи аппарата снизило свою активность более чем на 36%. Эти данные свидетельствовали о том, что в 2008-2009 гг. был достигнут минимум СА. Кроме того, фаза минимума продлилась до 2010 г., захватив начало развития нового солнечного цикла. Наблюдалась беспрецедентная длительность спада  $ISN$ , в ходе которого как Солнце так и гелиосфера достигли рекордно низких значений по основным параметрам, а уже с января 2011 г. началась фаза роста текущего цикла.

Таким образом, период наблюдения в диссертационном исследовании установлен в размере 6 лет, что соответствует рекомендациям при использовании в анализе ежедневных данных (Методические рекомендации, 2012). В качестве периода ВСА принят временной интервал: с 01.01.2000 по 31.12.2002 гг.; в качестве периода НСА принят временной интервал: с 01.01.2008 по 31.12.2010 гг.

## 2.2 Критерии отбора факторов среды активной

### 2.2.1 Структура солнечно-земных связей. Источники получения информации

Известно, что на человека действует многообразный комплекс природных факторов, имеющих как земное, так и космическое происхождение. При исследовании этих космических факторов применяют термин «космическая погода», а раздел науки, изучающий физическую сущность этих гелиогеофизических явлений, а также возможные взаимосвязи между ними, – «Солнечно-земные связи». В литературе сложно найти системное описание положений этого раздела в связи с тем, что он является не только меж-, но и междисциплинарным и включает в себя многообразные элементы целого ряда наук (Ермолаев Ю.И. с соавт., 2009). Наиболее полное изложение вопросов, связанных с изучением солнечно-земных связей, представлено в монографии J. Liliensten и энциклопедии под редакцией Р.А. Сюняева (Сюняев Р.А., 1986; Liliensten J., 2007). Общепринятая структура солнечно-земных связей схематично изображена на рисунке 9.

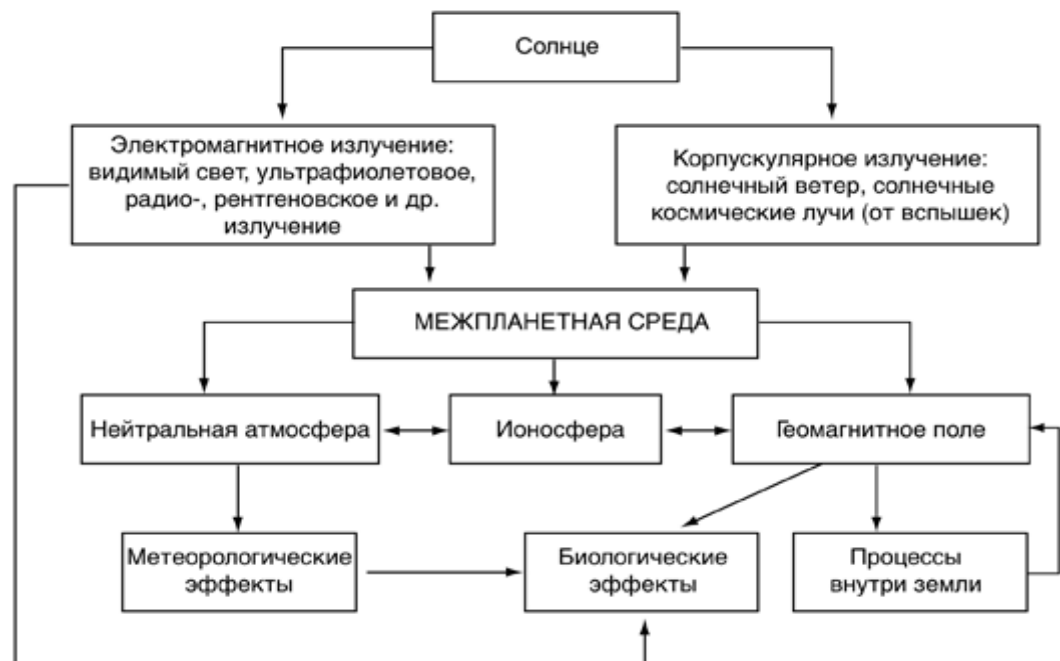


Рисунок 9. – Структура солнечно-земных связей  
(Ермолаев Ю. И., Ермолаев М. Ю., 2009)

Мировые центры данных (МЦД) были созданы в Международный геофизический год (МГГ), который продолжался с 1 июля 1957 по 31 декабря 1959 г. В это время ученые 67 стран на станциях, океанографических судах, во многих экспедициях выполняли наблюдения по программе МГГ. С целью сохранения накопленного объема знаний о жизни планеты было решено создать учреждения – МЦД. В настоящее время имеется четыре крупных МЦД по солнечно-земной физике и четыре МЦД по геомагнетизму. Первые расположены в Болдере (США), Дидкоте (Великобритания), Москве (Россия), Сиднее (Австралия). Вторые – в Копенгагене (Дания), Эдинбурге (Великобритания), Киото (Япония) и в Мумбае (Индия). Все необходимые данные находятся в открытом доступе.

Таким образом, произведенный анализ раздела научных знаний, называемого «Солнечно-земные связи», позволил определить, что на биологический объект действует многообразный комплекс природных факторов, имеющих как земное (MD-эффекты), так и космическое происхождение (GG-факторы). Для количественной оценки комплексного воздействия экзогенных факторов риска в генезе развития МИ и смертности больных ЦВЗ за периоды НСА и ВСА сформировано четыре подгруппы состоящих в совокупности из 46 признаков. В качестве источника информации использовались МЦД, а также архив погоды метеостанции «Ростов-на-Дону».

### 2.2.2 Подгруппа SA (солнечная активность)

Под термином солнечная активность принято подразумевать комплекс различных феноменов, происходящих на Солнце, либо разнообразные гелиофизические явления, происходящие благодаря воздействию энергии Солнца. Соответственно этот термин объединяет в себе визуальные (видимые) процессы, такие как солнечные пятна, вспышки, протуберанцы и т.д. и производные этих процессов, такие как космические лучи, солнечный ветер и т.д.

Солнечные пятна представляют собой «относительно холодные места фотосферы Солнца размером от 1500 до 50000 км в диаметре, имеют сильные вертикальные магнитные поля и существуют обычно несколько недель или месяцев» (Витинский Ю.И. с соавт., 1976; Витинский Ю.И., 1983).

Говоря о солнечно-земных связях, подчеркивается, что существуют два основных канала по транзиту энергии от Солнца к Земле – электромагнитное и корпускулярное излучение. Первое из них считается основным: именно по нему к Земле поступает основная доля энергии Солнца – на каждый квадратный метр земной поверхности приходится около 1,37 кВт. Индекс «SFU» учитывает так называемый поток солнечного радиоизлучения и носит название – «Солнечная постоянная». Это один из основных индикаторов СА, который позволяет определять объем получаемого излучения от Солнца и соответственно степень ионизации Земной ионосферы. Единица измерения: в солнечных единицах потока (С.Е.П.). В таблице 1 приведен перечень визуальных индексов СА, а также солнечная постоянная, которые включены в подгруппу «SA».

Таблица 1. – Визуальные индексы СА и солнечная постоянная

N	Индекс	Значение индекса
1	ISN	Совокупное число наблюдаемых солнечных пятен
2	ISNn	Число пятен северного полушария Солнца
3	ISNs	Число пятен южного полушария Солнца
4	Sunspot_Area	Сумма площадей всех наблюдаемых солнечных пятен (м.д.п.)
5	SFU	Поток солнечного радиоизлучения на частоте 2800 МГц (10,7 см)

Второй канал передачи энергии – корпускулярное излучение – является основополагающим в «космической погоде», включает в себя солнечный ветер и космические лучи. Так, во время солнечных вспышек образуются частицы больших энергий (в основном протоны и электроны), образующие солнечную компоненту космических лучей, которые движутся от Солнца в сторону Земли со скоростями 300-1500 км/с. Единица измерения: Protons(Electrons)/cm<sup>2</sup>-day-sr. В

таблице 2 приведен перечень индексов, отражающих интенсивность потока электронов/протонов и включенных в подгруппу «SA».

Таблица 2.– Индексы космической радиации

N	Индекс	Значение индекса
6	Proton_Fluence (E > 1)	Среднесуточные интегрированные потоки частиц (флюенсы и пиковые потоки протонов) с энергией более 1 МэВ
7	Proton_Fluence (E > 10)	Поток протонов с энергией более 10 МэВ
8	Proton_Fluence (E > 100)	Поток протонов с энергией более 100 МэВ
9	Electron_Fluence (E > 0,6)	Среднесуточные интегрированные потоки частиц (флюенсы и пиковые потоки электронов) с энергией более 0,6 МэВ
10	Electron_Fluence (E > 2)	Поток электронов с энергией более 2 МэВ

Солнечный ветер – сверхзвуковые потоки горячей плазмы, распространяющиеся от Солнца и увлекающие за собой электрические токи и «вмороженное» в плазму межпланетное магнитное поле. Протоны (ионы водорода) вносят основной вклад в поток энергии солнечного ветра и, по сути, являются его главной компонентой. Космические аппараты, находящиеся на геостационарных орбитах и которые исследуют солнечный ветер (сверхзвуковой поток плазмы) показали, что его параметры изменчивы и находятся в достаточно широких диапазонах. Эти параметры зависят, прежде всего, от условий извержения плазмы и последующего импульса в короне Солнца. На орбите Земли параметры солнечного ветра обычно таковы: «скорость ветра от 300 до 1000 км/с (при среднем значении около 450 км/с); концентрация частиц от 1 до 100 см<sup>-3</sup> (в среднем около 10 см<sup>-3</sup>); температура ионов от 30 до 300 тыс. К (среднее значение около 70 тыс. К)» (Застенкер Г.Н. с соавт., 1999). В таблице 3 приведен перечень индексов, характеризующих параметры солнечного ветра, которые включены в подгруппу «SA».

Таблица 3. – Индексы компонентов солнечного ветра

N	Индекс	Значение индекса
11	ION_Density	среднесуточная плотность ионов (см <sup>-3</sup> )
12	Bulk_Flow_speed	скорость массы потока (км/с)
13	Temp_ION	температура ионов (градусы Кельвина)



«Солнечный ветер обтекает магнитное поле планеты, загоняя его в некую полость – магнитосферу, которая напоминает по форме комету. Межпланетное магнитное поле (ММП), генерируется спиральным токовым слоем (спираль Архимеда, закрученная против вращения Солнца)». Проекция векторов ММП на ось  $X$ ;  $Y$  и  $Z$  солнечно-эклиптической (солнечно-магнитосферной) системы координат. Различают северное и южное направление  $Z$ -составляющей ММП. Единица измерения: нТл. (Панасюк М. И. с соавт., 2005). В таблице 4 приведен перечень индексов, характеризующих силу и направление ММП Земли, которые включены в подгруппу «SA».

Таблица 4. Индексы силы и направления ММП Земли

N	Индекс	Значение индекса
14	$V_x$	Радиальная составляющая ММП
15	$V_y$	Азимутальная составляющая ММП
16	$V_z$	$Z$ -составляющая ММП

Вспышки на Солнце. Высота вспышек на Солнце бывает до 100 тыс. км, площадь до 1000 км<sup>2</sup>. Проявляются вспышки по времени не одинаково, развитие некоторых занимает минуты, другим требуется несколько часов. Считается, что именно солнечные вспышки оказывают наибольшее влияние на Землю в качестве фактора SA. Регистрировать солнечные вспышки в интегральном свете начали с 1859 г. На современном этапе измерения производят многие обсерватории мира, что привело к отсутствию единого каталога. Количество вспышек бывает от 10-25 за сутки до одной за несколько месяцев. Вспышки принято классифицировать по силе их вспышечной активности: X; M и C (Dodson H.W. et al., 1964). В таблице 5 приведен перечень индексов, характеризующих степень вспышечной активности Солнца и интенсивность потока рентгеновского излучения, которые включены в подгруппу «SA».

Таблица 5. – Индексы вспышечной активности Солнца и интенсивности мягкого рентгеновского излучения

N	Индекс	Значение индекса
17	X-класс	Большие солнечные вспышки
18	M-класс	Средние солнечные вспышки
19	C-класс	Малые солнечные вспышки
20	X-Ray	Суточное фоновое значение рентгеновского потока ( $\text{Вт/м}^2$ )

Таким образом, в качестве индикатора состояния СА сформирована группа SA, состоящая в совокупности из 20 признаков. Основные планетарные гелиофизические индексы, характеризующие СА за 2000-2002 и 2008-2010 гг., получены из каталогов Space Environment Center (<http://sec.noaa.gov>) и National Space Science Data Center (<http://nssdc.gsfc.nasa.gov>).

### 2.2.3 Подгруппа GM (геомагнитная активность)

Солнечная активность стимулирует всплески магнитной активности (магнитные бури) на Земле. Общая схема развития бури в магнитосфере Земли выглядит следующим образом: в первые два часа идет быстрый рост активности, затем в течение следующих 10 часов – резкий спад и общее восстановление. Далее, примерно 60 часов требуется на то, чтобы магнитное поле Земли восстановилось до начального уровня. Итого около 12 часов длится активная фаза и 48 часов – период восстановления (Заболотная Н.А., 2007). В таблице 6 приведен перечень индексов, характеризующих степень возмущенности геомагнитного поля Земли, которые включены в подгруппу «GM».

Таким образом, в качестве индикатора состояния геомагнитной активности сформирована группа GM, состоящая в совокупности из 6 признаков. Ряды геофизических индексов за 2000-2002 и 2008-2010 гг. получены из каталогов SPIDR (Space Physics Interactive Data Resource), которые находятся по адресу: <http://spidr.ngdc.noaa.gov/spidr>.

Таблица 6. – Индексы геомагнитной активности

N	Индекс	Значение индекса
1	К <sub>p</sub>	Квазилогарифмический, планетарный среднесуточный индекс геомагнитной активности. Диапазон индекса от 0 до 9.
2	A <sub>p</sub>	Планетарный линейный среднесуточный индекс геомагнитной активности. Описывает среднюю амплитуду вариаций геомагнитного поля по земному шару за сутки.
3	A <sub>a</sub>	Индекс планетарной возмущенности за максимальный интервал времени
4	DST	Описывает интенсивность геомагнитной бури по данным низкоширотных обсерваторий. Умеренные бури характеризуются Dst от –50 до –100 нТл, сильные – от –100 до –200 нТл и экстремальные – ниже –200 нТл.
5	C <sub>p</sub>	Численное определение верхнего уровня магнитной активности для суток. Диапазон индекса: в интервалах одной десятой, от 0 (спокойная) до 2.5 (очень высокая).
6	C <sub>9</sub>	Пересчет диапазона индекса C <sub>p</sub> к одной цифре в интервале от 0 до 9»

#### 2.2.4 Подгруппа MD (метеоданные по Ростову-на-Дону)

Термин «погода» следует понимать как динамичную совокупность всех физических явлений приземного слоя атмосферы, регистрируемых в конкретной местности и обусловленных действием комплекса природных факторов. Ведущими метеорологическими элементами погоды являются: атмосферное давление, скорость ветра, температура воздуха, облачность и влажность воздуха. Кроме того, для участия в анализе рассчитаны их суточные амплитуды (A) и межсуточный перепад ( $\Delta$ ).

➤ Среднесуточная температура воздуха (T°); (A) и ( $\Delta$ ).

Температура воздуха – один из основных элементов метеорологической погоды, который в сочетании с другими ее характеристиками (давление, облачность и влажность) определяет тепловое самочувствие человека. Изучая медицинскую оценку погоды особое внимание уделяют величине перепада ее межсуточных и среднесуточных значений, а также вектор изменения температуры (похолодание или потепление). По данным длительных наблюдений в Ростове-на-Дону средняя температура воздуха составляет +9,6°С. Январь – самый холодный месяц в городе, а июль – самый теплый со средней температурой – 4,4°С и +22,9°С соответственно. Температурные рекорды в Ростове-на-Дону

отмечались 1 августа 1966 г. (+40,1°C) и 10 января 1940 (-31,9°C) (Андреев С.С., 2001).

- Среднесуточное атмосферное давление (p); (A) и (Δ).

Атмосферное давление в Ростове-на-Дону всегда является пониженным и редко поднимается выше 760 мм рт. ст. Норма атмосферного давления зависит от времени года и может колебаться от 752 в июле до 760 в ноябре или декабре (т.е. норма среднегодового значения –  $756 \pm 3$  мм рт. ст.). Межсуточные изменения атмосферного давления (увеличение, либо напротив – падение) могут составлять 18 мм рт. ст. и более, тогда как среднемесячные отклонения не превышают обычно 3-6 мм рт. ст. При изучении отрицательной реакции у человека на перемену погодных условий, таким колебаниям придается большое значение (Андреев С.С., 2001).

- Среднесуточная скорость ветра (v); (A) и (Δ).

Среднестатистическая скорость ветра в Ростове-на-Дону составляет 2,4 м/с, что соответствует оптимальным условиям термического комфорта для человека. Сильные порывы ветра (свыше 20 м/с) могут угнетающе влиять на нервную и эндокринную систему человека, затруднять дыхание, затруднять передвижение и т.д. Изучать патогенное влияние скорости ветра на человека важно совместно с другими параметрами метеорологической погоды. Например, сочетание высокой либо низкой температуры с интенсивным ветром могут способствовать перегреванию организма либо соответственно приводить к общему охлаждению (Андреев С.С., 2001).

- Среднесуточная относительная влажность (h); (A) и (Δ).

Измеряется в процентах и является отношением абсолютной влажности к максимально возможной при текущей температуре воздуха. Относительной влажности свойственно изменяться в очень широком диапазоне, а при осадках зачастую достигать 100%. Считается, что для человека комфортная относительная влажность находится в пределах 50-60%. В Ростове-на-Дону наиболее обильный месяц на осадки – декабрь, а самый засушливый месяц – октябрь (Андреев С.С., 2001).

➤ Среднесуточная облачность (n); (A) и (Δ).

Учитывая степень покрытия небосвода облаками облачность, принято оценивать по 10-бальной шкале. 10-ти баллам соответствует небосвод, полностью покрытый облаками, а 0 баллов – безоблачное небо. При облачности до 5 баллов небо считают ясным или малооблачным. В среднем Ростове-на-Дону общая облачность составляет порядка 6 баллов (Андреев С.С., 2001).

Солнечная инсоляция – это облучение (тепловое и световое воздействие) поверхности Земли всеми видами солнечной радиации. Единица измерения (кВт/м<sup>2</sup>/день) – число единиц энергии падающее на 1 м<sup>2</sup> горизонтальной поверхности за одни сутки. На величину инсоляции оказывают: высота Солнца над горизонтом, географическая широта места, ориентация земной поверхности по отношению к сторонам горизонта, угол наклона земной поверхности. Считается, что излишне интенсивная инсоляция может вызывать тепловые и аллергические реакции, приводить к заболеваниям кожи, глаз и т.д. В таблице 7 приведен перечень индексов, характеризующих степень среднесуточной инсоляции в Ростове-на-Дону, которые включены в подгруппу «MD».

Таблица 7. – Индексы среднесуточной инсоляции в Ростове-на-Дону широта 47 гр.; долгота 39,117 гр.

N	Индекс	Значение индекса
1	Swv_dwn	Средняя инсоляция на горизонтальной поверхности
2	Lwv_dwn	Среднее значение длинноволнового излучения
3	Toa_dwn	Средняя инсоляция верхних слоев атмосферы
4	Avg_kt	Индекс четкости (ясности) инсоляции. Диапазон индекса от 0 до 1.

Город Ростов-на-Дону расположен на юго-востоке Восточно-Европейской равнины, его протяженность с севера на юг составляет 32,5 км., а с запада на восток – 27 км., что соответствует требованиям «Методических рекомендаций по оценке риска и ущерба от климатических изменений, влияющих на повышение уровня заболеваемости и смертности в группах населения повышенного риска»

(Методические рекомендации, 2012). В качестве индикатора состояния метеорологической обстановки сформирована группа MD, состоящая в совокупности из 19 признаков. Использовался архив погоды в Ростове-на-Дону за 2000-2002 гг. и 2008-2010 гг. (метеостанция «Ростов-на-Дону»). Атм. давление на высоте метеостанции 75м. над уровнем моря, частота измерений – каждые 3 часа. Каталоги архива находятся по адресу: <http://rostovmeteo.ru/>.

### 2.2.5 Подгруппа IP (метеорологический индекс патогенности)

В.Г. Бокша и Г.Д. Латышев для количественного определения степени раздражающего действия погодных факторов на организм человека предложили клинический индекс погоды (метеорологический индекс патогенности I) (Латышев Г.Д., Бокша В.Г., 1965). Он складывается из частных индексов патогенности, отражающих динамику погоды по изменению температуры воздуха, влажности, скорости ветра, облачности, межсуточного изменения атмосферного давления и температуры. Индекс патогенности рассчитывался по формуле 1:

$$I = I_h + I_v + I_n + I_{\Delta p} + I_{\Delta t} + I_t \quad \text{или} \quad (1)$$

$$I = 10 \frac{h-70}{20} + 0,2v^2 + 0,06n^2 + 0,06(\Delta p)^2 + 0,3(\Delta t)^2 + I_t$$

где:

$I_h$  – индекс патогенности влажности воздуха

$h$  – среднесуточная относительная влажность (%)

$I_v$  – индекс патогенности ветра

$v$  – среднесуточная скорость ветра (м/с)

$I_n$  – индекс патогенности облачности, который определяют по 10-бальной шкале: 0 баллов – полное отсутствие облаков, 10 баллов – сплошная облачность;  $n$  – балл облачности

$I_{\Delta p}$  – индекс патогенности межсуточного изменения атмосферного давления;

$\Delta p$  – межсуточное изменение давления

$I_{\Delta t}$  – индекс патогенности межсуточного изменения температуры

$\Delta t$  – межсуточное изменение температуры воздуха (°C)

$I_t$  – индекс патогенности температуры воздуха, при этом:

$$I_t = 0,02(18 - t)^2 \quad \text{при } t \leq 18^\circ\text{C}$$

$$I_t = 0,2(t - 18) \quad \text{при } t > 18^\circ\text{C}$$

В зависимости от величины «I» условия оцениваются как: (0-9) – оптимальные; (10-24) – раздражающие; более 24 – острые. При этом считается, что оптимальными значениями параметров патогенности, при которых отмечается минимум метеотропных реакций, являются: температура – 18 °С; влажность – 50%; скорость ветра – 0 м/с; облачность – 0 баллов; изменчивость давления – 0 мб/сут; изменчивость температуры – 0 °С/сут.

Таким образом, для количественной оценки степени раздражающего действия погодных факторов в генезе развития МИ и смертности больных ЦВЗ сформирована группа IP, состоящая из 1 признака. Расчет индекса производился на основании рекомендаций «Руководство по специализированному климатическому обслуживанию экономики» под редакцией д.г.н., профессора Н.В. Кобышевой (Кобышева Н.В., 2008).

### 2.3 Критерий формирования данных с медико-биологической информацией

В соответствии с поставленными задачами исследования в основу исследования положено ретроспективное изучение протоколов вскрытий лиц, умерших от МИ (всего-1135 смертельных случаев) за годы высокой СА (2000-2002 гг.) и годы низкой СА (2008-2010 гг.) по материалам МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону, куда в основном госпитализировались лица с данной патологией. Преимущественно больные поступали в крайне тяжелом состоянии, с утратой сознания (кома), грубыми нарушениями речевых функций и двигательными нарушениями (гемиплегия). Критерий включения наблюдения в исследование – постоянное проживание пациента в Ростове-на-Дону и наличие одного из патологоанатомических диагнозов: ишемический инсульт (инфаркт мозга); внутримозговое кровоизлияние; субарахноидальное кровоизлияние. Случай инсульта должен был иметь начало в изучаемом периоде времени.

Анализ изучаемых случаев проводился по следующим критериям: по полу (мужчины, женщины), по возрасту (молодой (до 45 лет), средний (45-59), пожилой (60-74), старческий (75-89), долгожители (90 и старше)), по типу

(ишемический (ИИ), геморрагический (ГИ) инсульт), по локализации (правое, левое полушарие и ствол головного мозга). Ишемический инсульт в свою очередь подразделен на атеротромботический (АТБ) и неатеротромботический (неАТБ). Геморрагический инсульт классифицирован на субарахноидальное кровоизлияние (САК), внутримозговую гематому (ВМГ) и внутримозговую гематому с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВМГ с ВЖК). По каждому наблюдению произведена фиксация даты начала МИ и даты летального исхода. Произведен подсчет индивидуального срока дожития, определены случаи летальности в 1-е сутки. Учен фактор внезапности развития МИ (внезапно, постепенно). Из эндогенных факторов риска мозгового инсульта (ФР) учитывались: возраст (согласно классификации ВОЗ), атеросклероз сосудов головного мозга (АС); повторный мозговой инсульт (ПМИ); артериальная гипертензия (АГ); ишемическая болезнь сердца (ИБС); мерцательная аритмия (МА); инфаркт миокарда (ИМ); заболевание почек (ЗП); сахарный диабет (СД) и алкоголизм (АЛК).

#### 2.4 Дизайн исследования

Информация о базе исследования (DANNIE). Принцип структурирования типа данных: фиксированы даты начала всех дебютов МИ и даты смерти пациентов, которые соотносятся с категориальными переменными, в которых закодирована медико-биологическая информация, количественными переменными (возраст, срок дожития и т.д.) и с влияющими переменными, описывающими GG и MD значения в день реализации события. Итого, массив содержит 1135 наблюдений (количество МИ в когорте) и 81 признак.

I этап: Проведение ретроспективного анализа в соответствии с целью и задачами диссертационного исследования. Анализ структуры смертности, поиск причинно-следственных связей - от следствию к причине (рисунок 10).

II этап: Верификация средовых факторов риска в генезе развития мозгового инсульта. Комплекс методологических положений исследовательской работы, и организация ее проведения.



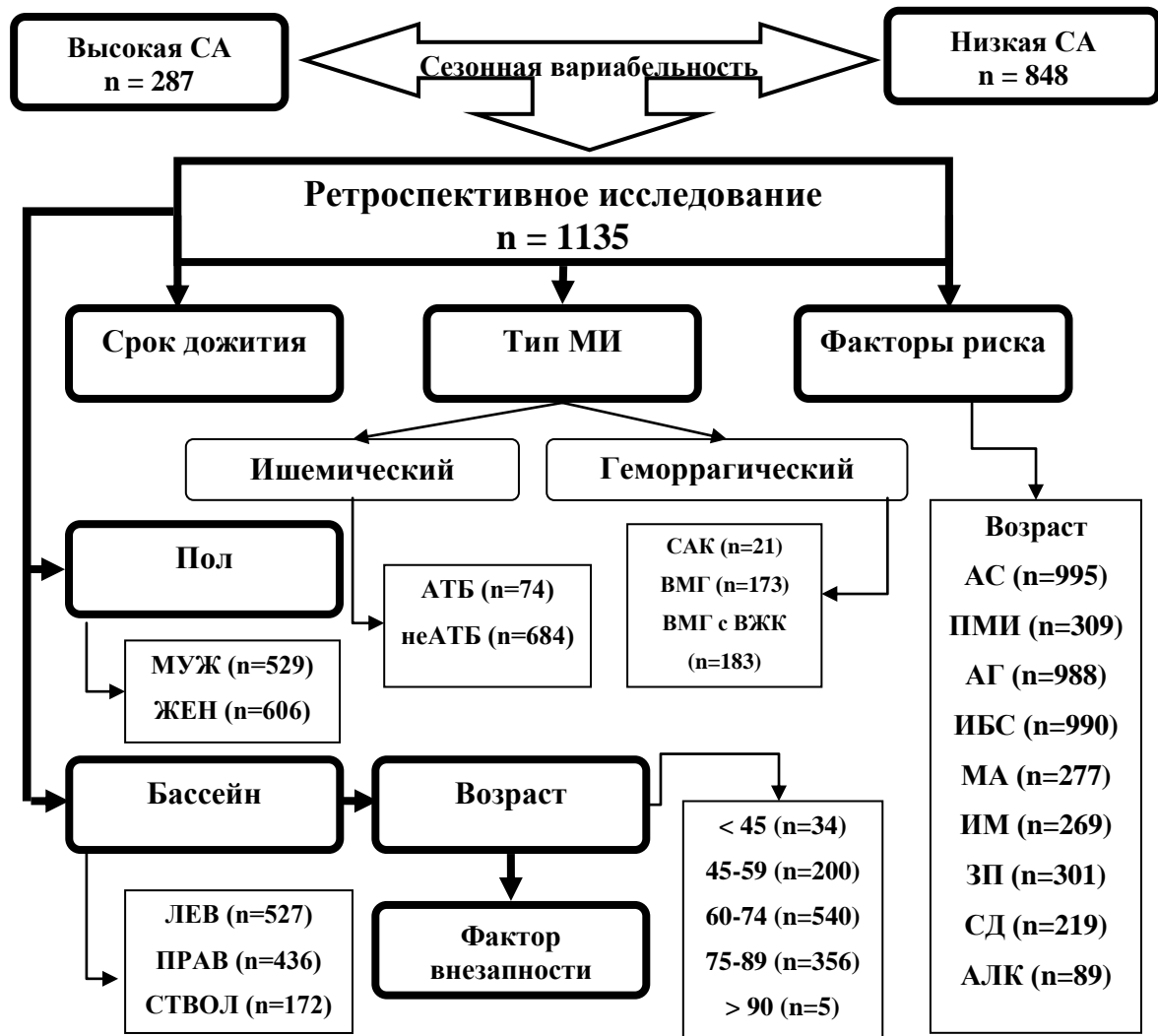


Рисунок 10. – Алгоритм ретроспективного исследования

III этап: Обсуждение, формирование выводов и практических рекомендаций.

### Концепция исследования

1. Определен период исследования, который сконструирован с четким разделением на два биполярных отрезка – период ВСА и период НСА. Изучив научный раздел знаний «Солнечно-земные связи», была выдвинута рабочая гипотеза о том, что в периоды высокой и низкой СА природно-климатические условия имеют максимальные отклонения. Следовательно, анализ соответствующих им медико-биологических эквидистантных баз данных позволит наиболее контрастно обнажить возможные связи и зависимости (методика исследования – «шкала максимального различия»).

2. Как показал анализ существующих работ, в основном исследуются связи ССЗ лишь с одиночными показателями средовой активности, процесс избрания которых зачастую строится на эмпирической основе. Это существенное упрощение, т.к. существует четкое понимание того, что биологические объекты представляют собой сложные, нелинейные системы, а выраженный отклик организма может наступать под воздействием сразу нескольких факторов, каждый из которых по отдельности может и не вызывать стресс-реакцию. Этот феномен хорошо исследован и получил название «потенцирование неблагоприятных воздействий» (Афонин Д.Г. с соавт., 2003). Рассмотрев основные аспекты экологически значимых параметров среды обитания, в текущем исследовании сформирован комплекс GG-и MD-признаков, которые максимально подробно описывают климатические сценарии, начиная с процесса возникновения солнечных пятен, вспышек и далее по цепочке физических явлений вплоть до описания метеорологических эффектов. Выбор из их числа наиболее информативных показателей средовой активности в генезе развития МИ должен производиться по результатам отдельного, разведочного анализа.

3. Известно, что в основе генеза мозговых сосудистых катастроф чаще всего лежит сниженная адаптационная способность организма к факторам эндогенной и экзогенной природы в их разных сочетаниях. Из числа участвующих в анализе эндогенных факторов специфический интерес в части верификации средовых факторов риска представляют клинические признаки-мишени инсульта. Отбор комплекса эндогенных факторов риска и характеристик ОНМК, которые продемонстрируют высокую чувствительность на действие окружающей среды в контексте их экологических значений, должен быть произведен по результатам отдельного анализа.

4. Основываясь на принципах доказательной медицины, процесс выдвижения гипотез в исследовании должен базироваться на диалектическом методе и системном подходе, а также производиться по результатам разведочного анализа. Верификация гипотез должна опираться на адекватный математический

аппарат, а квинтэссенция исследовательского процесса заключается в сформулированных выводах исследования.

#### Алгоритм исследования

1. Проведение иерархического кластерного анализа с использованием набора количественных GG и MD-признаков. Произведено разбиение выборки, состоящей в совокупности из 46 признаков, на оптимальное количество непересекающихся подмножеств, называемых кластерами, таким образом, чтобы каждый кластер состоял из объектов, близких по метрике, а объекты разных кластеров существенно отличались между собой. В практическом смысле, основываясь на специфике участвующих в анализе банков данных GG и MD-признаков, по числу кластеров, получено несколько типов погоды, на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто, особенность которых заключается в том, что они максимально различны между собой.

2. После визуальной оценки числа кластеров методом иерархической классификации использован метод k-средних для выделения данных кластеров с генерацией новой классификационной переменной CLUST\_GG, содержащей номер кластера, к которому относится каждое конкретное наблюдение. Название CLUST\_GG означает, что процесс кластеризации основан на использовании количественных переменных, отражающих GG- и MD-признаки.

3. Применяв метод логистической регрессии, выявлены статистически значимые взаимосвязи между классификационной переменной CLUST\_GG и комплексом GG- и MD-признаков. Результат анализа представлен в виде математической модели, которая позволила определить набор средовых факторов (из числа участвующих в анализе), несущих основную ответственность в объяснении различий между кластерами (типов погоды). Данным признакам присвоено значение – основные экзогенные модуляторы патогенного процесса в генезе развития МИ.

4. Применяв метод логистической регрессии, выявлены статистически значимые взаимосвязи между классификационной переменной CLUST\_GG и

данными с медико-биологическими характеристиками. Результат анализа представлен в виде математической модели, позволяющей установить набор эндогенных факторов риска и характеристик ОНМК, которые несут основную ответственность в объяснении различий между кластерами (группами пациентов). Данным признакам присвоено значение – клинические признаки-мишени инсульта, которые в наибольшей степени подвержены влиянию средового воздействия.

5. По результатам разведочного анализа (рисунок 11) выдвинуты авторские гипотезы о наличии средовых факторов риска в генезе развития МИ.

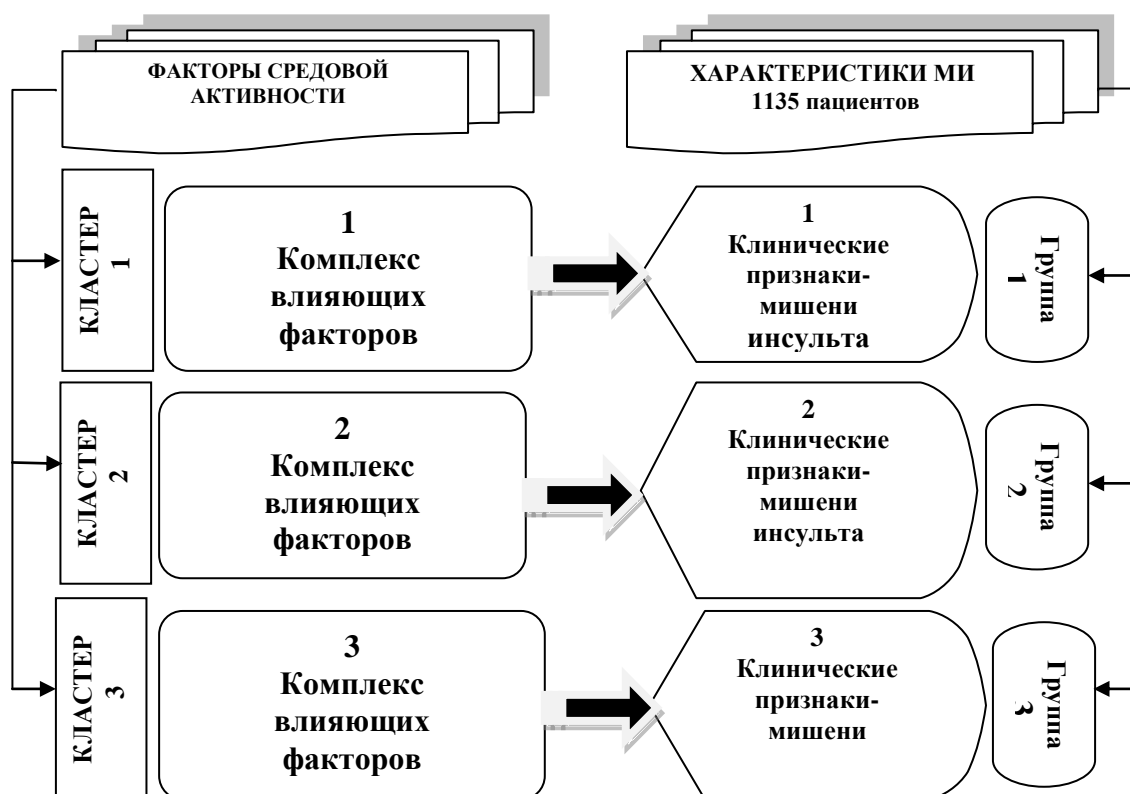


Рисунок 11. – Результат разведочного анализа

Доказательство гипотез осуществлялось посредством статистического анализа с привлечением адекватного математического аппарата, в большинстве своем тесно связанного со сравнительными методами. Результат верификации гипотез оформлялся посредством вывода (интерпретации) в части оценки средовых факторов риска в генезе развития МИ и смертности больных ЦВЗ.

## 2.5 Методы статистической обработки и оценки данных

Математико-статистическая обработка результатов проведена с помощью программного продукта (статистического пакета) SPSS-19 (SPSS Inc., USA). При проверке нулевых гипотез критическое значение тестовой статистики принималось равным 0,05.

По массиву DANNIE предварительно проводился разведочный анализ, основной целью которого было выявление латентных групп наблюдений с последующим созданием новых группирующих признаков. С этой целью проводился кластерный анализ с использованием всех количественных признаков. Учитывая существенную разномасштабность шкал анализируемых признаков, все количественные признаки перед проведением кластерного анализа предварительно стандартизовались. В результате этого все признаки в новых шкалах имели нулевое, среднее и единичное стандартное отклонение. Для проведения кластерного анализа с этими новыми признаками вначале использовался иерархический алгоритм кластеризации. Процедура иерархического кластерного анализа с построением дендрограмм позволяла визуально определить количество выделяемых кластеров, идентификация которых производилась далее с помощью метода k-средних. В обоих случаях использовался алгоритм Варда и Евклидова метрика (Мандель И.Д., 1988; Ким Дж.-О. с соавт., 1989).

В сравниваемых группах всех количественных признаков оценивались средние арифметические и стандартные (среднеквадратические) ошибки среднего, а также коэффициент вариации. Описательная (дескриптивная) статистика (среднее и ошибка среднего) в тексте диссертации представлена как  $M \pm m$ . Проверка условия о нормальности распределения в каждой из групп сравнения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения различий между выборками использовались параметрические и непараметрические статистические критерии, такие как метод дисперсионного анализа, H-критерий Крускала-Уоллеса, T-

критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни (Боярский А.Я., 1955; Кендалл М. с соавт., 1973; Ланг Т.А. с соавт., 2011). Исследование взаимосвязи между парами качественных (дискретных) признаков проводился посредством анализа таблиц сопряженности с последующим расчетом значений Хи-квадрат Пирсона, достигнутого уровня статистической значимости и интенсивности связи (V-коэффициент Крамера). В том случае, если между парой дискретных признаков удавалось выявить статистически значимую связь, производилось дополнительное поградационное исследование частотных распределений в клетках таблицы сопряженности, которое помогало установить структуру выявленной взаимосвязи (Леонов В.П. с соавт., 1998; Назарова М.Г., 2010).

Для поиска многомерной взаимосвязи между подмножеством дискретных и количественных признаков и одним дискретным признаком, выступающим в качестве результирующего, зависимого показателя использовалась статистическая модель – логит-регрессия с алгоритмом пошагового включения и/или исключения предикторов. Результирующие параметры уравнений логистической регрессии и их оценки представлены в виде набора коэффициентов, уровней статистической значимости, а также показателем качества модели – коэффициентом конкордации (Percent Concordant). В данном случае показатель конкордации свидетельствует о доле наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы результирующего показателя с помощью уравнения логит-регрессии. Интенсивность связи между фактом и предсказанной принадлежностью пациента к анализируемым подгруппам зависимого признака оценивалась посредством расчета коэффициента D-Зомера (Somers' D). Интерпретация полученных уравнений производилась на основании результатов анализа структуры парных связей между зависимой переменной и каждым выявленным предиктором. Качество модели оценивалось по моделирующей выборке (Леонов В.П., электронный журнал «Биометрика», 2016; David W. et al., 2000).

### ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СМЕРТНОСТИ ОТ ИНСУЛЬТА У ЖИТЕЛЕЙ РОСТОВА-НА-ДОНУ

Всего за период исследования было выявлено 1135 смертельных случаев МИ, в т.ч. в период низкой СА – 74,7% (n=848), в период высокой СА – 25,3% (n=287) соответственно. Графическая демонстрация динамики заболеваемости по годам исследования и периодам СА представлена на рисунке 12.

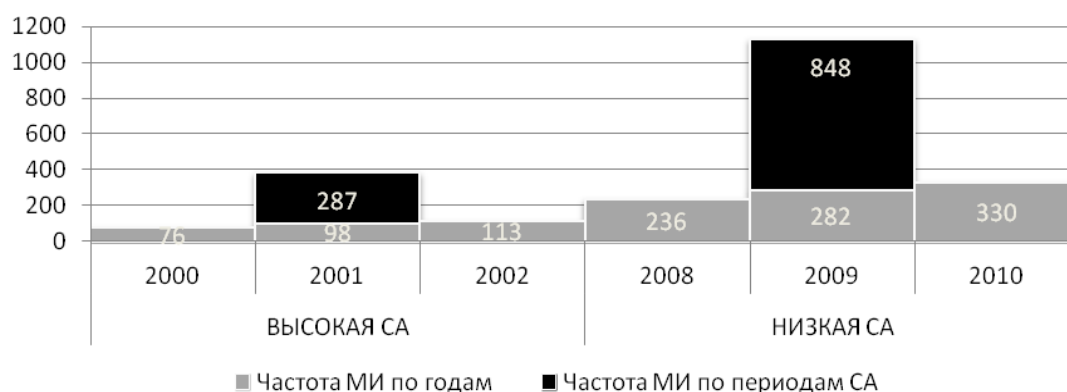


Рисунок 12. – Динамика заболеваемости по годам и периодам СА

К 2010 г. наблюдается линейный рост заболеваемости МИ, что непосредственно сказывается на распределении частот по периодам СА. Выявлено значительное увеличение количества МИ в период НСА по сравнению с периодом ВСА. Такая обратная статистически значимая связь между изучаемыми биологическими объектами и гелиофизическими явлениями была описана еще польским ученым Эдвардом Щекликом, который провел исследование в г. Вроцлав в период 1969-1976 гг. и установил, что наибольшее количество инфарктов и внезапной смерти приходится на 1975 г. – год низкой СА, а наименьшее количество на 1969-1970 гг., – высокой СА (Szczeklik E., 1983).

Графическая демонстрация динамики заболеваемости по месяцам и по сезонам года представлена на рисунке 13. Выявлен период (июнь-октябрь), когда уровень заболеваемости МИ был наименьшим. При сравнении средних значений

в выборках, сгруппированных по признаку «зима-весна/лето-осень», был получен статистически значимый результат ( $p=0,03$  по U-критерию Манна-Уитни).

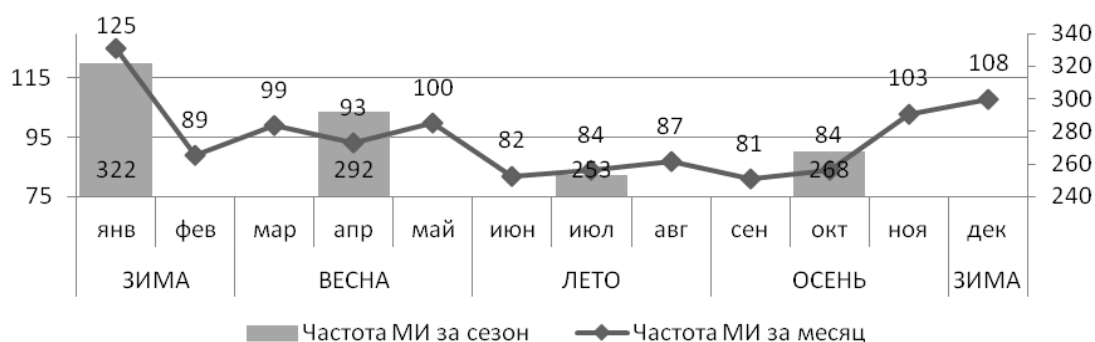


Рисунок 13. – Динамика заболеваемости по месяцам и по сезонам года

Установлено, что в исследуемом периоде среднемесячная температура весной была ниже, чем среднемесячная температура осенью, что соответствует климатической норме для г. Ростова-на-Дону (по данным метеостанции «Ростов-на-Дону»). Таким образом, данное обстоятельство позволяет сделать заключение о том, что пик заболеваемости МИ (свыше 54%) достоверно приходится на холодное время года (зима-весна).

Полученный результат согласуется с выводами профессора Г.М. Данишевского, который изучал связь между частотой возникновения инсульта и временами года. Исследование проводилось с 1956 по 1970 гг., было установлено, что наибольшая смертность от инсульта приходилась на холодный период (свыше 58%) (Данишевский Г.М., 1968).

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 (рисунок 14):



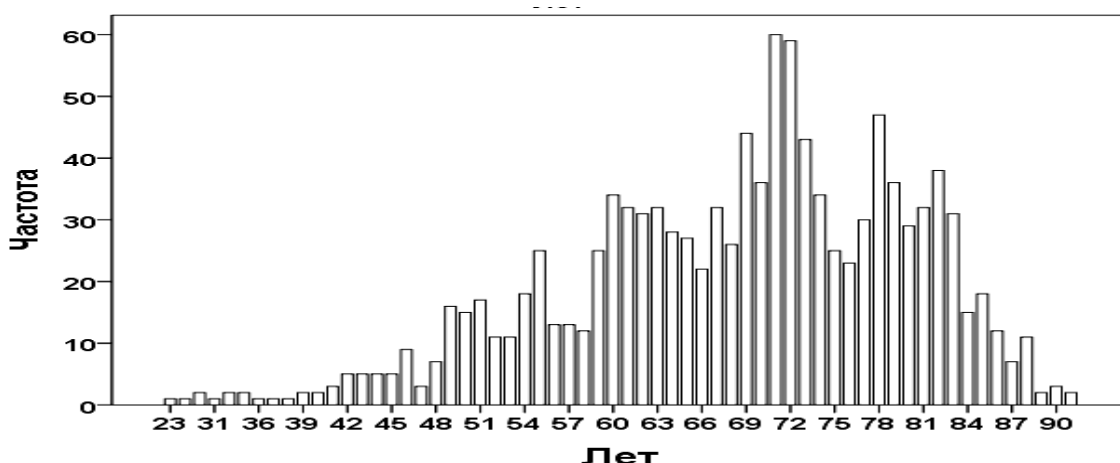


Рисунок 14.– Частотное распределение МИ в зависимости от возраста пациентов

Сформированы пять возрастных групп наблюдений: молодой (до 45 лет), средний (45-59), пожилой (60-74), старческий (75-89), долгожители (90 и старше). Графическая демонстрация динамики заболеваемости по годам, входящим в период исследования, и в зависимости от принадлежности пациентов к различным возрастным группам представлена на рисунке 15.

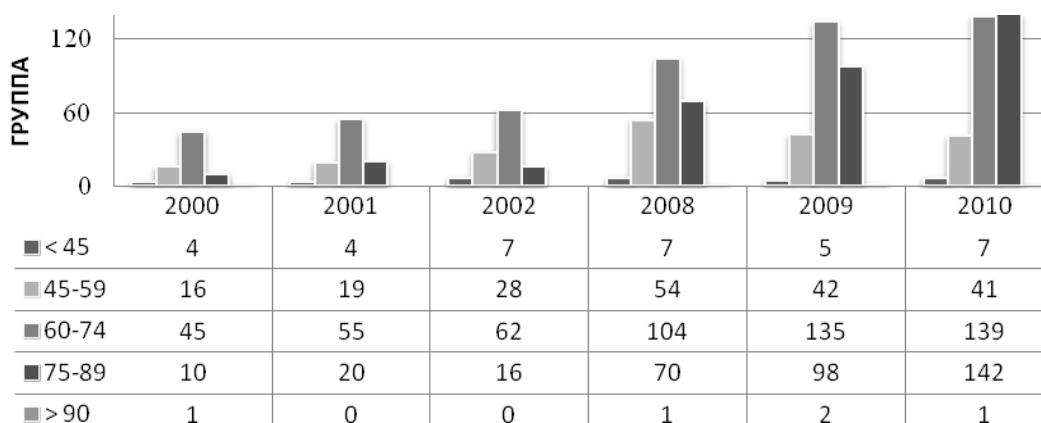


Рисунок 15. – Динамика заболеваемости по годам, в зависимости от возраста пациентов

Визуально определено, что смертность у лиц из старших возрастных групп заметно увеличивается в период низкой СА. В целях верификации этой гипотезы, проведена оценка взаимосвязи между количественным признаком «Лет» и дискретным признаком «Период СА». Среднестатистический возраст пациентов, умерших в период высокой СА, –  $64,02 \pm 0,67$  лет, а в период низкой СА –

69,85±0,38 лет. Проверка условия о нормальности распределения в каждой из групп сравнения критерием Колмогорова-Смирнова признала дальнейший дисперсионный анализ правомочным. ANOVA:  $\chi^2=48,52$ ;  $p<0,0001$ , т.е. имеется статистически подтвержденная связь двух признаков.

Таким образом, установлено, что в период ВСА чаще регистрировалась смертность от МИ пациентов более молодого возраста, а в период НСА – значительно выше была смертность пожилых пациентов.

В целях определения, какие возрастные группы внесли наибольший вклад в выявленную взаимосвязь, проведено исследование между парой дискретных признаков «Группа» и «Период СА» (таблица 8).

Таблица 8.– Сопряженность дискретных признаков «Группа» и «Период СА»

Период СА		Возрастная группа				
		< 45 n=34	45-59 n=200	60-74 n=540	75-89 n=356	> 90 n=5
НСА n=848 (100%)	абс.	19	137	378	310	4
	%	2,2%	16,2%	44,6%	36,6%	0,5%
	ст.остаток	-1,3	-1,0	-1,3	2,7*	0,1*
ВСА n=287 (100%)	абс.	15	63	162	46	1
	%	5,2%	22,0%	56,4%	16,0%	0,3%
	ст.остаток	2,2*	1,7*	2,2*	-4,6	-0,2

Примечание:

\* - здесь и далее: положительная связь (фактическая частота превышает ожидаемую, которая вычисляется из условия независимости двух признаков)

Сравнительное исследование проводилось посредством анализа таблицы сопряженности с использованием критерия Пирсона Хи-квадрат. Получено значение критерия:  $\chi^2=45,705$  (при достижении уровня значимости  $p<0,0001$ ). Сила связи (Cramer`s V) равна 0,201. В связи с тем, что между этой парой качественных признаков обнаружена статистически значимая связь, проведен углубленный анализ распределения частот в клетках таблицы сопряженности, позволявший установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций обоих признаков. Сопоставляя динамику фактических и ожидаемых частот (выраженную в виде коэффициента «стандартизированный остаток»), установлено, что у групп «молодой», «средней» и «пожилой» имеется

положительная статистически значимая связь со строкой «Высокая» (Период СА), а у групп «старческий» и «долгожитель» – со строкой «Низкая» (Период СА).

Таким образом, установлено, что у пациентов возрастом 75 лет и старше дебют МИ статистически чаще протекал на фоне НСА, у а пациентов моложе этого возраста – в период ВСА.

За весь период исследования было зарегистрировано 66,8% (n=758) ишемических и 33,2% (n=377) геморрагических инсультов. Графическая демонстрация динамики заболеваемости по годам, входящим в период исследования, и в зависимости от типа МИ представлена на рисунке 16:

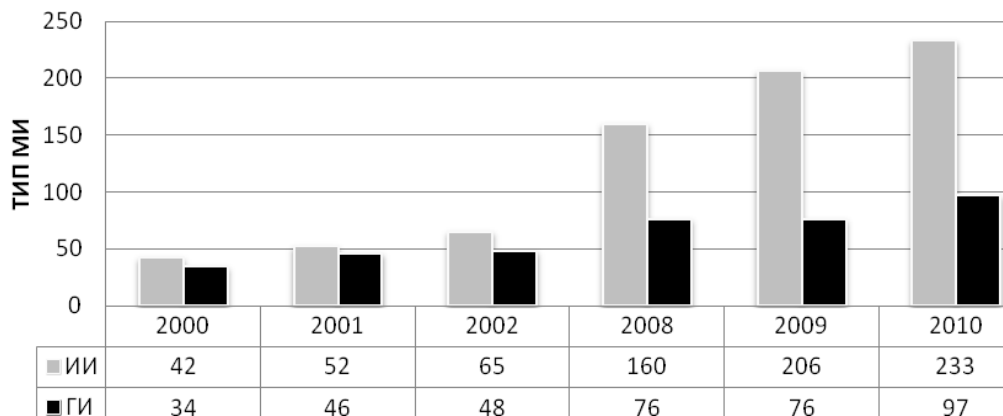


Рисунок 16. – Динамика заболеваемости по годам, в зависимости от типа инсульта

Заслуживают внимания два аспекта полученной информации:

1. Соотношение ИИ к ГИ в базе данных составило ~ 2:1.
2. Визуально определяется, что смертность от ИИ заметно увеличивается при НСА.

Результаты исследования взаимосвязи между признаками «Тип МИ» и «Период СА» представлены в таблице 9.

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=22,439$  ( $p<0,0001$ ). Сила связи (Cramer's V) равна 0,141. Сопоставляя динамику фактических и ожидаемых частот, выявлена положительная статистически значимая связь ГИ с высокой СА и ИИ с низкой СА. Таким образом, установлено, что в период ВСА статистически

чаще наступал дебют МИ геморрагического типа, а период НСА – ишемического.

Таблица 9. – Сопряженность дискретных признаков «Тип МИ» и «Период СА»

Период СА		Тип МИ	
		ИИ n=758	ГИ n=377
НСА n=848 (100%)	абс.	599	249
	%	71%	29%
	ст. остаток	1,4*	-1,9
ВСА n=287 (100%)	абс.	159	128
	%	55%	45%
	ст. остаток	-2,4	3,3*

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Геморрагический инсульт в диссертационном исследовании классифицирован на субарахноидальное кровоизлияние (САК: 1,9% (n=21)), внутримозговую гематому (ВМГ: 15,2% (n=173)) и внутримозговую гематому с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВМГ с ВЖК: 16,1% (n=183)). Ишемический инсульт, в свою очередь, подразделен на атеротромботический (АТБ: 6,5% (n=74)) и неатеротромботический (неАТБ: 60,3% (n=684)). Графическая демонстрация динамики заболеваемости по периодам СА, в зависимости от подтипа инсульта, представлена на рисунке 17.

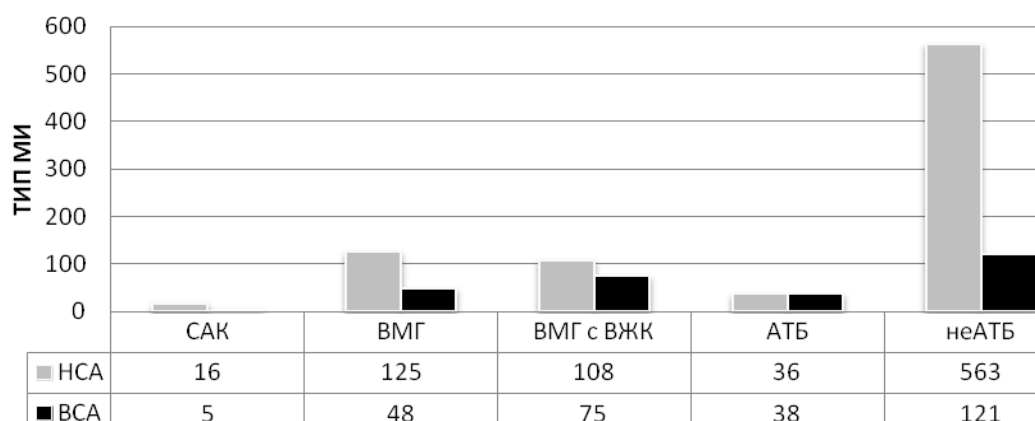


Рисунок 17. – Динамика заболеваемости по периодам СА в зависимости от подтипа инсульта

Визуальное наблюдение (рисунок 17) позволило установить, что в период НСА произошел интенсивный рост (более чем в 4 раза) заболеваемости неАТБ инсультом (с n=121 случая МИ до n=563), тогда как заболеваемость АТБ инсультом практически не изменилось. Кроме того, в период ВСА среди кровоизлияний отмечается явное доминирование ВМГ с ВЖК (ВМГ с ВЖК: n=75, ВМГ: n=48). В целях верификации произведенных наблюдений проведено сравнительное исследование между парой дискретных признаков («ТИП МИ» и «Период СА») (таблица 10).

Таблица 10. – Сопряженность дискретных признаков «ТИП МИ» и «Период СА»

Период СА		ТИП МИ				
		САК n=21	ВМГ n=173	ВМГ с ВЖК n=183	АТБ n=74	неАТБ n=684
НСА n=848 (100%)	абс.	16	125	108	36	563
	%	2%	15%	13%	4%	66%
	ст. остаток	,1	-,4	-2,5	-2,6	2,3*
ВСА n=287 (100%)	абс.	5	48	75	38	121
	%	2%	17%	26%	13%	42%
	ст. остаток	-,1	,6	4,2*	4,5*	-4,0

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=71,95$  ( $p<0,0001$ ). Сила связи (Cramer's V) равна 0,252. Сопоставляя динамику фактических и ожидаемых частот, выявлена положительная статистически значимая связь ВМГ с ВЖК и АТБ инсультов с ВСА и неАТБ инсульта с НСА.

Таким образом, установлено, что в период ВСА статистически чаще наступал дебют ГИ (в значительной степени ВМГ с ВЖК) и ИИ класса АТБ, а в период НСА – ИИ класса неАТБ.

Произведен анализ динамики заболеваемости по сезонам года и в зависимости от типа инсульта (исследование взаимосвязи между парой дискретных признаков «Тип МИ» и «Сезон») (таблица 11).

Таблица 11. – Сопряженность дискретных признаков «Тип МИ» и «Сезон года»

Тип МИ		Сезон			
		зима n=322	весна n=292	лето n=253	осень n=268
ИИ n=758 (100%)	абс.	201	184	187	186
	%	26%	24%	25%	25%
	ст. остаток	-1,0	-0,8	1,4*	0,5*
ГИ n=377 (100%)	абс.	121	108	66	82
	%	32%	29%	17%	22%
	ст. остаток	1,4*	1,1*	-2,0	-0,7

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Обнаружена положительная статистически значимая связь ГИ с холодными временами года: зима-весна, и ИИ, соответственно, с теплыми: лето-осень. Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=11,258$ ; ( $p=0,01$ ), сила связи (Cramer's V) равна 0,17.

Таким образом, установлена вариабельность инсульта по сезонности: частота развития геморрагического тип МИ увеличивается зимой и весной, а ишемического, соответственно, летом и осенью. Данный вывод находит подтверждение в исследованиях, целью которых было изучение вариабельности типов инсульта (ИИ/ГИ) в зависимости от зимнего и летнего времени года. Например, в исследовании, которое проводилось в 2009-2010 гг. в Бангладеш, было достоверно установлено, что частота встречаемости ИИ в летний период была значительно выше, в то время как частота случаев ГИ, наоборот, была в значительной степени выше в зимний период (Miah A.H. et al., 2012).

Средний возраст пациентов из когорты исследования, у которых диагностировался ГИ:  $64,16 \pm 0,63$  лет, ИИ:  $70,47 \pm 0,38$  лет. Результаты дисперсионного анализа:  $\chi^2=81,86$ ;  $p < 0,0001$ , т.е. имеется статистически подтвержденная связь двух признаков. Таким образом, установлено, что в настоящем исследовании ГИ статистически чаще проявлялся у лиц более молодого возраста, а для людей старшего возраста был характерен ИИ.

С целью детализации полученной информации проведено сравнительное исследование между парой дискретных признаков «Возрастная группа» и «Тип МИ» (таблица 12).

Таблица 12. – Сопряженность дискретных признаков «Тип МИ» и «Возрастная группа»

Тип МИ		Возрастная группа				
		< 45 n=34	45-59 n=200	60-74 n=540	75-89 n=356	> 90 n=5
ИИ n=758 (100%)	абс.	12	97	367	278	4
	%	1,6%	12,8%	48,4%	36,7%	0,5%
	ст. остаток	-2,2	-3,2	0,3*	2,6*	0,4*
ГИ n=377 (100%)	абс.	22	103	173	78	1
	%	5,8%	27,3%	45,9%	20,7%	0,3%
	ст. остаток	3,2*	4,5*	-0,5	-3,7	-0,5

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=66,585$  ( $p<0,0001$ ). Сила связи (Cramer's V) равна 0,242. Сопоставляя динамику фактических и ожидаемых частот, обнаружена положительная статистически значимая связь ГИ с градацией признака «Группа» – «молодой» и «средней», и положительная связь ИИ – с возрастными группами «пожилой», «старческий» и «долгожители».

Таким образом, установлено, что ГИ статистически часто проявлялся в возрасте 45-59, а ИИ – 75-89 лет.

Проведен однофакторный дисперсионный анализ с целью выделения возрастных групп риска заболеваемости различными подтипами инсульта: средний возраст пациентов, у которых были диагностированы: 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. Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунке 18.

Распределение признака в группах сравнения не соответствует закону нормального распределения, следовательно, при выполнении основной задачи сравнения независимых групп по влияющему признаку был использован метод непараметрической статистики. Вывод о различии средних значений сделан на

основании применения Н-критерия Крускала-Уоллеса ( $\chi^2=94,375$ , что соответствует статистической значимости на уровне  $p<0,0001$ ).

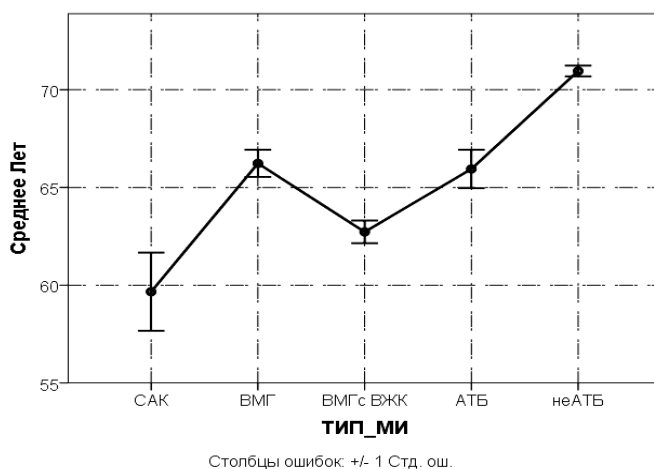


Рисунок 18. – Результат однофакторного дисперсионного анализа статистической взаимосвязи показателя «ТИП МИ» и возраста пациентов

Таким образом, установлено, что наиболее молодые пациенты подвержены риску развития осложненной внутримозговой гематомы и субарахноидального кровоизлияния, у пациентов из средней возрастной группы в анамнезе наблюдался преимущественно АТБ инсульт и внутримозговая гематома, а у пожилых пациентов чаще всего был диагностирован неАТБ подкласс ИИ.

С левополушарной локализацией очага поражения отмечено 46,4% (n=527), правополушарной – 38,4% (n=436); и стволовой локализации – 15,2% (n=172) случаев. Динамика заболеваемости по годам, в зависимости от локализации инсульта, представлена на рисунке 19.

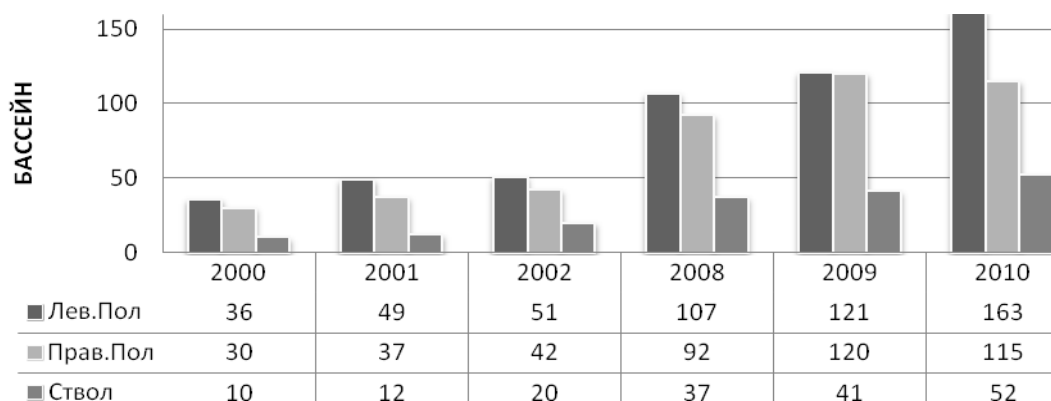


Рисунок 19.– Динамика заболеваемости по годам, в зависимости от локализации инсульта



За весь исследуемый период с небольшим преимуществом доминировал левосторонний тип МИ. Распределение признака «Локализация» в группах сравнения «Тип МИ» представлено следующим образом:

- Среди ИИ: доля левополушарных составила 47% (n=360); правополушарных – 37% (n=279); стволовой локализации – 16% (n=119);
- Среди ГИ: доля левополушарных составила 44% (n=167); правополушарных – 42% (n=157); стволовой локализации – 14% (n=53).

Динамика заболеваемости по периодам СА, в зависимости от типа и локализации инсульта, представлена на рисунке 20.

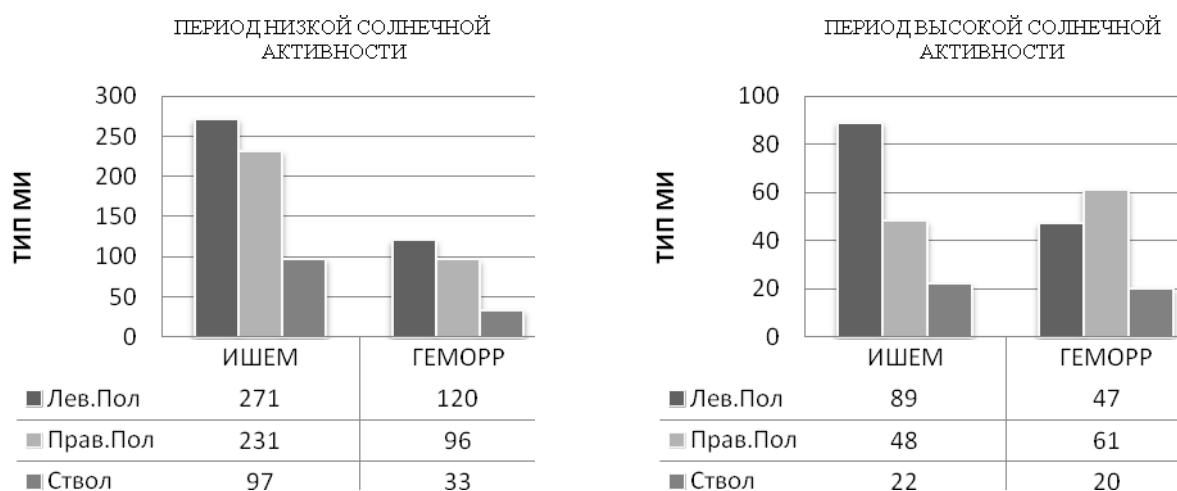


Рисунок 20. – Динамика заболеваемости по периодам СА в зависимости от типа и локализации инсульта

На приведенном графике (рисунок 20) показано, что в период ВСА чаще присутствует правосторонняя локализация ГИ (сдвиг вправо), при этом, проводя анализ подтипов ГИ, определяется более тяжелое течение гематом, что проявляется их прорывом в желудочковую систему. В период НСА у ГИ доминирует левосторонняя локализация (сдвиг влево).

Произведено исследование взаимосвязи между парой дискретных признаков («Тип МИ» и «Бассейн»). Анализ производился в подвыборке с выполнением

условия: СА – высокая. Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=11,401$  ( $p=0,003$ ). Сила связи (Cramer's V) равна 0,199.

Таким образом, установлено, что в период ВСА статистически чаще регистрировались больные ГИ с правосторонней локализацией (сдвиг вправо), а в период НСА – левосторонней (сдвиг влево).

Анализ материала по гендерному признаку показал, что в массиве исследования было 53,4% женщин ( $n=606$ ) и, соответственно, 46,6% мужчин ( $n=529$ ). Динамика заболеваемости по годам и периодам СА в зависимости от пола представлена на рисунке 21.

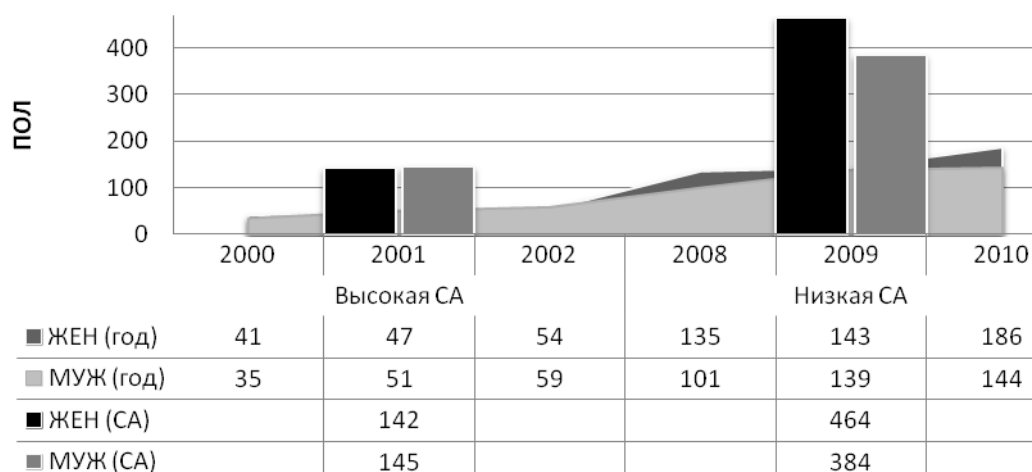


Рисунок 21. – Динамика заболеваемости по годам и периодам СА в зависимости от пола

Визуально определено, что в период ВСА заболеваемость МИ среди мужчин и женщин распределена равномерно, тогда как в период НСА среди больных доминирует группа женщин.

Средний возраст мужчин, перенесших МИ, –  $65,93 \pm 0,49$  лет, женщин –  $70,50 \pm 0,45$  лет. Вывод о различии средних значений сделан посредством применения U-критерия Манна-Уитни: ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, установлено, что в анализируемой популяции дебют МИ у мужчин наступал в более молодом возрасте.

С целью детализации полученной информации проведено исследование взаимосвязи между парой дискретных признаков «Группа» и «Пол» (таблица 13).

Таблица 13. – Сопряженность дискретных признаков «Пол» и «Группа»

Пол		Группа				
		< 45 n=34	45-59 n=200	60-74 n=540	75-89 n=356	> 90 n=5
ЖЕН n=606 (100%)	абс.	15	85	267	235	4
	%	2,5%	14%	44,1%	38,8%	0,7%
	ст. остаток	-0,7	-2,1	-1,3	3,3*	0,8*
МУЖ n=529 (100%)	абс.	19	115	273	121	1
	%	3,6%	21,7%	51,6%	22,9%	0,2%
	ст. остаток	0,8*	2,3*	1,3*	-3,5	-0,9

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Сопоставляя динамику фактических и ожидаемых частот определено, что у группы «женщины» удельный вес подвыборок увеличивается в возрастной группе 75-89 и свыше 90, а у группы «мужчины» – положительная статистически значимая связь с градациями признака «молодой», «средний» и «пожилой». Получено значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=38,295$  ( $p<0,0001$ ). Сила связи (Cramer's V) равна 0,184. Таким образом, установлено, что дебют МИ у мужчин статистически часто наступал в возрасте 49-59 лет, а у женщин – 75-89 лет.

Произведено исследование закономерностей распределения подтипов инсульта по половому признаку (рисунок 22).

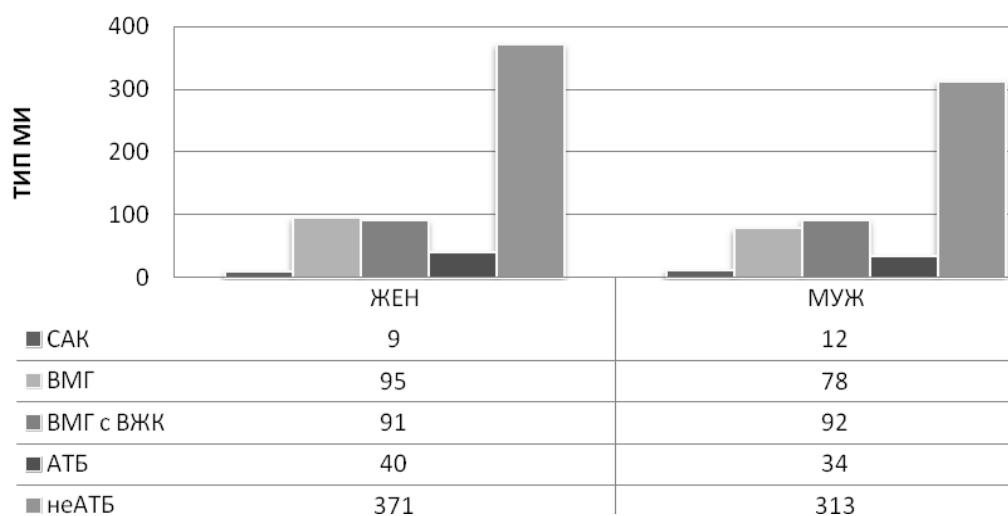


Рисунок 22. – Сопряженность дискретных признаков «Пол» и «Тип МИ» (с разбивкой на классы)

В абсолютном исчислении у мужчин наблюдается доминирование осложненных гематом (ВМГ с ВЖК) над неосложненными (ВМГ) (n=92 против n=78), тогда как у женщин – соотношение обратное (n=91 против n=95). Различие статистики не значимо (p=0,682), однако с клинической точки зрения эта тенденция заслуживает внимания.

Произведено исследование распределения МИ у мужчин и женщин по степени локализации инсульта (таблица 14).

Таблица 14. – Сопряженность дискретных признаков «Пол» и «Бассейн»

Пол		Бассейн		
		лев.пол n=527	прав.пол n=436	ствол n=172
ЖЕН n=606 (100%)	абс.	303	222	81
	%	50%	37%	13%
	ст. остаток	1,3*	-0,7	-1,1
МУЖ n=529 (100%)	абс.	224	214	91
	%	42%	41%	17%
	ст. остаток	-1,4	0,8*	1,2*

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=7,381$  (p=0,025, т.е. имеется статистически подтвержденная связь двух признаков). Сила связи (Cramer's V) равна 0,025. Сопоставляя динамику фактических и ожидаемых частот, определено, что у женщин отмечается положительная статистически значимая связь с левосторонней локализацией МИ, а у мужчин – с правосторонней и особенно стволовой локализацией МИ.

Динамика заболеваемости по периодам СА в зависимости от пола и локализации инсульта представлена на рисунке 23.

Установлено, что в анализируемой популяции у женщин статистически часто наблюдалась левополушарная локализация очага поражения, в то время как у мужчин доминируют правосторонняя и стволовая локализации. Причем, данная доминанта сформировалась именно в период ВСА.

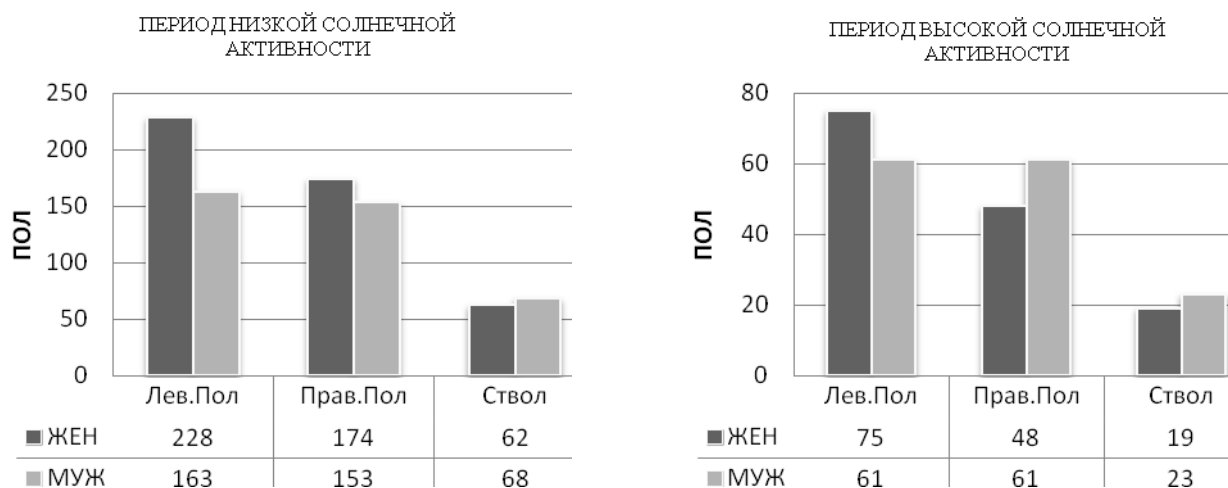


Рисунок 23. – Динамика заболеваемости по периодам СА в зависимости от пола и локализации инсульта

По каждому наблюдению произведен подсчет индивидуального срока дожития. Среднестатистический срок дожития после дебюта МИ в популяции составил  $7,88 \pm 0,25$  дня. Наиболее часто встречающееся значение (мода) – 1 сутки (рисунок 24).

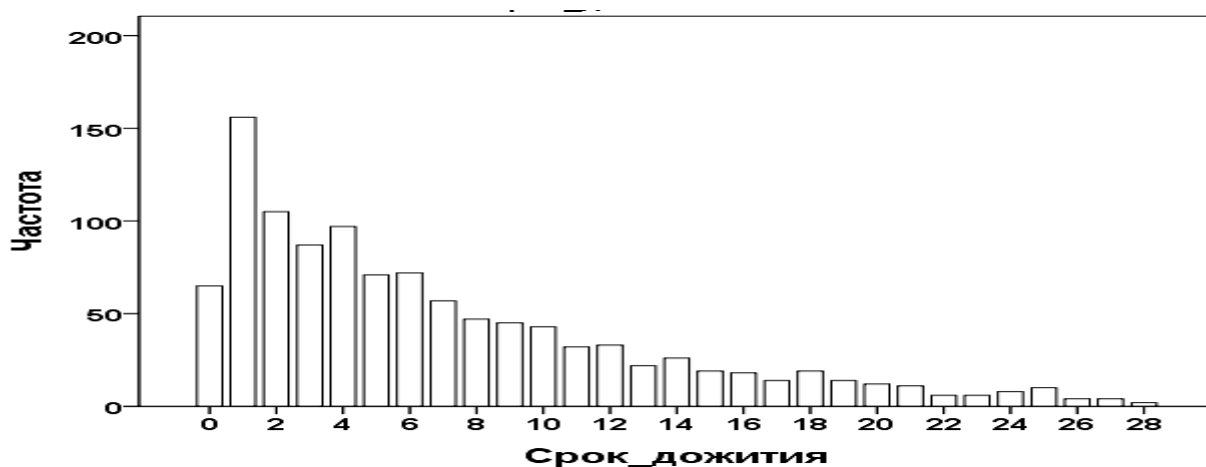


Рисунок 24. – Среднестатистический срок дожития после дебюта МИ в когорте исследования

На основе полученной информации произведены следующие расчеты:

- В период НСА среднестатистический срок дожития –  $7,61 \pm 0,27$  день; в период ВСА –  $8,66 \pm 0,61$  дней.

Различие средних значений статистически не значимо;

- Среднестатистический срок дожития у мужчин –  $7,40 \pm 0,40$  дня, у женщин –  $8,29 \pm 0,32$  дней.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь: ( $p=0,001$ ) по U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок. Установлено, что срок дожития у мужчин после дебюта МИ статистически короче, что характерно для более тяжелого течения заболевания.

- Среднестатистический срок дожития у пациентов возрастных групп: «молодой» –  $3,85 \pm 0,68$ ; «средний» –  $5,84 \pm 0,49$ , «пожилой» –  $8,42 \pm 0,41$ , «старческий» –  $8,56 \pm 0,42$ , «долгожители» –  $8,60 \pm 2,83$  дней.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь:  $\chi^2=33,172$ ;  $p<0,0001$  по H-критерию Крускала-Уоллеса. Таким образом, учитывая сравнительно небольшой срок дожития после дебюта МИ для лиц молодого и среднего возраста в данном исследовании характерно более тяжелое течение заболевания.

- Среднестатистический срок дожития у пациентов с разными типами МИ: САК –  $5,14 \pm 0,90$ ; ВМГ –  $6,96 \pm 0,50$ ; ВМГ с ВЖК –  $4,67 \pm 0,49$ ; АТБ –  $7,54 \pm 1,04$ ; неАТБ –  $9,09 \pm 0,36$  дней.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь:  $\chi^2=72,498$ ;  $p<0,0001$  по H-критерию Крускала-Уоллеса. Установлено тяжелое течение заболевания при ГИ и особенно при различных формах кровоизлияния (ВМГ и ВМГ с ВЖК).

- Среднестатистический срок дожития у пациентов с разными типами локализации МИ: левосторонний –  $8,36 \pm 0,38$ ; правосторонний –  $7,92 \pm 0,40$ ; стволовая локализация –  $7,88 \pm 0,25$  дней.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь:  $\chi^2=19,874$ ;  $p<0,0001$  по H-критерию Крускала-Уоллеса. Установлено тяжелое течение МИ при его стволовой локализации.

Одним из важнейших показателей настоящего исследования является показатель смертности в острейшем периоде. В качестве острейшего периода приняты все случаи смерти пациентов в течение первых суток после дебюта МИ. За весь период исследования в острейшем периоде умерло 120 человек, что составляет 10,6% от общего числа МИ. Динамика смертности в острейшем периоде инсульта по годам и периодам СА представлена на рисунке 25.

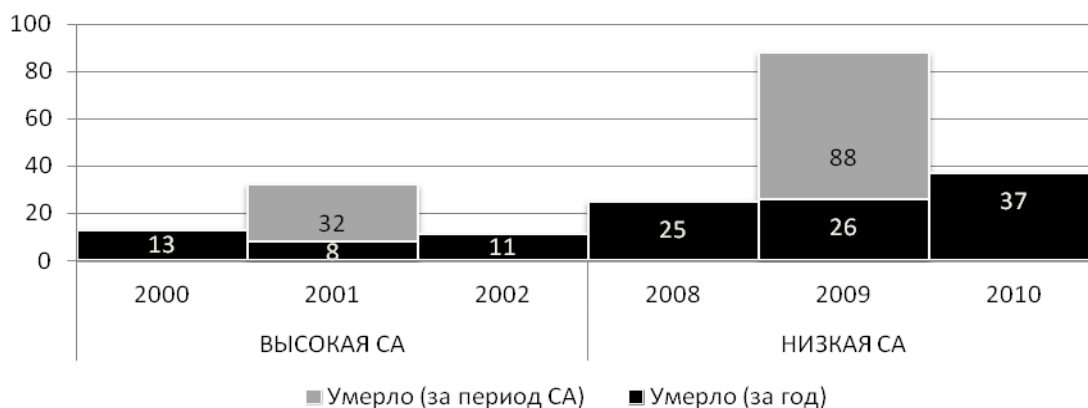


Рисунок 25 – Динамика смертности в острейшем периоде инсульта по годам и периодам СА

Произведено исследование смертности в острейшем периоде МИ при разделении совокупной выборки по половому признаку (таблица 15).

Таблица 15– Сопряженность дискретных признаков «Пол» и «Смертность в 1-е сутки»

Смертность в 1-е сутки после дебюта МИ		Пол	
		ЖЕН n=606	МУЖ n=529
Выжило n=1015 (100%)	абс.	557	458
	%	55%	45%
	ст. остаток	0,6*	-0,7
Умерло n=120 (100%)	абс.	49	71
	%	41%	59%
	ст. остаток	-1,9	2,0*

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=8,505$  ( $p=0,004$ ). Сила связи (Cramer`s V) равна 0,087. Выявлена положительная статистически значимая связь группы мужчин с градацией признака «Смертность в 1-е сутки» – «Умер».

Таким образом, установлено, что в анализируемом массиве у мужчин статистически высокая смертность в острейшем периоде заболевания.

Произведено исследование смертности в острейшем периоде инсульта при разделении совокупной выборки по возрасту (таблица 16).

Таблица 16. – Сопряженность дискретных признаков «Группа» и «Смертность в 1-е сутки»

Смертность_в_1-е_сутки после дебюта МИ		Возрастная группа				
		< 45 n=34	45-59 n=200	60-74 n=540	75-89 n=356	> 90 n=5
Выжило n=1015 (100%)	абс.	26	169	481	334	5
	%	2,6%	16,7%	47,4%	32,9%	0,5%
	ст. остаток	-0,8	-0,7	-0,1	0,9*	0,2*
Умерло n=120 (100%)	абс.	8	31	59	22	0
	%	6,7%	25,8%	49,1%	18,3%	0,1%
	ст. остаток	2,3*	2,1*	0,3*	-2,5	-0,7

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=19,101$  ( $p=0,001$ ). Сила связи (Cramer`s V) равна 0,130. Сочетания отдельных градаций обоих признаков: выявлена положительная статистически значимая связь пациентов более молодого возраста со смертью в острейшем периоде. Таким образом, установлено, что в анализируемом массиве у пациентов молодого и среднего возраста статистически высокая смертность в острейшем периоде заболевания.

Произведено исследование смертности в острейшем периоде при разделении совокупной выборки по подтипам МИ (таблица 17).

Таблица 17. – Сопряженность дискретных признаков «Смертность в 1-е сутки» и «ТИП МИ»

Смертность_в_1-е_сутки после дебюта МИ		ТИП МИ				
		САК n=21	ВМГ n=173	ВМГ с ВЖК n=183	АТБ n=74	неАТБ n=684
Выжило n=1015 (100%)	абс.	19	152	130	70	644
	%	2%	15%	13%	7%	63%
	ст. остаток	0,1	-0,2	-2,6	0,1	1,3*
Умерло n=120 (100%)	абс.	2	21	53	4	40
	%	2%	18%	44%	3%	33%
	ст. остаток	-0,1	0,6*	7,7*	-1,4	-3,8

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Значение критерия Пирсона Хи-квадрат:  $\chi^2=84,163$  ( $p<0,0001$ ). Сила связи (Cramer`s V) равна 0,272. Сочетания отдельных градаций обоих признаков:



выявлена положительная статистически значимая связь подтипов ГИ (ВМГ и ВМГ с ВЖК) со смертью в острейшем периоде заболевания.

Таким образом, установлено, что в анализируемом массиве у пациентов с различными формами кровоизлияний статистически высокая смертность в острейшем периоде.

В настоящем исследовании фоновые заболевания распределились следующим образом: атеросклероз сосудов головного мозга – 87,7% (n=995); повторный мозговой инсульт – 27,2% (n=309); артериальная гипертензия – 87% (n=988); ишемическая болезнь сердца – 87,2% (n=990); мерцательная аритмия – 24,4% (n=277); инфаркт миокарда – 23,7% (n=269); заболевание почек – 26,5% (n=301); сахарный диабет – 19,3% (n=219) и алкоголизм – 7,8% (n=89). Графическая демонстрация распределения модифицированных факторов риска представлена на рисунок 26.

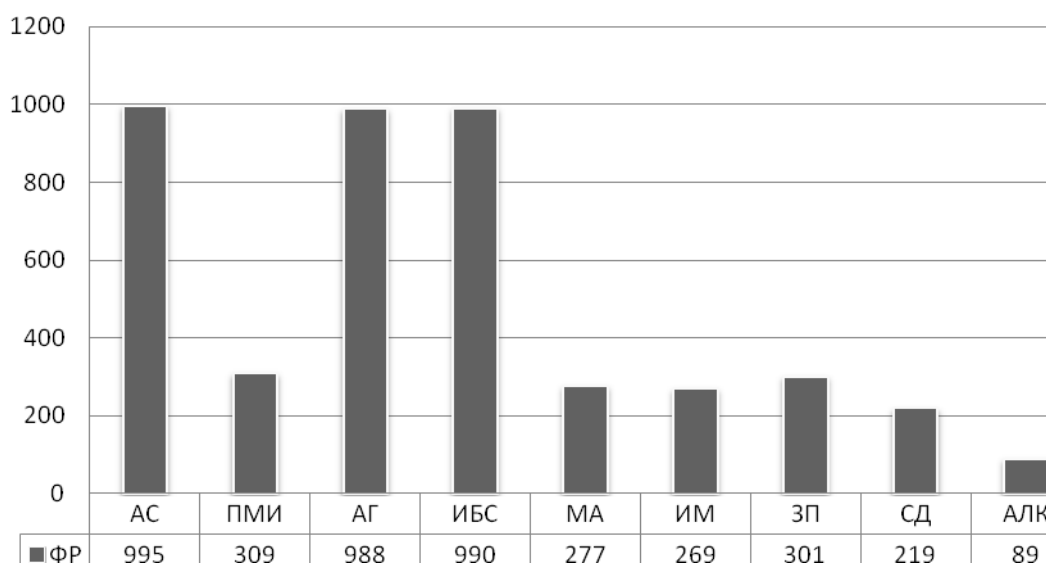


Рисунок 26. – Распределение фоновых заболеваний в когорте исследования

Визуально определена лидирующая тройка наиболее часто встречающихся в исследуемом массиве эндогенных факторов риска МИ. Это, прежде всего, атеросклероз сосудов головного мозга, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

Динамика распределение ФР по периодам СА представлена на рисунке 27.

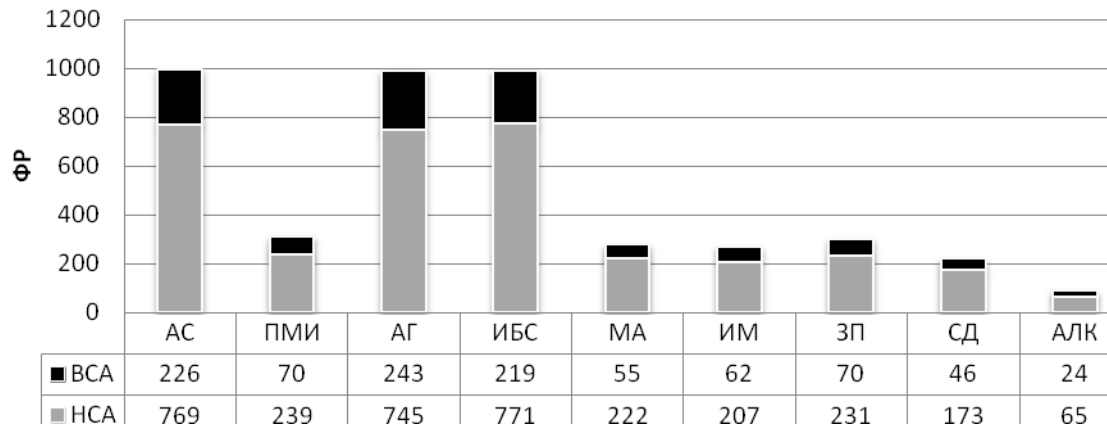


Рисунок 27. – Распределение ФР по периодам СА

Установлена особенность группы риска МИ в период НСА: статистически частое наличие в анамнезе фоновых заболеваний: АС головного мозга ( $\chi^2=28,237$ ;  $p<0,0001$ ; Cramer`sV=0,158), ИБС ( $\chi^2=41,092$ ;  $p<0,0001$ ; Cramer`sV=0,19) и МА ( $\chi^2=5,720$ ;  $p=0,017$ ; Cramer`sV =0,071).

Графическая демонстрация модифицированных факторов риска, распределенных по гендерному признаку, представлена на рисунке 28.

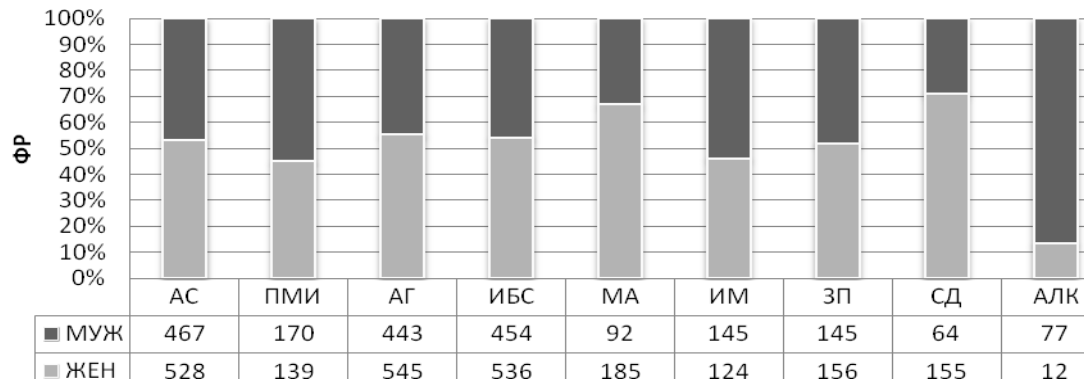


Рисунок 28. – Распределение ФР по гендерному признаку

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

Графическая демонстрация распределения модифицированных факторов риска по возрастным группам представлено на рисунке 29.

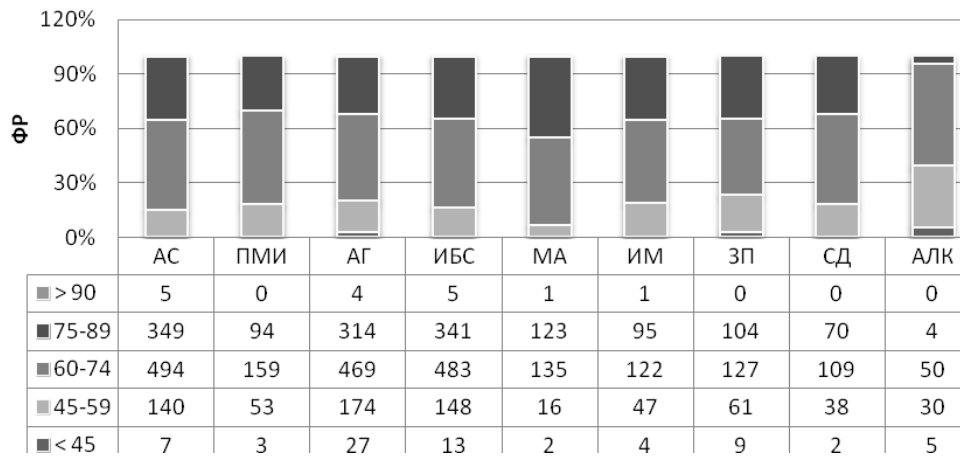


Рисунок 29.– Распределение ФР по возрастным группам

Установлена линейная зависимость наличия фоновых заболеваний и их сочетаний с возрастом пациентов. Исключение составляет алкоголизм: АЛК ( $\chi^2=39,935$  при  $p<0,0001$ ), который статистически часто диагностировался у пациентов из «молодой» и «средней» возрастных групп.

Графическая демонстрация модифицированных факторов риска, распределенных по типам МИ (с учетом подтипов и категорий), представлены на рисунках 30 и 31.

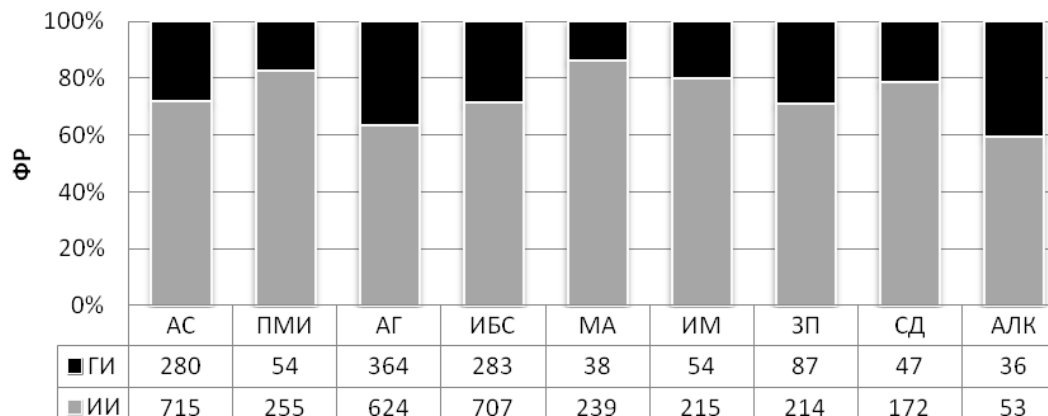


Рисунок 30. – Распределение ФР по типам МИ

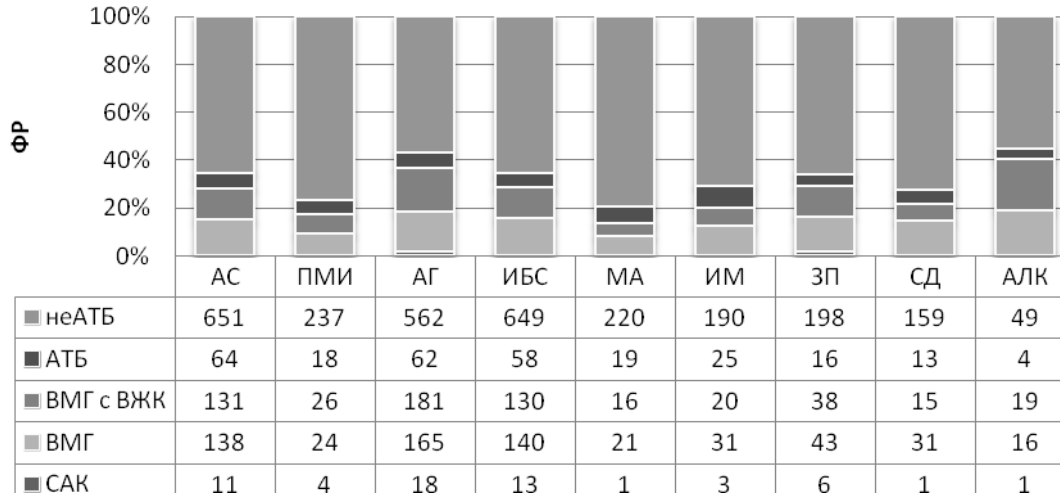


Рисунок 31. – Распределение ФР по подтипам МИ

Установлено, что особенностью группы риска ИИ (особенно при подтипе АТБ) является статистически частое наличие в анамнезе 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 ( $\chi^2=24,531$ ;  $p<0,0001$ ). Особенностью группы риска ГИ (особенно при подтипах «ВМГ» и «ВМГ с ВЖК») является статистически частое наличие в анамнезе АГ ( $\chi^2=45,220$ ;  $p<0,0001$ ).

## ГЛАВА 4. ВЕРИФИКАЦИЯ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

### 4.1 Разведочный анализ

#### 4.1.1 Проведение процедуры кластеризации

Произведено разделение совокупной выборки, состоящей из 46 средовых признаков (т.е. подгрупп SA, GM, MD и IP), на оптимальное количество непересекающихся подмножеств, называемых кластерами. Учитывая тот аспект, что среднеарифметические значения для отдельных признаков существенно отличаются друг от друга, изначально была произведена процедура стандартизации всех количественных переменных. Ниже приведены дендрограммы специфики иерархической структуры кластеризации, полученной с использованием новых, стандартизованных переменных (рисунках 32 и 33).

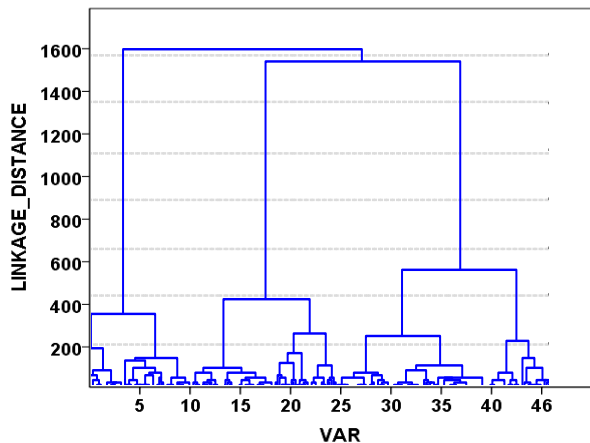


Рисунок 32. – Дендрограмма древообразной иерархической структуры кластеризации

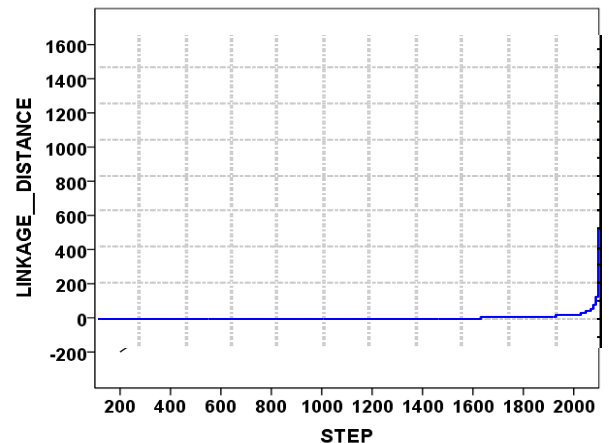


Рисунок 33. – Динамика изменения межкластерного расстояния на каждом шаге.

На приведенном рисунке (рисунок 32) видно, что достаточно большее количество наблюдений и кластеров имеют ненулевые расстояния между собой, что выражается в наличии большого количества вертикальных ветвей в нижней части дендрограммы. При разрезании полученной дендрограммы примерно на уровне значения 600 единиц (что более чем в 2 раза больше межкластерного расстояния на последнем шаге) будет получено 3 ветви. Качество полученной

дендрограммы оценивается визуально с помощью графика (рисунок 33), на котором отражено изменение межкластерного расстояния на каждом шаге. Чем ближе полученная кривая приближается своей формой к прямому углу, тем однороднее выделенные группировки наблюдений внутри каждого кластера и тем больше различие этих группировок между собой по своим дескриптивным показателям.

Основываясь на специфике полученной информации, определено оптимальное количество кластеров для последующего исследования. Таких кластеров 3. В практическом смысле это означает, что за весь исследуемый период можно выделить 3-и типа погоды, на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто, а их особенность заключается в том, что они максимально возможно различны между собой.

После оценки числа кластеров методом иерархической классификации использовался метод k-средних для выделения данных кластеров с генерацией новой классификационной переменной CLUST\_GG, содержащей значения номера кластера, к которому относится каждое конкретное наблюдение. Название CLUST\_GG означает, что процесс кластеризации основан на использовании количественных переменных, отражающих GG- и MD-признаки.

Исходящее состояние массива DANNIE (до применения процедуры кластеризации) в схематичном виде представлено в таблице 18.

Таблица 18. – Исходящее состояние массива DANNIE

N <sub>н</sub>	Данные с медико-биологической информацией о пациенте				Данные с информацией о средней активности в день дебюта МИ			
	VAR <sub>1/1</sub>	VAR <sub>1/2</sub>	...	VAR <sub>1/12</sub>	<u>VAR<sub>1/1</sub></u>	<u>VAR<sub>1/2</sub></u>	...	<u>VAR<sub>1/46</sub></u>
1	VAR <sub>1/1</sub>	VAR <sub>1/2</sub>	...	VAR <sub>1/12</sub>	<u>VAR<sub>1/1</sub></u>	<u>VAR<sub>1/2</sub></u>	...	<u>VAR<sub>1/46</sub></u>
2	VAR <sub>2/1</sub>	VAR <sub>2/2</sub>	...	VAR <sub>2/12</sub>	<u>VAR<sub>2/1</sub></u>	<u>VAR<sub>2/2</sub></u>	...	<u>VAR<sub>2/46</sub></u>
...	...	...	...	...	...	...	...	...
1135	VAR <sub>1135/1</sub>	VAR <sub>1135/2</sub>	...	VAR <sub>1135/12</sub>	<u>VAR<sub>1135/1</sub></u>	<u>VAR<sub>1135/2</sub></u>	...	<u>VAR<sub>1135/46</sub></u>

Приведенное состояние массива DANNIE (после применения процедуры кластеризации и группировки наблюдений по номерам кластеров) в схематичном виде представлено в таблице 19.

Таблица 19. – Приведенное состояние массива DANNIE после процедуры кластеризации и группировки наблюдений по номерам кластеров

ВСЕГО 1135 наблюдений	$N_n$	Данные с медико-биологической информацией	Данные с информацией о средовой активности	CLUST GG	$N_K$
	1	ГРУППА_1	ПОГОДА_1 типа	1	Кластер №1
	2			1	
	...			...	
	523			1	
1	ГРУППА_2	ПОГОДА_2 типа	2	Кластер №2	
2			2		
...			...		
325			2		
1	ГРУППА_3	ПОГОДА_3 типа	3	Кластер №3	
2			3		
...			...		
287			3		

Таким образом, после проведения кластеризации методом k-средних совокупная выборка разбита на 3 кластера. Сгенерирована новая классификационная переменная CLUST\_GG, которая содержит значение номера кластера, к которому относится каждое конкретное наблюдение. Кластерная статистика: 1135 (100%) наблюдений совокупной выборки распределены следующим образом: кластер №1 состоит из 46% (n=523) наблюдений; кластер №2 – 29% (n=325); кластер №3 – 25% (n=287).

В свою очередь, каждый кластер состоит из группы пациентов и уникальных сочетаний природно-климатических факторов (типов погоды) на фоне которых происходили манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза. Как было указано выше, особенность этих кластеров заключается в том, что каждый кластер состоит из объектов, близких по метрике, а объекты разных кластеров существенно различаются между собой. Таким образом, суть дальнейшего анализа сводится к установлению отличительных особенностей (характерных признаков) которые несут основную ответственность в объяснении различий между тремя сформированными кластерами. Признаки отличия групп пациентов позволят выделить клинические признаки-мишени инсульта, признаки

отличия 3-х типов погоды позволят установить основные экзогенные модуляторы патогенного процесса (признаки-влияния), на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто.

#### 4.1.2 Определение биотропных факторов среды активности в генезе развития мозгового инсульта

Произведено исследование взаимосвязи между классификационной переменной CLUST\_GG и признаками среды активности (из числа 46 участвующих в анализе). Техническая задача заключается в построении математической модели, позволяющей определить набор экзогенных факторов, несущих основную ответственность в объяснении различий между градациями признака CLUST\_GG («ПОГОДА\_1 типа», «ПОГОДА\_2 типа» и «ПОГОДА\_3 типа»). В части решения этой задачи применен метод логистической регрессии. Параметры полученной математической модели представлены в таблице 20.

Таблица 20. – Оценка параметров логистической регрессии

№	Предиктор	КР	Стд. Ошибка	Wald Chi-Square	Pr>ChiSq
1	ISN	0,021	0,007	8,017	,005
2	SFU	0,062	0,009	38,888	<,0001
3	X-Ray	2,099	0,041	25,998	<,0001
4	Flares C-класс	0,305	0,043	50,347	<,0001
5	DST	-1,258	0,266	22,270	<,0001
6	Кр	0,266	0,039	46,579	<,0001
7	Ср.сут. T <sup>0</sup>	-0,106	0,026	16,256	<,0001
8	Ср.сут. V	-0,366	0,133	7,571	,006
9	Ср.сут. P	-0,151	0,048	9,789	,002
10	Toa_dwn	-0,225	0,065	11,937	,001
11	Индекс патогенности I	-0,183	0,028	40,162	<,0001

Примечание:

Предиктор – отобранный методом прогностический параметр;

КР – коэффициент регрессии описывающий размер вклада соответствующего предиктора

Wald Chi-Square – статистика Вальда, описывающая размер вклада соответствующего предиктора в совокупную вероятность;

Pr>ChiSq – достигнутый уровень статистической значимости для соответствующего предиктора.



Полученная модель обладает статистической значимостью ( $p < 0,0001$ ) и высокой информационной способностью (Concordant: 97,6%), обеспечивает совпадение прогнозируемых результатов с реальными. Коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D) составил 0,952. Проверка математической модели осуществлялась по моделируемой выборке.

Таким образом, установлено (таблица 20), что природно-климатические условия («ПОГОДА\_1 типа», «ПОГОДА\_2 типа» и «ПОГОДА\_3 типа»), на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто, существенно различаются между собой по широкому спектру солнечно-земных связей (отобрано 11 значимых признаков из стартовых 46).

Из 20 признаков подгруппы SA, участвующих на первоначальном этапе анализа, методом логистической регрессии были отобраны 4 наиболее показательные характеристики SA, исследование которых в генезе развития МИ наиболее перспективно. Это: совокупное число наблюдаемых солнечных пятен (индекс «ISN»); поток солнечного радиоизлучения на частоте 2800 МГц («SFU»); фоновое значение рентгеновского потока («X-Ray») и малые вспышки на Солнце («Flares C-класс»). Произведен расчет дескриптивных статистик этих признаков в сравниваемых группах классификационной переменной CLUST\_GG. Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством H-критерия Крускала-Уоллеса.

- Сравнительный статистический анализ 3-х типов погоды по интенсивности индекса «ISN» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=672,62$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_3 типа с высокими значениями индекса «ISN» (рисунок 34);
- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности индекса «SFU» ( $\chi^2=643,87$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_3 типа с высокими значениями индекса «SFU» (рисунок 35);
- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности индекса «X-Ray» ( $\chi^2=703,05$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлена

положительная связь ПОГОДЫ\_3 типа с высокими значениями индекса «X-Ray» (рисунок 36);

- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности индекса «Flares C-класс» ( $\chi^2=816,23$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_3 типа с высокими значениями индекса «Flares C-класс» (рисунок 37);

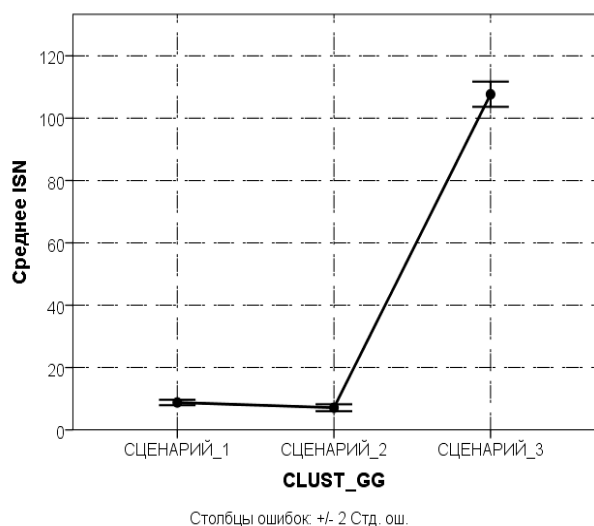


Рисунок 34. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности индекса «ISN»

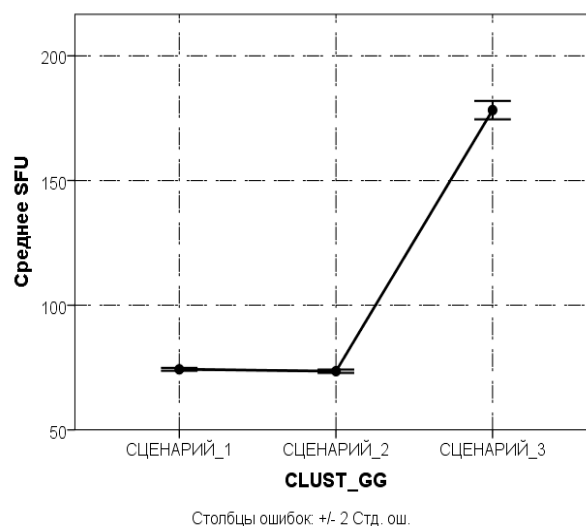


Рисунок 35. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности индекса «SFU»

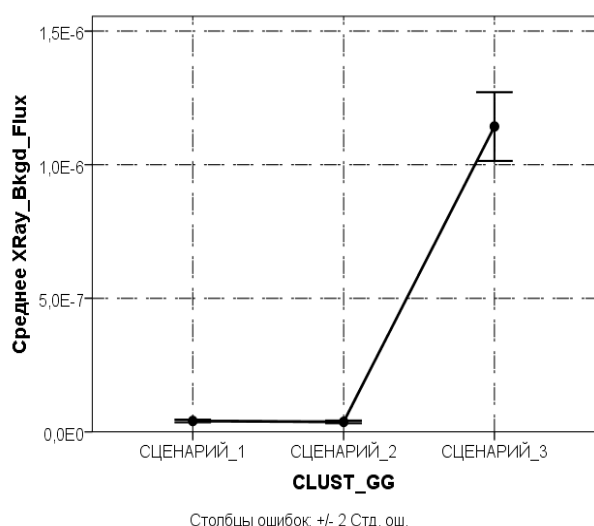


Рисунок 36. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности индекса «X-Ray»

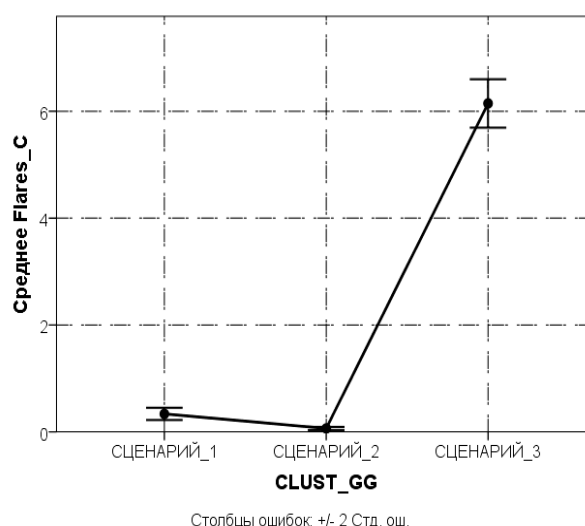


Рисунок 37. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности индекса «Flares C-класс»

Из 6-ти признаков подгруппы GM, участвующих на первоначальном этапе анализа, были отобраны 2 наиболее показательные характеристики геомагнитной

активности, исследование которых в генезе развития МИ наиболее перспективно. Это: планетарный среднесуточный индекс геомагнитной активности (индекс «Кр») и индекс описывающий интенсивность геомагнитной бури по данным низкоширотных обсерваторий («DST»). Произведен расчет дескриптивных статистик этих признаков в сравниваемых группах классификационной переменной CLUST\_GG. Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством Н-критерия Крускала-Уоллеса.

- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности индекса «Кр» ( $\chi^2=215,85$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДА\_3 типа с высокими значениями индекса «Кр» (рисунок 38);
- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности индекса «DST» ( $\chi^2=82,02$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДА\_3 типа с низкими значениями индекса «DST» (рисунок 39).

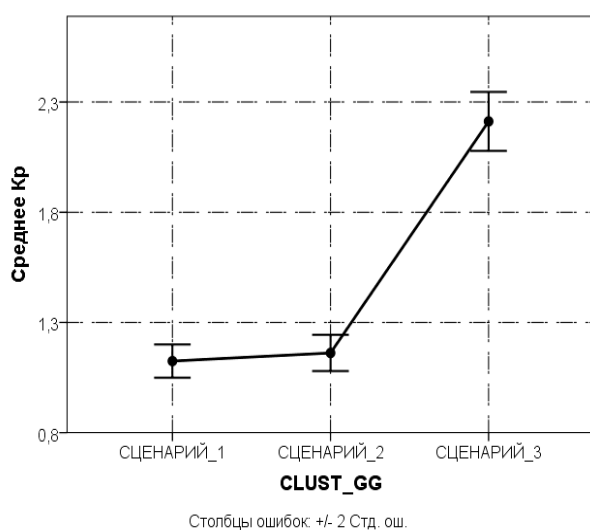


Рисунок 38. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности индекса «Кр»

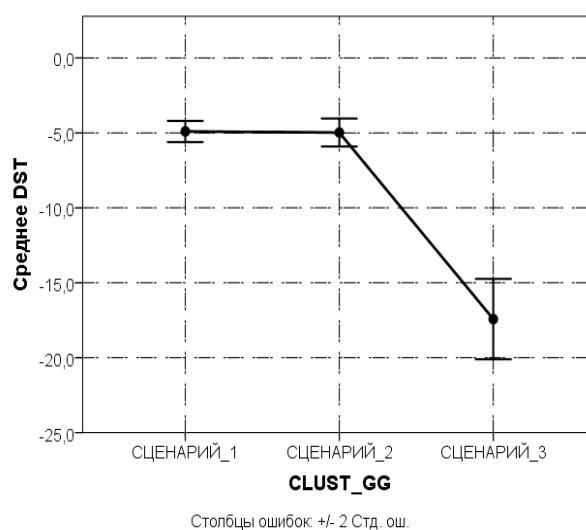


Рисунок 39. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности индекса «DST»

Полученный результат позволяет предположить, что для каждого периода СА существует несомненная доминанта комплекса стресс-факторов, которые могут являться триггерным механизмом развития МИ. Так, для периода ВСА (ПОГОДА\_3 типа) в качестве этого механизма выступает, прежде всего, высокая GG-активность. Период НСА разделился на два обособленных климатических

сценария (ПОГОДА\_1 типа и ПОГОДА\_2 типа), структура которых будет установлена на следующем этапе исследования.

Из 19 признаков подгруппы MD, участвующих на первоначальном этапе анализа, методом логистической регрессии были отобраны 4 наиболее показательных метеорологических параметра, исследование которых в генезе развития МИ наиболее перспективно. Это: среднесуточная температура воздуха («Т\_ср»); инсоляция верхних слоев атмосферы («Тоа\_dwn»); скорость ветра («V») и атмосферное давление («Р»). Произведен расчет дескриптивных статистик этих признаков в сравниваемых группах классификационной переменной CLUST\_GG. Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством Н-критерия Крускала-Уоллеса.

- Сравнительный статистический анализ 3-х типов погоды по интенсивности среднесуточной температуры воздуха (Т\_ср) показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=518,13$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_1 типа с низкими значениями «Т<sup>0</sup>» и ПОГОДЫ\_2 типа с высокими значениями «Т\_ср» (рисунок 40);
- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности инсоляции атмосферы ( $\chi^2=535,79$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_1 типа с низкими значениями «toa\_dwn» и ПОГОДЫ\_2 типа с высокими значениями «toa\_dwn» (рисунок 41);

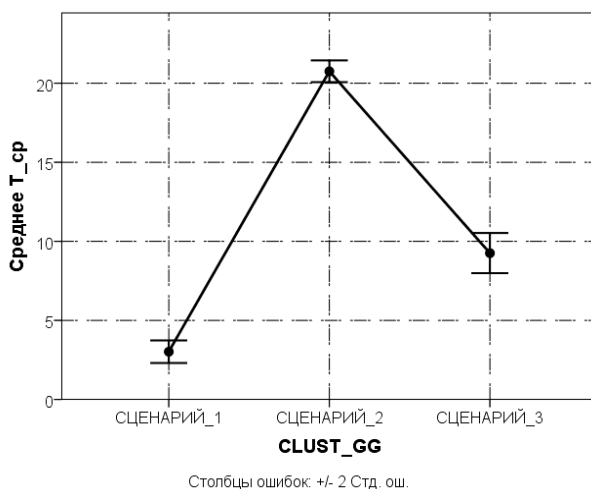


Рисунок 40. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности среднесуточной температуры (С<sup>0</sup>)

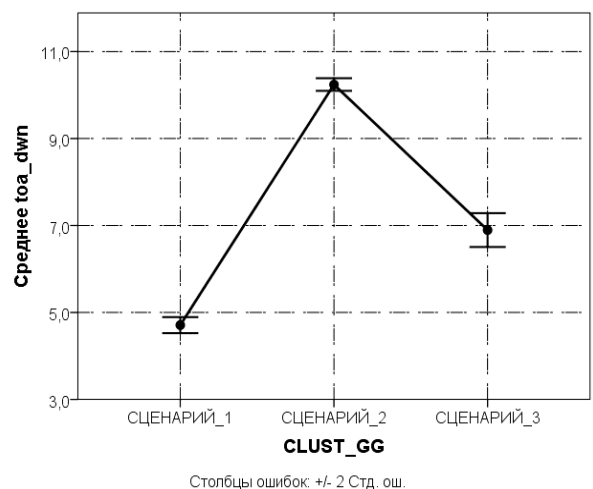


Рисунок 41. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности инсоляции «toa\_dwn»

- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности среднесуточной скорости ветра: ( $\chi^2=451,99$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_1 типа с высокими значениями «V» (рисунок 42);
- Межгрупповые различия являются статистически значимыми по интенсивности атмосферного давления: ( $\chi^2=99,96$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ПОГОДЫ\_1 типа с высокими значениями «P» и ПОГОДЫ\_2 типа с низкими значениями «P» (рисунок 43).

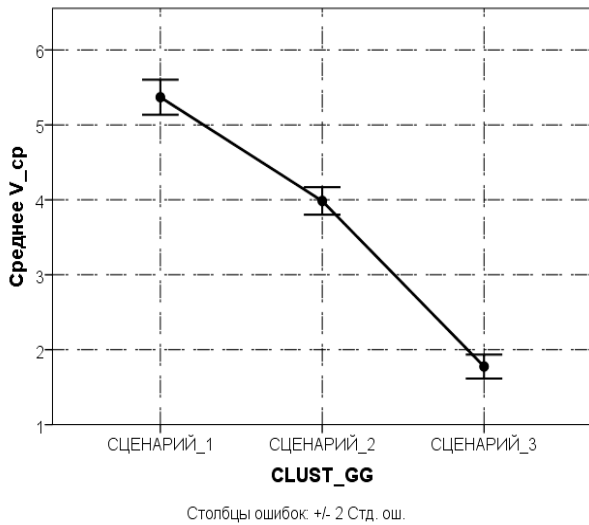


Рисунок 42. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности среднесуточной силы ветра «V»

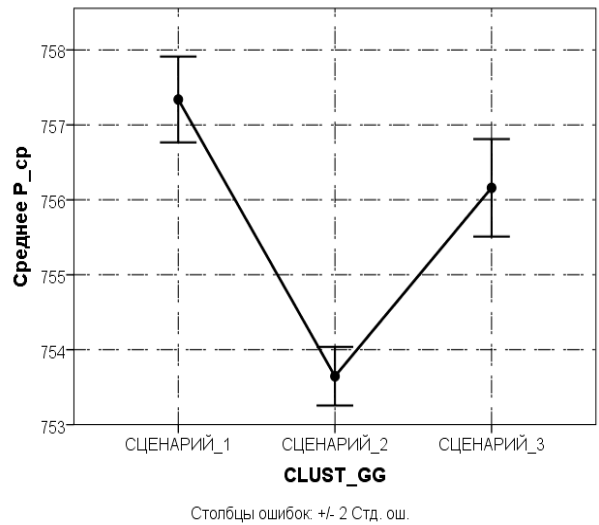


Рисунок 43. – Зависимость показателя «CLUST\_GG» от интенсивности атмосферного давления «P»

Таким образом установлено, что для ПОГОДЫ\_1 типа характерна низкая среднесуточная температура воздуха (среднесуточное значение около 3°C – волны холода), слабая инсоляция верхних слоев атмосферы, высокие значения среднесуточной скорости ветра и повышенное атмосферное давление. Напротив, для ПОГОДЫ\_2 типа характерна высокая среднесуточная температура воздуха (среднесуточное значение около 21°C – волны жары), интенсивная инсоляция верхних слоев атмосферы, низкие значения среднесуточной скорости ветра и атмосферного давления. В ПОГОДЕ\_3 типа метеорологическая ситуация существенных особенностей не имеет.

Произведен расчет дескриптивных статистик показателя «индекс патогенности» в сравниваемых группах классификационной переменной CLUST\_GG.

- Сравнительный статистический анализ 3-х типов погоды по степени раздражающего действия метеорологических условий на организм человека показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=428,84$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса;  $p<0,0001$ ). Установлено, что ПОГОДЕ\_1 типа соответствуют острые погодные условия, ПОГОДЕ\_2 типа – оптимальные, а ПОГОДЕ\_3 типа соответствуют раздражающие погодные условия (рисунок 44).

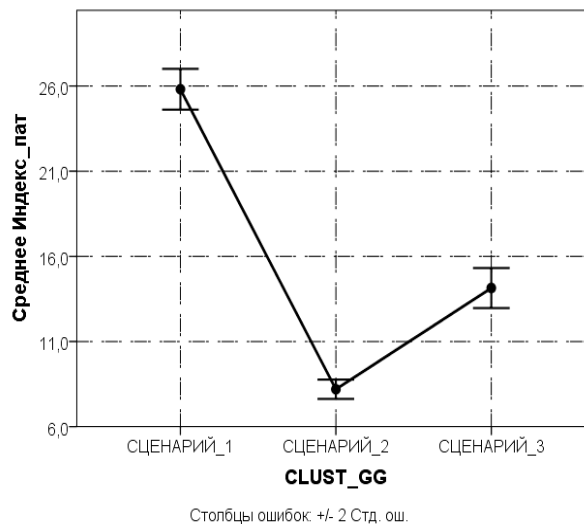


Рисунок 44. – Результаты однофакторного дисперсионного анализа статистической зависимости показателя «CLUST\_GG» от величины метеорологического индекса патогенности

Таким образом, основываясь на результатах проведенного исследования, определена типология природно-климатических условий, на фоне которых манифестации заболеваний цереброваскулярного генеза встречались наиболее часто:

- ✓ ПОГОДА\_1 типа (волны холода). Период низкой СА. Низкий совокупный индекс СА. Слабая инсоляция верхних слоев атмосферы, низкая среднесуточная температура воздуха ( $\sim 3^{\circ}\text{C}$ ), сильный ветер, повышенное атмосферное давление и, как следствие, – высокое значение совокупного

индекса патогенности. Преимущественный тип погоды по классификации – острый.

- ✓ ПОГОДА\_2 типа (волны жары). Период низкой СА. Низкий совокупный индекс СА. Интенсивная солнечная радиация, как следствие – высокое значение среднесуточной температуры воздуха ( $\sim 21^{\circ}\text{C}$ ), скорость ветра и атмосферное давление понижены. Преимущественный тип погоды по классификации – оптимальный.
- ✓ ПОГОДА\_3 типа (высокая GG-активность). Период высокой СА. Высокий совокупный индекс СА. Интенсивные значения солнечного радиоизлучения и рентгеновского потока. Высокая вспышечная активность Солнца. Высокий уровень геомагнитной активности, который сопряжен с частыми магнитными бурями. Преимущественный тип погоды по классификации – раздражающий.

#### 4.1.3 Выявление клинических признаков-мишеней инсульта

Произведено исследование взаимосвязи между классификационной переменной CLUST\_GG и данными с медико-биологическими характеристиками. Техническая задача заключается в построении математической модели, позволяющей определить набор признаков (характеристик ОНМК и эндогенных факторов риска), которые несут основную ответственность в объяснении различий между градациями признака CLUST\_GG («ГРУППА\_1», «ГРУППА\_2» и «ГРУППА\_3»). В части решения этой задачи применен метод логистической регрессии. Параметры полученной математической модели представлены в таблице 21.

Полученная модель обладает статистической значимостью ( $p < 0,0001$ ), совпадение факта и расчета по градациям классификационной переменной CLUST\_GG («ГРУППА\_1», «ГРУППА\_2» и «ГРУППА\_3») в группах сравнения было обеспечено в 60,3% случаев (Concordant). Коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D) составил 0,212. Проверка математической модели осуществлялась по моделируемой выборке.

Таблица 21. – Оценка параметров логистической регрессии

№	Предиктор	РК	Стд. Ошибка	Wald Chi-Square	Pr>ChiSq
1	ТИП МИ	0,278	0,001	24,113	<0,0001
2	Возраст	-0,048	0,010	21,351	<0,0001
3	Пол	0,155	0,082	3,526	<0,035
4	Летальность в о.п.	0,335	0,159	4,423	<0,05
5	МА	-0,348	0,142	5,985	<0,014
6	АС	-0,021	0,004	18,434	< 0,0001
7	АГ	-0,373	0,125	8,796	<0,003
8	ИБС	-0,544	0,130	17,393	< 0,0001

Примечание:

Предиктор - отобранный методом прогностический параметр;

РК - коэффициент регрессии описывающий размер вклада соответствующего предиктора

Wald Chi-Square - статистика Вальда, описывающая размер вклада соответствующего предиктора в совокупную вероятность;

Pr>ChiSq - достигнутый уровень статистической значимости для соответствующего предиктора.

Для работы с моделью составлена кодировочная таблица, в которой представлен набор из 8 отобранных признаков, а также коэффициенты и коды (значения  $X_i$ ) для каждого признака (таблица 22).

Таблица 22. – Кодировочная таблица логистической регрессионной модели

№	РК	Признак	Значение $X_i$	№	РК	Признак	Значение $X_i$
1	0,278	Тип МИ		5	-0,348	МА	
		ИИ	0			здоров	0
		ГИ	1			болен	1
2	-0,048	Возраст	число	6	-0,021	АС	
						здоров	0
						болен	1
3	0,155	Пол		7	-0,373	АГ	
		мужчина	0			здоров	0
		женщина	1			болен	1
4	0,335	Летальность в острейшем периоде		8	-0,544	ИБС	
		выжил	0			здоров	0
		умер	1			болен	1

Далее произведен анализ таблиц сопряженности соотношения классификационной переменной CLUST\_GG со всеми качественными признаками с последующим расчетом значений Пирсона Хи-квадрат,



достигнутого уровня статистической значимости и интенсивности связи (V-коэффициент Крамера), что позволило установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций анализируемых признаков:

- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «Тип МИ» ( $\chi^2=33,755$ ;  $p<0,0001$ ; (Cramer`s V) равен 0,172). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_1 и ГРУППЫ\_3 с геморрагическим, а ГРУППЫ\_2 с ишемическим типом МИ;
- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «ТИП МИ» ( $\chi^2=85,971$ ;  $p<0,0001$ ; (Cramer`s V) равен 0,195). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_1 с подтипами ВМГ и САК; ГРУППЫ\_2 с подтипом неАТБ и ГРУППЫ\_3 с подтипами ВМГ с ВЖК и АТБ;
- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «Летальность в острейшем периоде» ( $\chi^2=6,051$ ;  $p=0,042$ ; (Cramer`s V) равен 0,079). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_2 с градацией признака «Летальность в ОП» (Умер);
- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «Пол» ( $\chi^2=13,467$ ;  $p<0,0001$ ; (Cramer`s V) равен 0,107). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_3 градацией признака пол – «мужской», а ГРУППЫ\_2 с градацией – «женский»;
- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «МА» ( $\chi^2=7,871$ ;  $p=0,02$ ; (Cramer`s V) равен 0,083). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_2 с градацией признака МА – «болен»;
- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «АС» ( $\chi^2=28,502$ ;  $p<0,0001$  (Cramer`s V) равен 0,158). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_1 и ГРУППЫ\_2 с градацией признака АС – «болен»;
- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «АГ» ( $\chi^2=10,226$ ;  $p<0,0001$  (Cramer`s V) равен 0,098). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_1 с градацией признака АГ – «болен»;

- Структура трех групп пациентов статистически различна по показателю «ИБС» ( $\chi^2=41,184$ ;  $p<0,0001$  (Cramer's V) равен 0,191). Выявлена положительная связь ГРУППЫ\_2 с градацией признака ИБС – «болен».

Произведен расчет дескриптивных статистик показателя, характеризующего среднестатистический возраст пациентов, в сравниваемых группах классификационной переменной CLUST\_GG (рисунок 45).

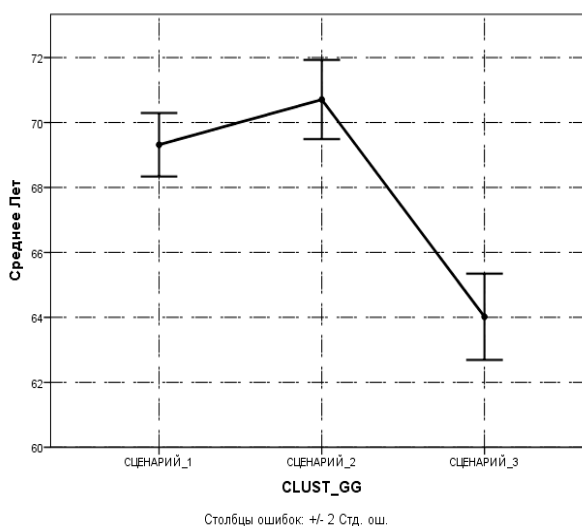


Рисунок 45. – Результаты однофакторного дисперсионного анализа статистической взаимосвязи показателя «CLUST\_GG» и возраста пациентов

- Сравнительный статистический анализ 3-х групп пациентов по возрасту пациентов показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=60,96$  по H-критерию Крускала-Уоллеса;  $p<0,0001$ ). Установлено, что среднестатистический возраст пациентов в ГРУППЕ\_3 более чем на 5 лет моложе, чем у пациентов из иных сравниваемых групп.

Таким образом, основываясь на результатах проведенного исследования, определена типология трех групп пациентов, у которых манифестации заболевания цереброваскулярного генеза статистически часто протекали на фоне климатических условий «ПОГОДЫ\_1 типа», «ПОГОДЫ\_2 типа», либо «ПОГОДЫ\_3 типа».

- ✓ ГРУППА\_1. Произведен анализ структуры 523 пациентов, у которых дебют МИ статистически часто протекал на фоне ПОГОДЫ\_1 типа. Отличительные особенности этой группы (характерные признаки): преимущественный тип МИ

- ГИ (класс: ВМГ и САК), как правило, сопутствующие эндогенные факторы риска – пожилой возраст ( $69,32 \pm 0,49$  лет), АГ и АС сосудов головного мозга.
- ✓ ГРУППА\_2. Произведен анализ структуры 325 пациентов, у которых дебют МИ статистически часто протекал на фоне ПОГОДЫ\_2 типа. Отличительные особенности этой группы (характерные признаки): преимущественно женский пол, тип МИ – ИИ (класс: неАТБ), как правило имеются следующие сопутствующие эндогенные факторы риска: пожилой либо старческий возраст ( $70,71 \pm 0,61$  лет), МА, ИБС и АС сосудов головного мозга. Отмечается высокая смертность в острейшем периоде заболевания.
- ✓ ГРУППА\_3. Произведен анализ структуры 287 пациентов, у которых дебют МИ статистически часто протекал на фоне ПОГОДЫ\_3 типа. Отличительные особенности этой группы (характерные признаки): преимущественно мужской пол, при этом – более молодой возраст ( $64,02 \pm 0,66$  лет - среднестатистический возраст более чем на 5 лет моложе, чем в иных группах), статистически часто диагностированы тяжело протекающие подтипы МИ – осложненная гематома (класс: ВМГ с ВЖК), либо АТБ инсульт. Как правило, сопутствующие факторы риска отсутствуют. АС сосудов головного мозга не выражен.

#### 4.2. Оценка средовых факторов риска развития мозгового инсульта и смертности больных цереброваскулярными заболеваниями

Сопоставление полученных результатов разведочного анализа предоставляет эмпирическую базу для выдвижения обоснованных предположений и гипотез о наличии феномена биотропного влияния средовых факторов риска в генезе развития МИ (рисунок 46). Верификация гипотез осуществлялась посредством статистического анализа, в большинстве своем тесно связанного со сравнительными методами.

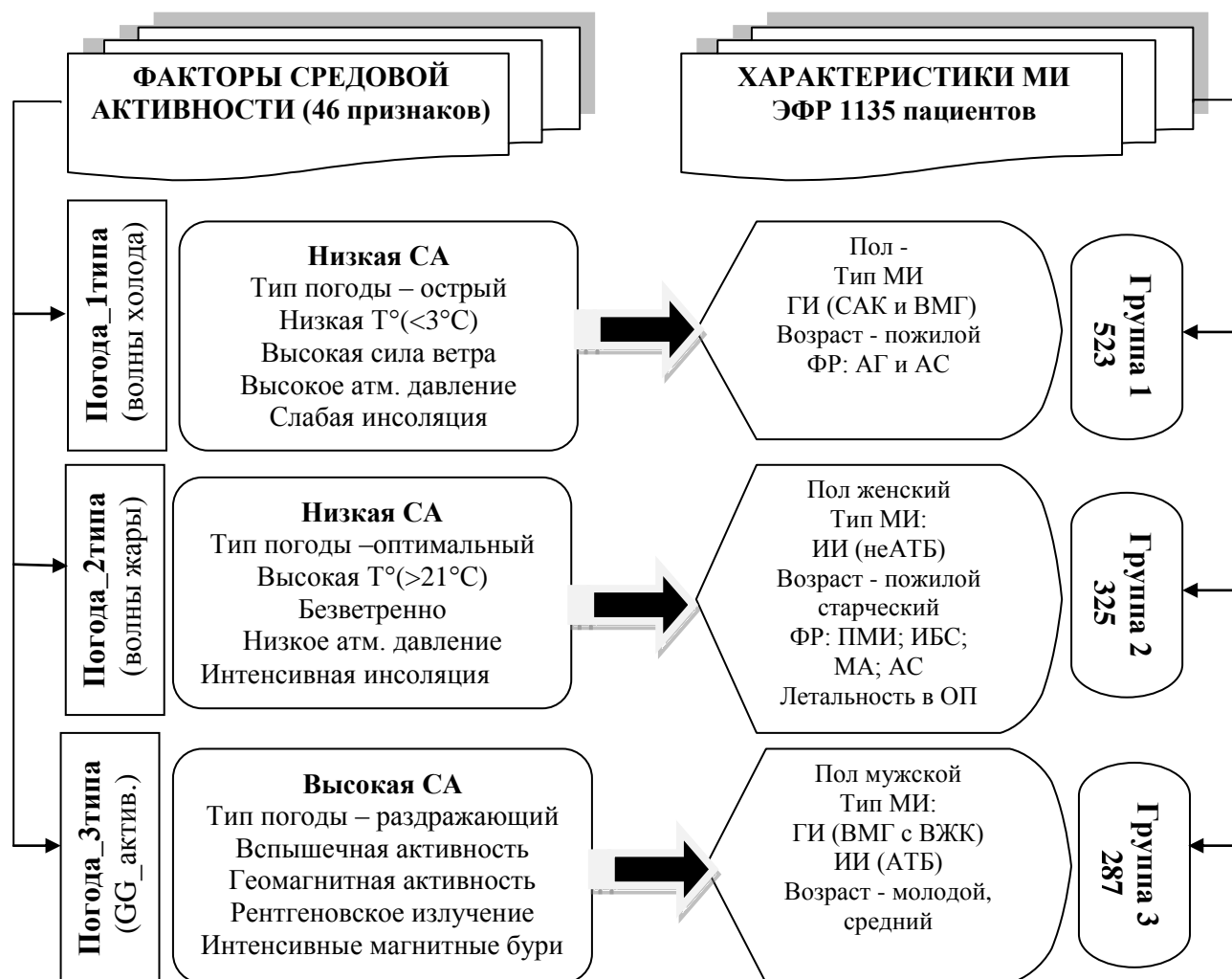


Рисунок 46. – Блок-схема биотропных комбинаций GG и MD-признаков и их мишеней – характеристик ОНМК

Тем не менее, последующий этап анализа потребовал определить, какие именно характеристики заболевания из числа уже отобранных признаков в большей степени подвержены биотропному влиянию среды (т.е. являются основными клиническими признаками-мишенями инсульта). В целях решения этой задачи использованы рассчитанные коэффициенты статистики Wald Chi-Square (таблица 21). Известно, что чем выше абсолютное значение этой статистики (параметра), тем сильнее связь предиктора с зависимым признаком.

Таким образом, произведено ранжирование набора зависимых признаков по интенсивности связи с классификационной переменной и по результатам которого основными клиническими признаками-мишенями биотропного влияния

средовой активности признаны: предиктор «Тип МИ» (Wald Chi-Square равен 24,113) и предиктор возраст пациента «Полных лет» (Wald Chi-Square равен 21,351). Учитывая несомненный клинический интерес, в части оценки смертности больных ЦВЗ в остром периоде заболевания, произведен дальнейший анализ взаимосвязей третьего предиктора - «Летальность в остром периоде».

#### 4.2.1 Стратификация экзогенных факторов риска у пациентов с разным типом мозгового инсульта

В ходе разведочного анализа установлено, что у пациентов ГРУППЫ\_3 манифестации заболевания цереброваскулярного генеза протекали преимущественно на фоне ПОГОДЫ\_3 типа. Доказано, что в ряду основных моделирующих агентов ПОГОДЫ\_3 типа присутствуют высокая солнечная и геомагнитная активность, а типологической особенностью пациентов из ГРУППЫ\_3 является статистически частое наличие в анамнезе инсульта класса ВМГ с ВЖК (ГИ) и АТБ (ИИ) (рисунок 46).

Таким образом, можно предположить, что наибольшую связь с высокой солнечной и геомагнитной активностью демонстрируют группы пациентов умерших от осложненных внутримозговых гематом (класс: ВМГ с ВЖК) и атеротромботического инсульта (класс: АТБ).

Оценка этой гипотезы. Доказано, что индекс «SFU» является показательной характеристикой СА для последующей оценки гелиофизических факторов риска в генезе МИ. Произведено исследование значений этого индекса, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по «Типу МИ» (с разделением инсульта на типы: ИИ и ГИ) и «ТИПУ МИ» (с разделением инсульта на классы: САК; ВМГ; ВМГ с ВЖК; АТБ и неАТБ). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунке 47 и рисунке 48. Показана дополнительная ось средневзвешенного значения для средового фактора.

При выполнении основной задачи сравнения независимых групп был использован метод непараметрической статистики Н-критерия Крускала-Уоллеса.

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов (признак разделения – «Тип МИ») по интенсивности индекса «SFU» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=20,92$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ГИ с высокими значениями индекса «SFU» (рисунок 47).
- Сравнительный статистический анализ 5-и групп пациентов (признак разделения – «ТИП МИ») по интенсивности индекса «SFU» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=88,617$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с «АТБ» и «ВМГ с ВЖК» с высокими значениями индекса «SFU» (рисунок 48).

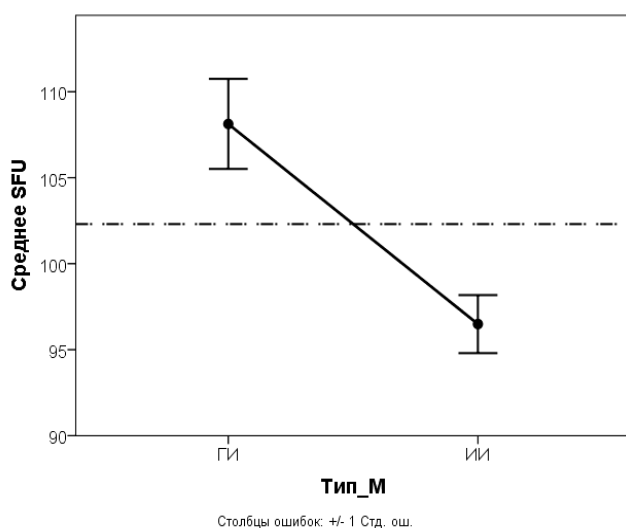


Рисунок 47. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Тип МИ» и индекса «SFU»

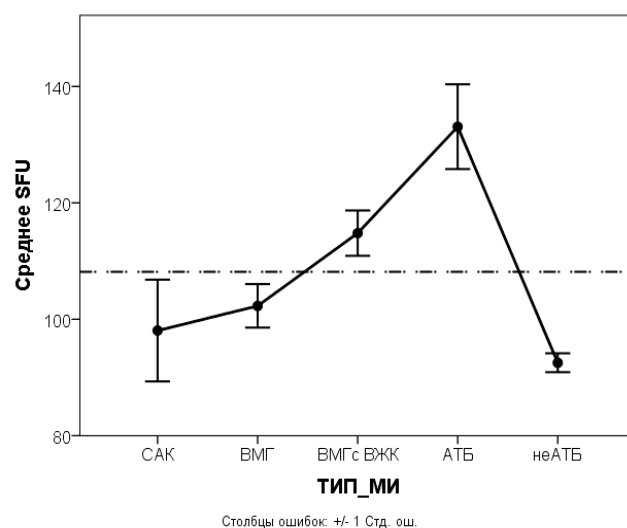


Рисунок 48. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «ТИП МИ» и индекса «SFU»

Таким образом, установлено, что в условиях высокой солнечной активности (повышенный поток солнечного радиоизлучения и соответственно высокое значение индекса SFU) статистически чаще происходил дебют МИ геморрагического типа. Однако, при анализе значений признака в подгруппах, образованных при разделении совокупной выборки на классы инсульта, выявлены подтипы «АТБ» и «ВМГ с ВЖК», для которых средневзвешенное значение индекса SFU в дни дебюта МИ достоверно достигало наибольших величин. Для этих подтипов МИ высокая гелиофизическая активность (в данном случае контролируемая индексом SFU) может являться экзогенным фактором риска.

Доказано, что индекс «Кр» является показательной характеристикой геомагнитной активности для последующей оценки геофизических факторов риска в генезе МИ. Произведено исследование значений этого индекса, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по «Типу МИ» (с разделением инсульта на типы: ИИ и ГИ) и «ТИПУ МИ» (с разделением инсульта на классы: САК; ВМГ; ВМГ с ВЖК; АТБ и неАТБ). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунках 49 и 50.

Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством Н-критерия Крускала-Уоллеса.

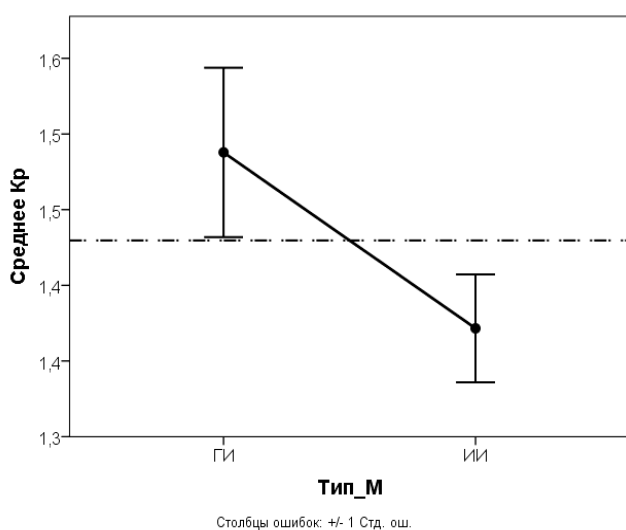


Рисунок 49. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Тип МИ» и индекса «Кр»

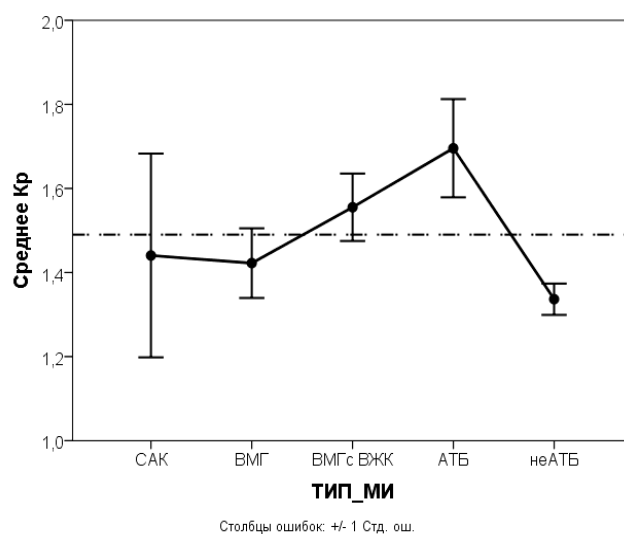


Рисунок 50. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «ТИП МИ» и индекса «Кр»

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов (признак разделения – «Тип МИ») по интенсивности индекса «Кр» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=4,170$ ;  $p=0,041$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ГИ с высокими значениями индекса «Кр» (рисунок 49).
- Сравнительный статистический анализ 5-и групп пациентов (признак разделения – «ТИП МИ») по интенсивности индекса «Кр» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=15,877$ ;  $p=0,003$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с «АТБ» и «ВМГ с ВЖК» с высокими значениями индекса «Кр» (рисунок 50).

Достигнутый уровень статистической значимости не превысил критическое значение тестовой статистики ( $p < 0,05$ ), однако связь между анализируемыми признаками слабая. В качестве подтверждения полученных результатов проведен анализ данных, позволяющий произвести количественную оценку биотропного влияния геомагнитной активности на ИИ и ГИ. Использовалась методика, разработанная В.П. Кулешовой и соавт., которые впервые на практике, для унификации анализа данных, ввели понятие «коэффициента биотропности» (Кулешова В.П. с соавт., 1993). В качестве индикатора геомагнитного возмущения, так же как и в приведенном выше сравнительном методе, принят индекс «Кр». Соответственно, день, когда значение индекса Кр было менее либо равно 2 считался магнитоспокойным днем, в противном случае – магнитоактивным днем. В таблице 23 представлено соотношение числа заболеваний МИ разных типов в зависимости от магнитоактивных и магнитоспокойных дней.

Таблица 23. – Соотношение числа заболеваний МИ разных типов в зависимости от магнитоактивных и магнитоспокойных дней

Индикация магнитной активности		Дней в периоде n=2192 (100%)	Тип МИ	
			ИИ n=758 (100%)	ГИ n=377(100%)
Магнитоспокойный день	абс.	1444	588	272
	%	65,9%	77,6%	72,1%
Магнитоактивный день	абс.	748	170	105
	%	34,1%	22,4%	27,9%

Произведен расчет среднесуточной частоты заболеваний ИИ и ГИ, приходящихся на один магнитоактивный день ( $P_{AK}$ ) и один магнитоспокойный день ( $P_{СП}$ ). Полученные расчеты предоставлены в таблице 24.



Таблица 24 – Среднесуточная частота заболеваний ИИ и ГИ с учетом суточной геомагнитной возмущенности

Среднесуточная частота		Тип МИ	
		ИИ	ГИ
$P_{СП}$	чел/дней	0,41	0,19
$P_{АК}$	чел/дней	0,23	0,14

Произведен расчет значений коэффициента биотропности отдельно для ишемического ( $K_{ИИ}$ ) и геморрагического ( $K_{ГИ}$ ) инсульта, определяющего количественную меру воздействия магнитных возмущений на частоту заболеваний:

$$K_{ИИ}=P_{АК}/ P_{СП}=0,56; \quad K_{ГИ}=P_{АК}/ P_{СП}=0,74.$$

Определено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости ГИ более чем на 24% больше аналогичного показателя для ИИ. Полученный результат свидетельствует о том, что риск развития ГИ в магнитоактивный день на 24% выше, чем ИИ.

Проведенное исследование позволило установить, что высокая солнечная и геомагнитная активность являлась неблагоприятным периодом для пациентов с геморрагическим инсультом. Углубленный анализ с разделением инсульта на классы позволил определить, что в период высокой GG-активности наблюдается достоверно высокая смертность пациентов от осложненных внутримозговых гематом (класс: ВМГ с ВЖК) и атеротромботического инсульта (класс: АТБ).

Произведен анализ влияния вспышечной активности Солнца и интенсивных геомагнитных бурь на частоту развития МИ разного типа.

В ходе разведочного анализа установлено, что в ряду основных моделирующих агентов ПОГОДЫ\_3 типа присутствуют высокая вспышечная активность Солнца и интенсивные геомагнитные бури, а типологической особенностью пациентов из ГРУППЫ\_3 является статистически частое наличие в анамнезе инсультов класса ВМГ с ВЖК (ГИ) и АТБ (ИИ) ( рисунок 46).

Таким образом, можно предположить, что в период высокой вспышечной активности Солнца и интенсивных геомагнитных бурь достоверно увеличивается смертность пациентов от осложненных внутримозговых гематом (класс: ВМГ с ВЖК) и атеротромботического инсульта (класс: АТБ).

Оценка этой гипотезы. Доказано, что индексы «Flares C-класс» и «DST» являются показательными характеристиками для последующей оценки риска GG-факторов в генезе развития МИ.

Выделены следующие типы возмущений магнитного поля Земли: «MAGNETIC\_STORM» = {1; 2; 3}, где 1 – спокойное поле («DST» больше  $-50$ нТл); 2 – умеренная геомагнитная буря («DST» в диапазоне от  $-50$  до  $-100$ нТл) и 3 – сильная геомагнитная буря («DST» ниже  $-100$ нТл.).

Выделены следующие типы вспышечной активности Солнца: «FLARE\_ACTIVITY» = {1; 2; 3}, где 1 – спокойное Солнце (не более 6-ти ежедневных вспышек) ; 2 – умеренная вспышечная активность (от 6 до 12 вспышек) и 3 – сильная вспышечная активность (свыше 12-ти вспышек за день).

Проведено исследование взаимосвязи между анализируемыми природными явлениями посредством анализа таблицы сопряженности соотношения классификационных переменных «MAGNETIC\_STORM» и «FLARE\_ACTIVITY» (таблица 25).

Таблица 25 . – Сопряженность дискретных признаков «FLARE\_ACTIVITY» и «MAGNETIC\_STORM»

FLARE_ACTIVITY		MAGNETIC_STORM		
		спокойное поле n=1106	умеренная геом. буря n=27	интенсивная геом. буря n=2
Спокойное Солнце n=948	абс.	963	20	1
	ст. остаток	0,1	-0,7	-0,6
Умеренная всп. активность n=132	абс.	125	7	0
	ст. остаток	-0,3	2,2*	-0,5
Сильная всп. активность n=19	абс.	18	0	1
	ст. остаток	-0,1	-0,7	5,3*

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Выявлена положительная связь умеренной вспышечной активности Солнца с умеренной геомагнитной бурей и высокой вспышечной активности с интенсивной геомагнитной бурей ( $\chi^2=34,27$ ;  $p<0,0001$  по критерию Пирсона Хи-квадрат (Cramer`s V) равен 0,123).

Таким образом установлено, что в настоящем исследовании между изменениями магнитного поля Земли и солнечной активностью существует несомненная связь, которая проявляется в виде четкой зависимости интенсивности геомагнитной бури от числа вспышек на Солнце.

Проведено исследование соотношения частоты развития ИИ или ГИ в зависимости от интенсивности геомагнитной бури и числа вспышек на Солнце (таблица 26).

Таблица 26. – Сопряженность дискретного признака «Тип МИ» с «FLARE\_ACTIVITY» и «MAGNETIC\_STORM»

Тип МИ		FLARE_ACTIVITY			MAGNETIC_STORM		
		спокойное Солнце n=948	умеренная всп активность n=132	сильная всп активность n=19	спокойное геом. поле n=1106	умеренная геом. буря n=27	интенсив геом. буря n=2
ИИ n=758	абс.	674	77	7	744	14	0
	ст. остаток	0,7	-1,2	-1,6	0,2	-0,9	-1,2
ГИ n=377	абс.	310	55	12	362	13	2
	ст. остаток	-0,9	1,7*	2,3*	-0,3	1,3*	1,6*

Примечание:

\* - положительная связь (превышение фактической частоты над ожидаемой)

Выявлена достоверная положительная связь частоты развития ГИ от умеренной и сильной вспышечной активности Солнца ( $\chi^2=13,23$ ;  $p<0,0001$  по критерию Пирсона Хи-квадрат (Cramer`s V) равен 0,108), а также от умеренной и интенсивной геомагнитной бури ( $\chi^2=6,85$ ;  $p=0,03$  по критерию Пирсона Хи-квадрат (Cramer`s V) равен 0,078). Установлено, что выявленная связь носит выраженный линейный характер – с ростом интенсивности исследуемых природных явлений эта связь существенно усиливается.

Произведен расчет значений коэффициента биотропности отдельно для ишемического ( $K_{ии}$ ) и геморрагического ( $K_{ги}$ ) типа МИ, определяющего количественную меру воздействия вспышечной активности Солнца и геомагнитной бури (таблица 27).

Таблица 27. – Коэффициенты биотропности для разных типов МИ

Гелиогеофизические возмущения		Коэффициент биотропности	
		$K_{ии}$	$K_{ги}$
FLARE_ACTIVITY	умеренная всп. активность	0,82	1,27
	сильная всп. активность	0,52	1,9
MAGNETIC_STORM	умеренная геом. буря	0,78	1,45
	сильная геом. буря	0	3

Установлено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости ГИ при высокой вспышечной активности Солнца и интенсивной геомагнитной бури достигает своих максимальных величин. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что риск развития ГИ во время Солнечной и магнитосферной бури высок, причем с ростом интенсивности геомагнитной бури этот риск увеличивается.

Проведено исследование соотношения частоты развития подтипов инсульта в зависимости от интенсивности геомагнитной бури и числа вспышек на Солнце. Результат анализа представлен в графическом виде посредством оценок распределения стандартизированных остатков таблиц сопряженности (превышение фактической частоты над ожидаемой, которая вычисляется из условия независимости двух признаков) (рисунок 51 и рисунок 52).

- Структура 5-и групп пациентов статистически различна по показателю «FLARE\_ACTIVITY» ( $\chi^2=37,28$ ;  $p<0,0001$  по критерию Пирсона Хи-квадрат (Cramer's V) равен 0,182). Выявлена положительная связь подтипов инсульта АТБ и ВМГ от сильной вспышечной активности и подтипа ВМГ с ВЖК от умеренной вспышечной активности Солнца (рисунок 51).
- Структура 5-и групп пациентов статистически различна по показателю «MAGNETIC\_STORM» ( $\chi^2=19,08$ ;  $p=0,01$  по критерию Пирсона Хи-квадрат

(Cramer's V) равен 0,092). Выявлена положительная связь подтипа инсульта ВМГ с ВЖК от интенсивной и подтипов АТБ и ВМГ от умеренной геомагнитной бури (рисунок 52).

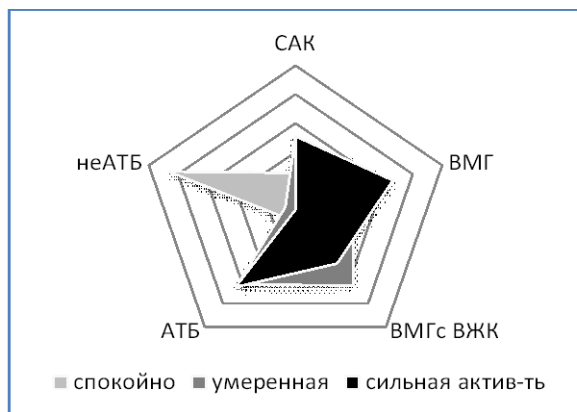


Рисунок 51. – Дисперсионный анализ взаимосвязи признака «ТИП МИ» и показателя вспышечной активности Солнца

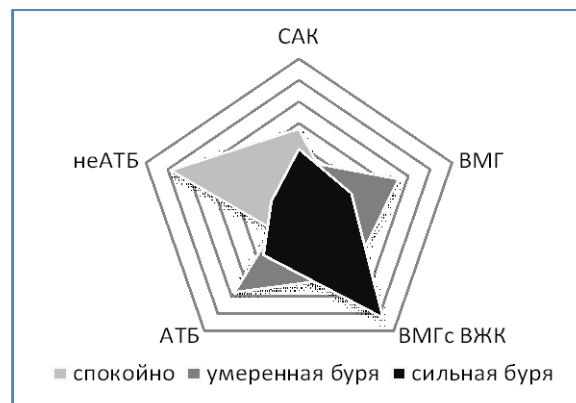


Рисунок 52. – Дисперсионный анализ взаимосвязи признака «ТИП МИ» и показателя интенсивности геомагнитной бури

Таким образом, установлено, что в анализируемом периоде исследования активные образования на Солнце вызывали одномоментные интенсивные геомагнитные возмущения на Земле. Доказано, что в генезе развития МИ между указанными природными явлениями и частотой развития инсульта по геморрагическому типу существует несомненная положительная связь, причем, с ростом интенсивности геомагнитной бури эта связь существенно усиливается. В период интенсивных геомагнитных бурь выявлен достоверный рост смертности пациентов от осложненных внутримозговых гематом (ВМГ с ВЖК) и атеротромботического инсульта (класс АТБ).

Произведен анализ влияния метеорологических условий на частоту развития МИ разного типа.

В ходе разведочного анализа установлено, что MD-условия ПОГОДЫ\_1 типа, с учетом основных метеорологических модуляторов, соответствуют волнам холода, а MD-условия ПОГОДЫ\_2 типа – волнам жары, в то время, как типологической особенностью пациентов из ГРУППЫ\_1 является

статистически частое наличие в анамнезе ГИ, а пациентов из ГРУППЫ\_2 – ИИ (рисунок 46).

Таким образом, можно предположить, что наиболее неблагоприятным метеорологическим периодом для пациентов с геморрагическим инсультом являются волны холода и, наоборот, продолжительный период волн жары достоверно часто выступает триггерным механизмом развития инфаркта мозга.

Оценка этой гипотезы. Доказано, что среднесуточная температура воздуха «Т<sub>ср</sub>» является показательной характеристикой для последующей оценки MD-условий в генезе развития МИ. Произведено исследование значений этого признака, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по «Типу МИ» (с разделением инсульта на типы: ИИ и ГИ) и «ТИПУ МИ» (с разделением инсульта на классы: САК; ВМГ; ВМГ с ВЖК; АТБ и неАТБ). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунках 53 и 54. Показана дополнительная ось средневзвешенного значения для среднего фактора.

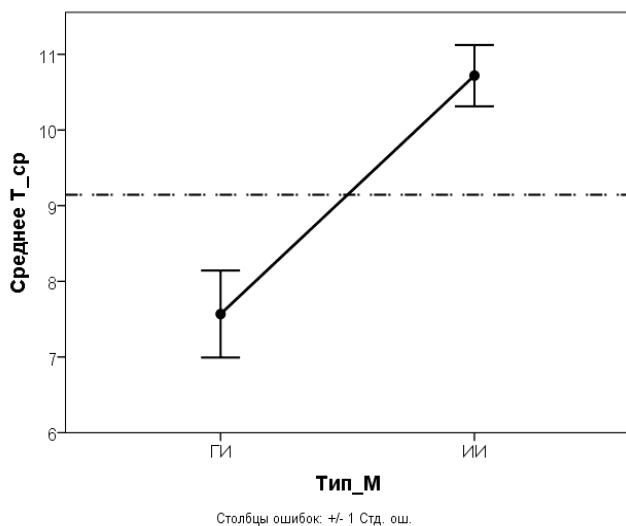


Рисунок 53. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Тип МИ» и среднесуточной  $T^0$

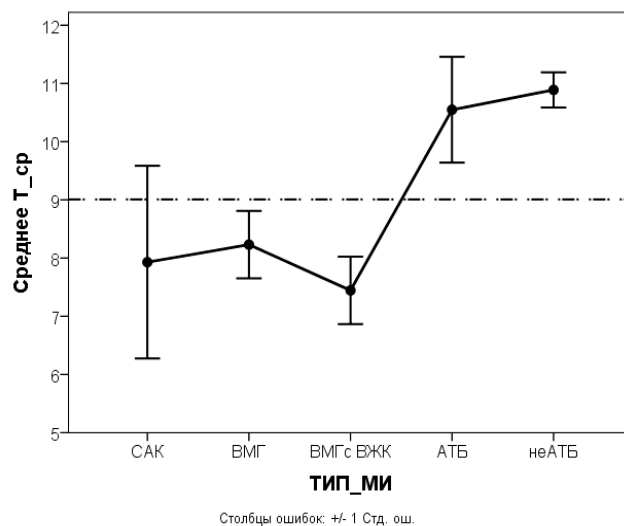


Рисунок 54. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «ТИП МИ» и среднесуточной  $T^0$

Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством Н-критерия Крускала-Уоллеса.

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов (признак разделения – «Тип МИ») по интенсивности среднесуточной температуры воздуха «Т<sub>ср</sub>» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=31,818$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь ИИ с высокой среднесуточной температурой воздуха, а ГИ, напротив – с низкой (рисунок 53).
- Сравнительный статистический анализ 5-и групп пациентов (признак разделения – «ТИП МИ») по интенсивности среднесуточной температуры воздуха «Т<sub>ср</sub>» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=32,335$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь подтипов ИИ («АТБ» и «неАТБ») с высокой среднесуточной температурой воздуха (рисунок 54).

В качестве подтверждения полученных результатов проведен альтернативный анализ данных, позволяющий произвести количественную оценку биотропного влияния среднесуточной температуры воздуха на ИИ и ГИ. Климатическая температурная норма в г. Ростове-на-Дону представляет собой многолетнее значение, рассчитанное в соответствии с требованиями ВМО за 30-ти летний период наблюдений. Для оценки теплового состояния календарного периода (сутки) были выделены следующие типы отклонения от климатической температурной нормы:  $T_{\text{норма}} = \{1; 2; 3\}$  где 1 – в пределах температурной нормы (отклонение не превышало  $3^{\circ}\text{C}$ ); 2 – холодные сутки (отрицательные отклонения больше  $3^{\circ}\text{C}$ ); 3 – жаркие сутки (положительные отклонения больше  $3^{\circ}\text{C}$ ).

Произведен расчет значений коэффициента биотропности отдельно для ишемического ( $K_{\text{ИИ}}$ ) и геморрагического ( $K_{\text{ГИ}}$ ) инсульта, определяющего количественную меру воздействия отклонений от климатической нормы температуры воздуха (таблица 28). Определено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости ГИ достигает своих максимальных величин при холодной погоде ( $K_{\text{х/ГИ}}=1,56$ ), а заболеваемости ИИ – при жаркой ( $K_{\text{ж/ИИ}}=1,19$ ). Полученный результат свидетельствует о том, что в условиях волн холода

повышается вероятность развития ГИ. Риск манифестации ИИ, напротив, увеличивается в условиях волн жары.

Таблица 28. – Коэффициенты биотропности для разных типов МИ при отклонениях от климатической нормы температуры воздуха

Отклонения от климатической нормы		Коэффициент биотропности	
		$K_{ИИ}$	$K_{ГИ}$
$T^0$	жаркие сутки	1,19	0,94
	холодные сутки	1	1,56

Определено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости ГИ достигает своих максимальных величин при холодной погоде ( $K_{х/ГИ} = 1,56$ ), а заболеваемости ИИ – при жаркой ( $K_{ж/ИИ} = 1,19$ ). Полученный результат свидетельствует о том, что в условиях волн холода повышается вероятность развития ГИ. Риск манифестации ИИ, напротив, увеличивается в условиях волн жары.

Произведен анализ дескриптивных статистик остальных выявленных MD-признаков (среднесуточной амплитуды температуры воздуха ( $AT^0$ ); солнечной радиации (toa\_dwn); относительной влажности и атмосферного давления ( $P_{cp}$ )), в сравниваемых группах классификационной переменной «Тип МИ» (с разделением на типы: ИИ и ГИ). Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством Н-критерия Крускала-Уоллеса.

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточной амплитуде температуры воздуха ( $AT^0$ ) показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=16,993$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ИИ с высокими колебаниями температуры воздуха в течение суток.
- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточным значениям инсоляции верхних слоев атмосферы (солнечной радиации – toa\_dwn) показал, что межгрупповые различия являются



статистически значимыми ( $\chi^2=18,282$ ;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ИИ с интенсивной солнечной радиацией.

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточным значениям относительной влажности показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=14,543$ ;  $p=0,02$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ГИ с повышенной влажностью.
- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточным значениям атмосферного давления показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=7,002$ ;  $p=0,035$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ГИ с резкими колебаниями атмосферного давления.

Учитывая слабую связь, последнее утверждение проверено альтернативной методикой посредством расчета соответствующих коэффициентов биотропности.

Согласно многолетним наблюдениям, атмосферное давление в г. Ростове-на-Дону является пониженным и редко поднимается выше 760 мм рт.ст. Норма атмосферного давления зависит от времени года и может колебаться от 752 в июле до 760 в ноябре или декабре (т.е. норма среднегодового значения соответствует  $756\pm 3$  мм рт.ст.) (Андреев С.С., 2001). Соответственно, атмосферное давление менее 753 мм рт.ст. в региональном понимании считается низким, а атмосферное давление более 759 мм рт.ст. – высоким. Произведен расчет значений коэффициента биотропности отдельно для ишемического ( $K_{ИИ}$ ) и геморрагического ( $K_{ГИ}$ ) инсульта, определяющего количественную меру воздействия резких отклонений атмосферного давления на частоту развития заболевания (таблица 29). Определено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости ГИ для высокого и низкого атмосферного давления значительно превышает эти показатели для ИИ. Полученный результат свидетельствует о том, что риск развития ГИ в дни с низким или высоким атмосферным давлением значительно выше (в среднем на 31%), чем у ИИ.

Таблица 29. – Коэффициенты биотропности для разных типов МИ при резких отклонениях атмосферного давления

Отклонения атмосферного давления		Коэффициент биотропности	
		К <sub>ИИ</sub>	К <sub>ГИ</sub>
Р	низкое давление	0,81	1,2
	высокое давление	0,97	1,4

Таким образом, в ходе исследования MD-параметров доказано, что биотропное влияние на ИИ оказывают: высокая среднесуточная температура воздуха (волны жары), частая и резкая смена ее величины (кратковременное потепление в суточном ходе) в сочетании с интенсивной инсоляцией и пониженной влажностью. Напротив, для ГИ фактором риска может являться пониженная температура воздуха (волны холода) в сочетании с высокой влажностью. Выявлена зависимость частоты развития ГИ от резких колебаний атмосферного давления.

Произведен анализ раздражающего действия погодных факторов на частоту развития МИ разного типа.

В ходе разведочного анализа установлено, что MD-условия ПОВОДЫ\_1 типа по степени раздражающего действия погодных факторов на организм человека соответствуют «острым» условиям, в то время как типологической особенностью пациентов из ГРУППЫ\_1 является статистически частое наличие в анамнезе ГИ (рисунок 46).

Таким образом, можно предположить, что высокая степень раздражающего действия погодных факторов на организм человека (оцененные по клиническому индексу погоды) в генезе развития МИ существенно влияет на частоту развития инсульта по геморрагическому типу.

Оценка этой гипотезы. Доказано, что клинический индекс патогенности «I» является показательной характеристикой для последующей оценки степени раздражающего действия погодных факторов в генезе развития МИ.

Произведено исследование значений этого индекса, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по «Типу МИ» (с разделением инсульта на типы: ИИ и ГИ) и «ТИПУ МИ» (с разделением инсульта на классы:

САК; ВМГ; ВМГ с ВЖК; АТБ и неАТБ). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунках 55 и 56. Показана дополнительная ось средневзвешенного значения для средового фактора.

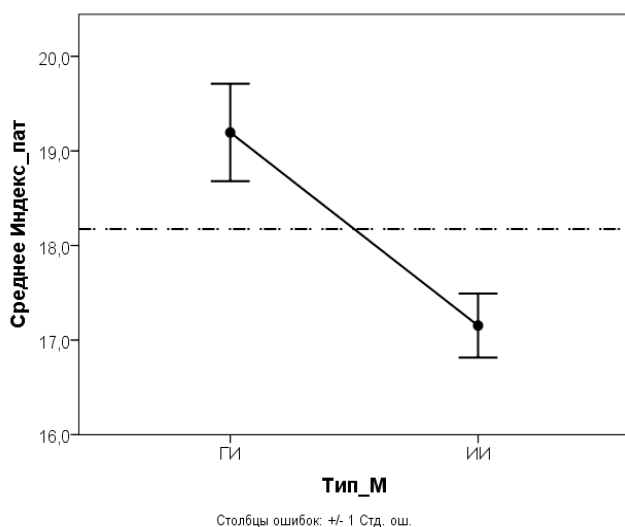


Рисунок 55. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Тип МИ» и индекса «I»

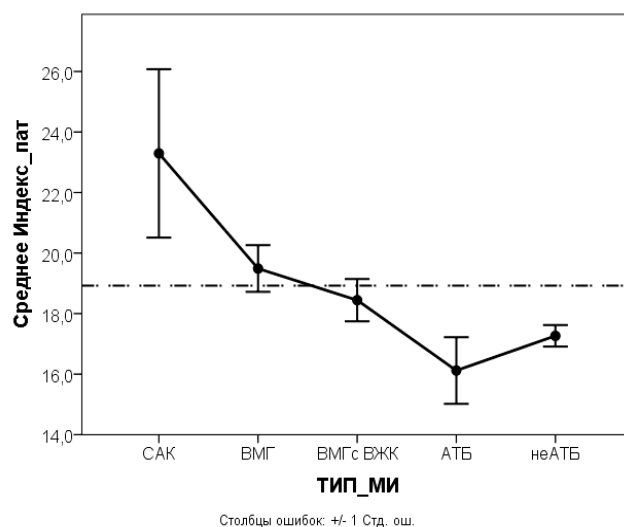


Рисунок 56. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «ТИП МИ» и индекса «I»

Вывод о межгрупповом различии сделан на основе анализа компонентов дисперсии посредством Н-критерия Крускала-Уоллеса.

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов (признак разделения – «Тип МИ») по интенсивности индекса «I» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=11,158$ ;  $p=0,001$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с ГИ с высокими значениями индекса «I» (рисунок 55).
- Сравнительный статистический анализ 5-и групп пациентов (признак разделения – «ТИП МИ») по интенсивности индекса «I» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=15,629$ ;  $p=0,004$ ). Выявлена положительная связь группы пациентов с «САК» с высокими значениями индекса «I» (рисунок 56).

Таким образом, установлено, что высокая степень раздражающего действия погодных факторов на организм человека (оцененных по клиническому индексу погоды) в генезе развития МИ существенно влияет на частоту развития инсульта

по геморрагическому типу. Определено, что острые климатические условия являются сезонным фактором риска развития САК.

#### 4.2.2 Изучение гелио- и метеотропных реакций у пациентов разного возраста

В ходе разведочного анализа установлено, что в ряду основных моделирующих агентов ПОГОДЫ\_1 и \_2 типа присутствуют острые MD-условия, а ПОГОДЫ\_3 типа – высокая GG-активность. С другой стороны, типологической особенностью пациентов из ГРУППЫ\_3 является более молодой возраст (среднестатистический возраст на 5 лет меньше, чем в иных группах) (рисунок. 46).

Таким образом, можно предположить, что у пациентов молодого и среднего возраста биотропное воздействие внешних факторов в наибольшей степени связано с высокой GG-активностью, а у пациентов пожилого и старческого возраста максимум метеотропных реакций наступает при острых MD-условиях.

В целях оценка этой гипотезы проведено исследование связи между возрастом пациентов и солнечной активностью. Доказано, что индекс «SFU» является показательной характеристикой СА для последующей оценки GG-факторов риска в генезе развития МИ. Произведено исследование значений этого индекса, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по признаку «Группа» (молодой (до 45 лет), средний (45-59), пожилой (60-74) и старческий (75 и старше)). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунке 57. В целях определения характера этой связи построен график динамики средневзвешенных значений солнечной активности в зависимости от возраста пациентов (лет) (рисунок 58). График дополнен горизонтальной пунктирной линией – среднее значение ряда (индекс SFU) и аппроксимирующей линией для кривой (возраст пациентов).

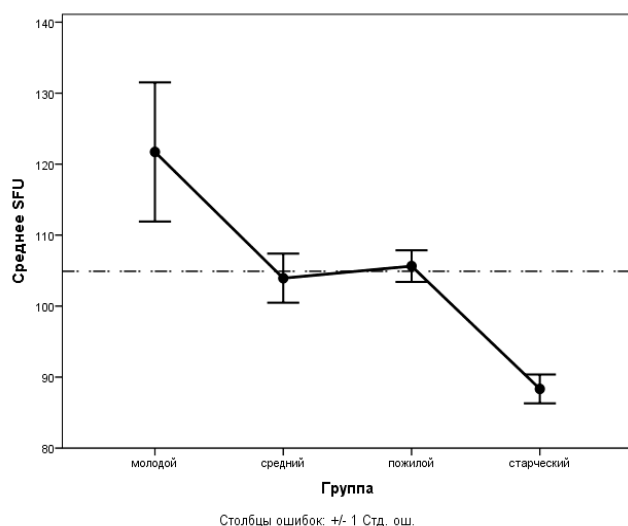


Рисунок 57. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Группа» и индекса «SFU»

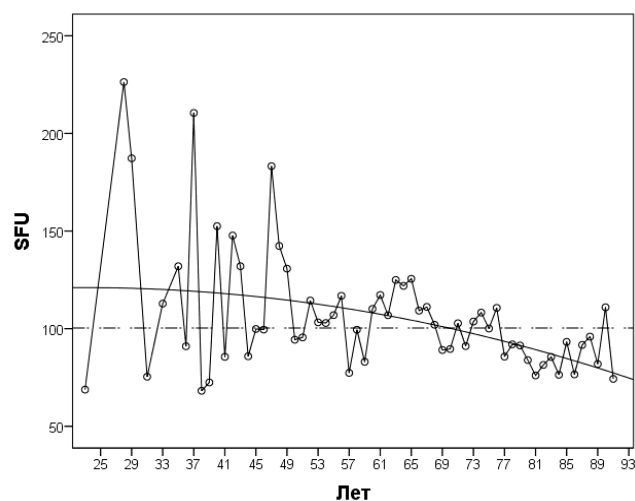


Рисунок 58. – Средневзвешенные значения гелиофизические активности в зависимости от возраста пациентов.

- Сравнительный статистический анализ 4-х групп пациентов (признак разделения – «Группа») по интенсивности индекса «SFU» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=17,67$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь градации признака «Группа» (молодой) с высокой солнечной активностью (рисунок 57).

Полученный результат свидетельствует о том, что в генезе развития МИ высокая солнечная активность является значимым фактором риска для пациентов более молодого возраста. По форме линии аппроксимации сделано заключение о том, что связь между признаками носит нелинейный характер и ниспадающий вид (обратная связь) (рисунок 58).

Проведено исследование связи между возрастом пациентов и геофизической активностью. Доказано, что индекс «Кр» является показательной характеристикой геомагнитной активности для последующей оценки GG-факторов риска в генезе развития МИ. Произведено исследование значений этого индекса, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по признаку «Группа» (молодой (до 45 лет), средний (45-59), пожилой (60-74) и старческий (75 и старше)). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунке 59. В целях определения характера этой связи построен

график динамики средневзвешенных значений геомагнитной активности в зависимости от возраста пациентов (лет) (рисунок 60). График дополнен горизонтальной пунктирной линией - среднее значение ряда (индекс Кр) и аппроксимирующей линией для кривой (возраст пациентов).

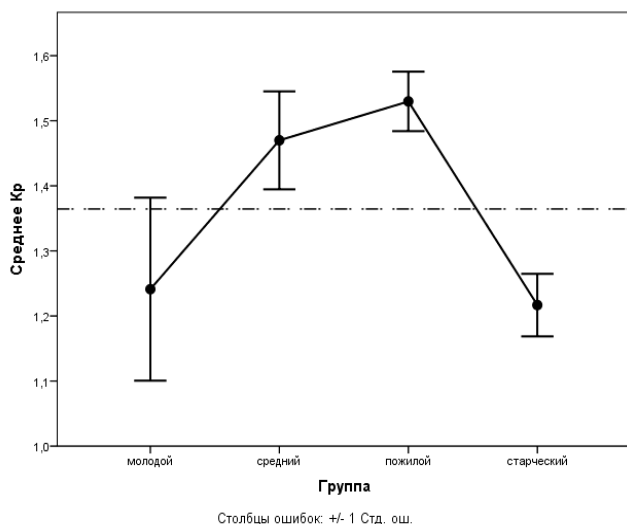


Рисунок 59. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Группа» и индекса «Кр»

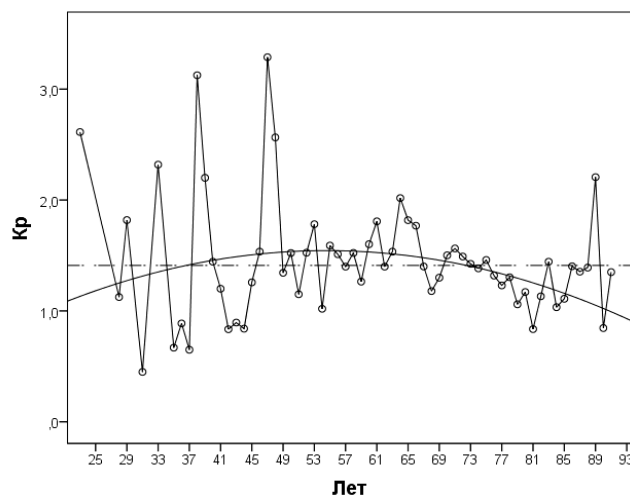


Рисунок 60. – Средневзвешенные значения геофизические активности в зависимости от возраста пациентов

- Сравнительный статистический анализ 4-х групп пациентов (признак разделения – «Группа») по интенсивности индекса «Кр» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=21,38$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса;  $p<0,0001$ ). Выявлена положительная связь градаций признака «Группа» («средний» и «пожилой») с высокой геомагнитной активностью (рисунок 59).

Форма линии аппроксимации для графика динамики средневзвешенных значений геофизической активности в зависимости от возраста пациентов свидетельствует о том, что связь между признаками носит более сложный, не линейный характер. Кривая приближена к параболе высших порядков и по аналитическому выражению соответствует квадратичной функции (рисунок 60). Установлено, что проекция пересечения линии аппроксимации с осью средневзвешенных значений ряда индекса Кр (горизонтальная пунктирная линия) на ось абсцисс соответствует приблизительно 40-70 годам. На основании этой информации сделано заключение о том, что возрастной диапазон 40-70 лет

является наиболее подверженным влиянию планетарных геомагнитных возмущений, причем, максимум гелиотропной реакции наступает ориентировочно в 55-57 лет.

Последнее утверждение проверено альтернативной методикой посредством расчета соответствующих коэффициентов биотропности (таблица 30).

Таблица 30. – Значения коэффициента биотропности отдельно для возрастных групп при интенсивных геомагнитных возмущениях

ГРУППА	Коэффициент биотропности			
	до 45 лет	45-59	60-74	Старше 75
$K_6$	0,35	0,82	0,74	0,37

Определено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости МИ ( $K_6$ ) у пациентов возрастного диапазона 45-59 лет выше аналогичных показателей пациентов из иных возрастных групп. Полученный результат свидетельствует о том, что риск развития МИ у пациентов из группы 45-59 лет в магнитоактивный день значительно выше чем у пациентов из других возрастных групп.

Проведено исследование связи между возрастом пациентов и степени раздражающего действия погодных факторов на организм человека.

Доказано, что клинический индекс патогенности «I» является показательной характеристикой для последующей оценки степени раздражающего действия погодных факторов в генезе развития МИ. Произведено исследование значений этого индекса, в день манифестации заболевания, в группах пациентов, разделенных по признаку «Группа» (молодой (до 45 лет), средний (45-59), пожилой (60-74) и старческий (75 и старше)). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунке 61. В целях определения характера этой связи построен график динамики клинического индекса патогенности в зависимости от возраста пациентов (лет) (рисунок 62). График дополнен горизонтальной пунктирной линией – среднее значение ряда (индекс I) и аппроксимирующей линией для кривой (возраст пациентов).

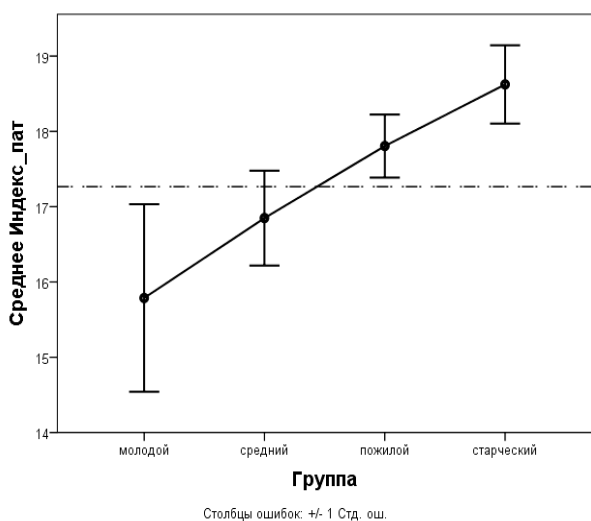


Рисунок 61. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Группа» и индекса патогенности «I»

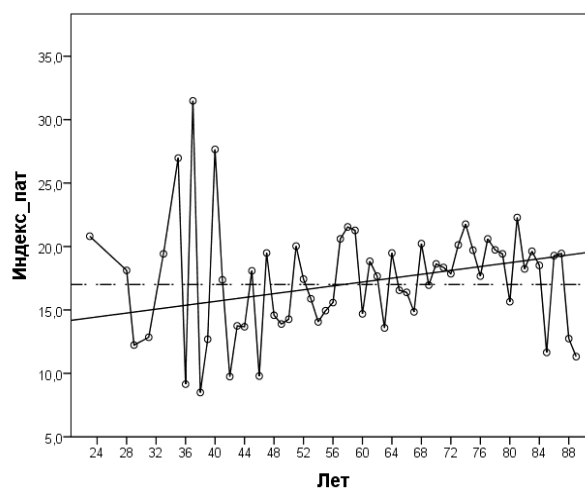


Рисунок 62. – Средневзвешенные значения клинического индекса патогенности в зависимости от возраста пациентов

- Сравнительный статистический анализ 4-х групп пациентов (признак разделения – «Группа») по интенсивности индекса «I» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $\chi^2=12,51$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса;  $p=0,014$ ). Выявлена положительная связь градаций признака «Группа» («пожилой» и «старческий») с высокими значениями индекса патогенности (рисунок 61).

Известно, что чем выше значение индекса патогенности, тем более раздражающе (или остро) погодные факторы оказывают воздействие на организм человека. Приведенный график убедительно свидетельствует о том, что в генезе развития МИ с увеличением возраста пациента достигается максимум метеопатических реакций. Исследование формы линии аппроксимации также указывает на то, что связь между признаками носит ярко выраженный линейный характер (рисунок 62).

Таким образом, установлено, что у пациентов молодого и среднего возраста биотропное воздействие внешних факторов в наибольшей степени связано с высокой GG-активностью, причем, максимум гелиотропной реакции наступает ориентировочно в 55-57 лет. С другой стороны, пациенты пожилого и старческого



возраста статистически чаще испытывают метеопатические реакции при острых MD-условиях (по клиническому индексу патогенности).

#### 4.2.3 Выявление средовых предикторов неблагоприятного течения мозгового инсульта в острейшем периоде

В ходе разведочного анализа установлено, что MD-условия ПОГОДЫ\_2 типа, с учетом основных метеорологических модуляторов, соответствуют волнам жары, в то время как типологической особенностью пациентов из ГРУППЫ\_2 является статистически высокая смертность в острейшем периоде заболевания (рисунок 46).

Таким образом, можно предположить, что в метеорологический период длительно действующих волн жары, достоверно высокая смертность пациентов в острейшем периоде заболевания.

В целях оценки этой гипотезы произведен расчет дескриптивных статистик признака «Т<sub>ср</sub>» в сравниваемых группах при разделении совокупной выборки по признаку «Летальность в ОП» (с разделением совокупной выборки: «Умер» и «Выжил»). Графическая демонстрация дескриптивных статистик представлена на рисунке 63.

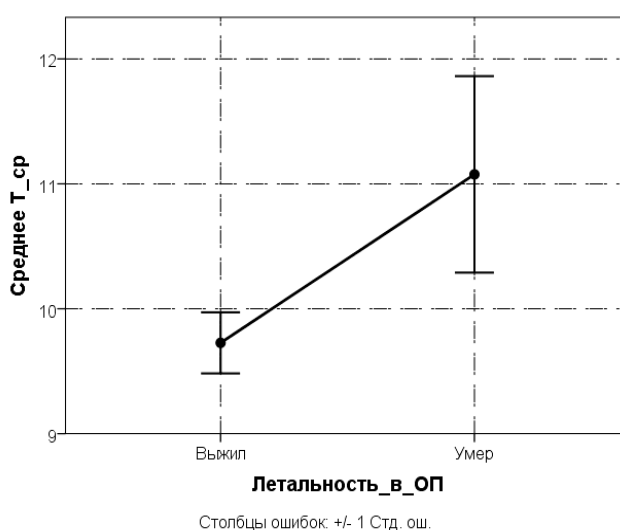


Рисунок 63. – Результаты однофакторного дисперсионного анализа статистической взаимосвязи показателя «Летальность в ОП» и среднесуточной температуры воздуха

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов (признак разделения – «Летальность в ОП») по интенсивности среднесуточной температуры воздуха «Т\_ср» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $p=0,04$  по U-критерию Манна-Уитни). Выявлена положительная связь группы пациентов умерших в острейшем периоде заболевания с высокой среднесуточной температурой воздуха (рисунок 63).

Произведен анализ дескриптивных статистик остальных выявленных MD-признаков (среднесуточной амплитуды температуры воздуха ( $AT^0$ ); межсуточными изменениями температуры воздуха ( $\Delta T^0$ ); солнечной радиации (toa\_dwn) и относительной влажности) в сравниваемых группах классификационной переменной «Летальность в ОП» (с разделением выборки: «Умер» и «Выжил»).

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточной амплитуде температуры воздуха ( $AT^0$ ) показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $p<0,0001$  по U-критерию Манна-Уитни). Выявлена положительная связь группы пациентов умерших в острейшем периоде заболевания, с высокими колебаниями температуры воздуха в течение суток (рисунок 64).

Учитывая, что в текущем анализе использовался архив погоды с частотой измерений MD-параметров каждые 3 часа, определена направленность изменения температуры в течение суток посредством построения графика средневзвешенной суточной динамики температуры воздуха, отобрав для анализа только те дни, когда регистрировалась смерть пациента в острейшем периоде инсульта (рисунок 65). Установлено, что в течение суток, когда регистрировалась смерть пациентов в острейшем периоде заболевания, температура воздуха претерпевала существенные изменения ( $\chi^2=15,187$ ;  $p=0,034$  по H-критерию Крускала-Уоллеса). Прослеживается резко восходящий тренд с 3-х часов ночи до 15 часов дня (резкое потепление в суточном ходе).

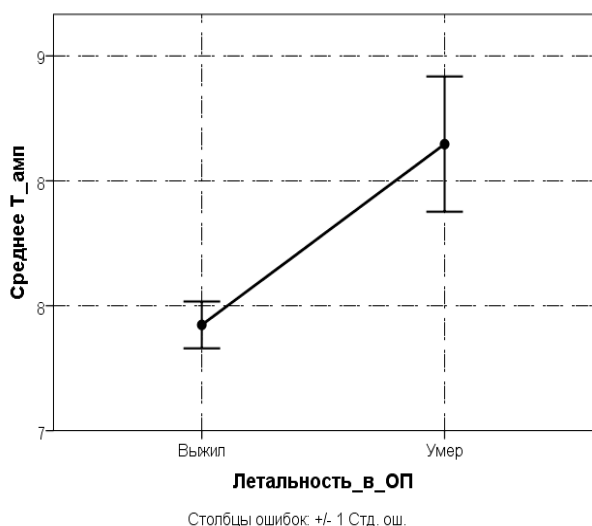


Рисунок 64. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателя «Летальность в ОП» и среднесуточной амплитуды температуры « $\Delta T^0$ »

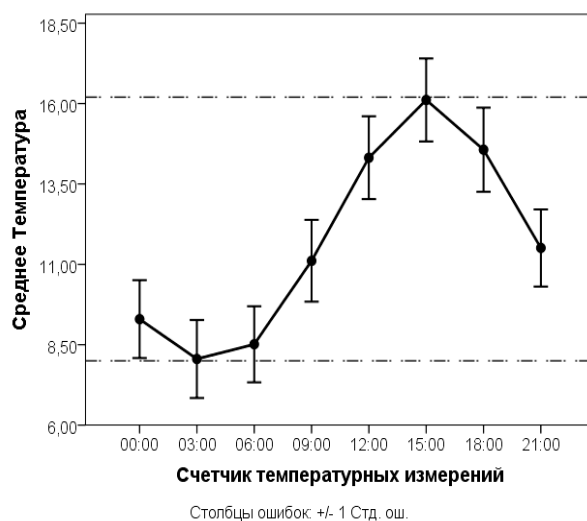


Рисунок 65. – Средневзвешенная суточная динамика температуры воздуха в дни смерти в острейшем периоде инсульта

- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по межсуточным изменениям температуры воздуха ( $\Delta T^0$ ) показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $p < 0,0001$  по U-критерию Манна-Уитни). Выявлена положительная связь группы пациентов, умерших в острейшем периоде заболевания, с незначительными межсуточными изменениями температуры воздуха (т.е. тепловое воздействие было неизменным длительное время).
- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточным значениям инсоляции верхних слоев атмосферы (солнечной радиации) (toa\_dwn) показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $p = 0,03$  по U-критерию Манна-Уитни). Выявлена положительная связь группы пациентов, умерших в острейшем периоде заболевания, с интенсивной солнечной радиацией.
- Сравнительный статистический анализ 2-х групп пациентов по среднесуточным значениям относительной влажности показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми ( $p = 0,012$  по U-критерию Манна-Уитни). Выявлена положительная связь группы пациентов,

умерших в острейшем периоде заболевания, с высокоамплитудными изменениями облачности в течение суток.

Таким образом, установлено, что при исследовании прогностической значимости средовых факторов наибольшее значение для прогноза неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде имеет совокупность таких MD-характеристик, как интенсивная инсоляция верхних слоев земной атмосферы, длительное воздействие высокой температуры с резко выраженным суточным ходом в сочетании с высокой облачностью.

Произведен расчет дескриптивных статистик признака «Т<sub>ср</sub>» в сравниваемых группах при разделении совокупной выборки по «Летальности в ОП» (с разделением совокупной выборки: «Умер» и «Выжил») и по «Типу МИ» (с разделением инсульта на типы: ИИ и ГИ) (рисунок 66). Также произведен расчет дескриптивных статистик признака «Т<sub>ср</sub>» в сравниваемых группах при разделении совокупной выборки по «Летальности в ОП» (с разделением совокупной выборки: «Умер» и «Выжил»), «Типу МИ» (с разделением инсульта на типы: ИИ и ГИ) и «Группе» (молодой (до 45 лет), средний (45-59), пожилой (60-74) и старческий (75 и старше)) (рисунок 67).

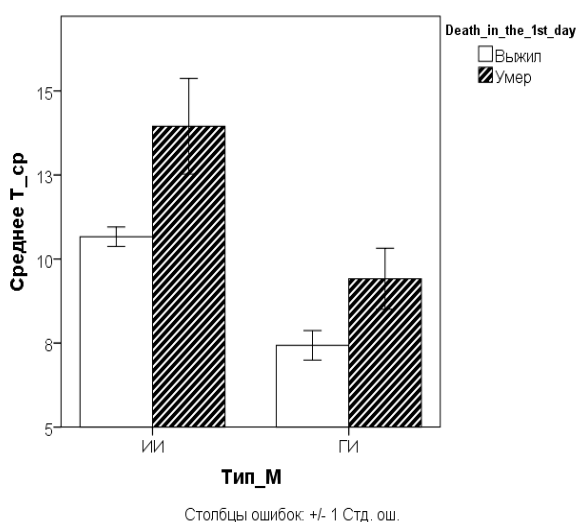


Рисунок 66. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателей «Летальность в ОП»; «Тип МИ» и температуры воздуха

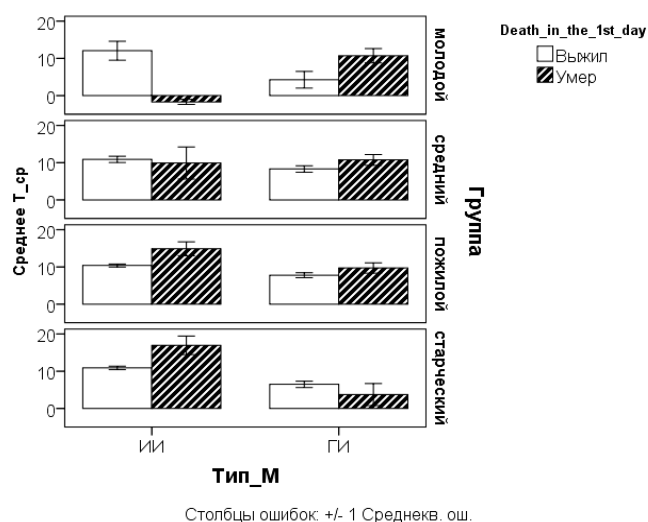


Рисунок 67. – Дисперсионный анализ взаимосвязи показателей «Летальность в ОП»; «Тип МИ»; «Группа» и температуры воздуха

- Сравнительный статистический анализ групп пациентов (признак разделения – «Летальность в ОП» и «Тип МИ») по интенсивности среднесуточной температуры воздуха «Т<sub>ср</sub>» показал, что межгрупповые различия являются статистически значимыми (ИИ:  $p < 0,0001$ ; ГИ:  $p = 0,04$  по U-критерию Манна-Уитни). Выявлена положительная связь группы пациентов, умерших в острейшем периоде заболевания, как ИИ, так и ГИ с высокой среднесуточной температурой воздуха (рисунок 66).

Сравнительный статистический анализ групп пациентов (признак разделения – «Летальность в ОП», «Тип МИ» и «Группа») по интенсивности среднесуточной температуры воздуха «Т<sub>ср</sub>» позволил установить:

- положительную связь градации признака «Летальность в ОП» («Умер») у пациентов с ИИ, входящих в группу «пожилой» либо «старческий», с высокой среднесуточной температурой воздуха. ( $p < 0,0001$  по U-критерию Манна-Уитни) (рисунок 67);
- положительную связь градации признака «Летальность в ОП» («Умер») у пациентов с ГИ, входящих в группу «молодой», с высокой среднесуточной температурой воздуха. ( $p = 0,03$  по U-критерию Манна-Уитни) (рисунок 67).

Таким образом, установлено, что дефект системы терморегуляции оказывает существенное влияние на увеличение смертности в острейшем периоде заболевания больных с ишемическим инсультом, в пожилом возрасте и/или имеющих в анамнезе тяжелые соматические заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период с 01.01.2000 по 31.12.2002 гг. (период ВСА) и с 01.01.2008 по 31.12.2010 гг. (период НСА) зарегистрировано 1135 смертельных случаев МИ, из них в период ВСА – 25,3% (n=287) в период НСА – 74,7% (n=848). Выявлено значительное увеличение количества МИ в период НСА., т.е. установлена обратная связь между интенсивностью цикла СА и частотой развития инсульта. Установлено, что по данному вопросу в тематической литературе наблюдаются глубокие противоречия. В одних работах были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между динамикой GG-активности и частотой развития заболевания (Сатпаева Р.А. с соавт., 1983; Бардак А.Л. с соавт., 2003), в других, наоборот, наибольшее число ССЗ приходится на год с наименьшей СА (Szczeklik E., 1983; Stoupeľ E., Petrauskiene J. et al., 2002). В работе С. Димитрова с соавт. сопоставлена GG-активность со смертями от острого инфаркта миокарда (ОИМ) по результатам исследования данных из Болгарии и Азербайджана. Получена положительная корреляционная связь между смертностью от ОИМ и индексами ГМА по данным г. Софии (1995-2004 гг.) и отрицательная - по данным г. Баку (2003-2005 гг.) (Димитрова С. с соавт., 2008). Таким образом, в одной работе объединены исследования идентичных индексов ГМА и заболевания (ОИМ), в то время как направленность обнаруженной взаимосвязи в зависимости от места сбора данных диаметрально противоположная.

Мета-анализ результатов исследований, схожих по тематической направленности, позволил установить, что наблюдаемая разнонаправленность корреляционной связи может быть обусловлена следующей причиной: при производстве горизонта исследования отсутствует учет фазы солнечного цикла. Возможно, что указанное пренебрежение приводит к ошибке первого рода (ложноположительное срабатывание), т.к. противопоставляются медико-биологические данные (имеющие, как правило, восходящий тренд) с

соответствующими им банками данных с GG-информацией, тренд которых существенно зависит от намеченного периода исследования. Установлено, что в тех работах, где период исследования приходится на восходящий цикл СА (от НСА к ВСА), индексы ГМА имеют восходящий тренд, следовательно, обнаруженная связь имеет положительную направленность и, наоборот, в исследованиях, где выбор периода совпал с нисходящим циклом СА (от ВСА к НСА) – направленность обнаруженной связи отрицательная.

Таким образом, учитывая вышеизложенную информацию, принято решение о том, что на данном этапе исследования надежного научного основания для выдвижения каких-либо гипотез нет.

Возвращаясь к обсуждению полученных результатов необходимо отметить, что в исследуемом периоде среднесуточная температура воздуха весной была ниже, чем среднесуточная температура осенью, что соответствует климатической норме для г. Ростова-на-Дону (по данным метеостанции «Ростов-на-Дону»). Данное обстоятельство позволило сделать заключение о том, что пик заболеваемости МИ статистически чаще приходится на холодное время года (зима-весна) ( $p=0,03$  по U-критерию Манна-Уитни). Установлена вариабельность типов МИ по сезонности: частота развития ГИ достоверно увеличивается зимой и весной, а ИИ, соответственно, летом и осенью ( $p=0,01$  по критерию Пирсона Хи-квадрат). Полученный результат согласуется с выводами Г.М. Данишевского (1968). Аналогичный результат о наличии взаимосвязи частоты развития МИ и снижения температуры воздуха был получен в работе А. Salazar (2008), в которой представлена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность манифестации МИ в зависимости от снижения температуры воздуха. В качестве гипотезы, объясняющей механизм данной связи, было сделано предположение о том, что гипотермия существенно трансформирует функционирование вазомоторных центров, отвечающих за регуляцию кровообращения.

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. В период ВСА по большей части регистрировалась смертность от МИ пациентов более молодого возраста (средний возраст  $64,02 \pm 0,67$  лет), а в период НСА – значительно выше смертность пожилых пациентов ( $69,85 \pm 0,38$  лет.) ( $p < 0,0001$ ).

Установлена особенность группы риска МИ в период НСА: выявлено статистически частое наличие в анамнезе АС сосудов головного мозга ( $p < 0,0001$ ), ИБС ( $p < 0,0001$ ) и МА ( $p = 0,017$ ). Определена линейная (прямая) зависимость наличия фоновых заболеваний и их сочетаний с возрастом пациентов. Исключение составляет АЛК ( $p < 0,0001$ ), который диагностировался преимущественно у пациентов из молодой и средней групп.

Анализ материала по гендерному признаку показал, что в массиве исследования 53,4% женщин ( $n=606$ ) и 46,6% мужчин ( $n=529$ ) соответственно. Средний возраст мужчин из когорты исследования –  $65,93 \pm 0,49$  лет, женщин –  $70,50 \pm 0,45$  лет. Результат дисперсионного анализа показал, что в анализируемой популяции дебют МИ у мужчин статистически чаще наступал в более молодом возрасте ( $p < 0,0001$ , по U-критерий Манна-Уитни), что также является хорошо изученным фактом (Гусев Е.И., 2003; Суслина З.А., 2009; Стаховская Л.В. с соавт., 2013).

В результате анализа структуры инсультов, зарегистрированных за шесть лет наблюдения, установлено, что доля ИИ составила 66,8% ( $n=758$ ), а ГИ – 33,2% ( $n=377$ ) соответственно. Соотношение ИИ к ГИ в базе данных составило  $\sim 2:1$ . Распределение ГИ в исследовании: САК – 1,9% ( $n=21$ ), ВМГ – 15,2% ( $n=173$ ) и ВМГ с ВЖК – 16,1% ( $n=183$ ). ИИ подразделялись на АТБ – 6,5% ( $n=74$ ) и неАТБ – 60,3% ( $n=684$ ).

В период ВСА статистически чаще наступал дебют МИ геморрагического типа (в значительной степени ВМГ с ВЖК) и ишемического типа класса АТБ, а в период НСА – класса неАТБ ( $p < 0,0001$ , по критерию Пирсона Хи-квадрат). ГИ, как правило, проявлялся у лиц более молодого возраста (среднестатистический возраст  $64,16 \pm 0,63$  лет), а для людей старшего возраста был характерен ИИ (среднестатистический возраст  $70,47 \pm 0,38$  лет) ( $p < 0,0001$ ). Данный вывод хорошо



согласуется с данными литературы (Гусев Е.И., 2003; Суслина З.А., 2009; Стаховская Л.В. с соавт., 2013).

Средний возраст пациентов, у которых был 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. Установлено, 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 ( $p < 0,0001$ , по Н-критерию Крускала-Уоллеса).

С левополушарной локализацией очага поражения наблюдалось 46,4% ( $n=527$ ), правополушарной – 38,4% ( $n=436$ ); стволовой локализации – 15,2% ( $n=172$ ). Среди ИИ доля левополушарных составила 47% ( $n=360$ ); правополушарных – 37% ( $n=279$ ); стволовой локализации – 16% ( $n=119$ ); среди ГИ левополушарных – 44% ( $n=167$ ); правополушарных – 42% ( $n=157$ ); стволовой локализации – 14% ( $n=53$ ). Причем, для ГИ выявлена взаимосвязь локализации с периодом СА. Так, в период ВСА статистически чаще регистрировались больные, перенесшие МИ геморрагического типа с правосторонней локализацией (сдвиг вправо), а в период НСА – с левосторонней (сдвиг влево) ( $p=0,003$ , по критерию Пирсона Хи-квадрат).

Полученный результат позволил выдвинуть гипотезу о том, что зависимость латерализации ГИ от вариации GG-возмущенности тесно связана с динамическими характеристиками функциональной асимметрии мозга человека. Известно, что правое полушарие отвечает за анализ восприятия невербальных сигналов (в т.ч. геомагнитной обстановки, солнечной инсоляции и т.д.), а также за резервы адаптации организма к внешней среде (Александровская М.М. с соавт., 1966; Дубров А.П., 1974; Леутин В.П., 1988). Объясняется это с тем, что механизм компенсаторно-приспособительных реакций в большой степени зависит от состояния диэнцефальных структур, которые в свою очередь тесно связаны с активностью правого полушария. Например, установлено, что в условиях Севера адаптация человека к частым геомагнитным возмущениям происходит благодаря

активности именно правого полушария (Хаснулин В.И. с соавт., 2005). Можно предположить, что в условиях низкого адаптационного резерва МИ, как правило, локализуется в более функционально нагруженном полушарии мозга. В работах К.В. Цыганкова и соавт. установлено, что космические факторы модулируют функциональную активность полушарий мозга, причем доминирование правополушарных инсультов находится в положительной зависимости от высокой геомагнитной возмущенности и уровня атмосферного инфразвука (Цыганков К.В. с соавт., 2007, 2009). Необходимо также отметить, что рядом работ установлено наличие положительных связей активных GG-факторов с частотой развития криза у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (Мерзляков С.П., 1991; Стрекаловская А.А., 2006). Таким образом, учитывая тот факт, что ГИ в большинстве случаев предшествует церебральный гипертонический криз, а также сопоставляя литературные данные с полученными результатами, связь латерализации инсультов геморрагического типа с вариациями GG-активности считается установленной.

Исследование латерализации инсультов 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 ( $p=0,025$ , по критерию Пирсона Хи-квадрат). Инверсию латерализации инсультов под воздействием GG-активности у мужчин и женщин можно объяснить, основываясь на известных данных по изучению гендерных особенностей функциональной асимметрии мозга. В данной связи заслуживает внимание экспериментальный результат, полученный в исследовании Ларри Кэхилл (Larry Cahill). Демонстрируя слайды негативного содержания (и тем самым вызывая у подопытных людей негативные эмоции), ученый обнаружил, что в условиях стресса у мужчин активизировались миндалины прежде всего правого полушария мозга, а у женщин – левого (Cahill L., 2005). Выявленные закономерности могут иметь отношение к теории о том, что в условиях повышенной GG-активности (как общепризнанного средового стресс-фактора) функциональное состояние полушарий мозга у мужчин и женщин

существенно различается. Отмечается, что неблагоприятные изменения будут чаще происходить в том полушарии мозга, функциональное состояние которого при стрессовой патологии будет нарушено, а именно – у женщин в левом, а мужчин в правом. Полученный результат совпадает с результатом исследования К.В. Цыганкова и соавт., основной идеей которого являлось то, что в условиях повышенной геомагнитной активности доля правополушарных инсультов у мужчин существенно возрастала (Цыганков К.В. с соавт., 2009).

В диссертационном исследовании эндогенные факторы риска в генезе развития МИ распределились следующим образом: атеросклероз сосудов головного мозга – 87,7% (n=995); повторный мозговой инсульт – 27,2% (n=309); артериальная гипертензия – 87% (n=988); ишемическая болезнь сердца – 87,2% (n=990); мерцательная аритмия – 24,4% (n=277); инфаркт миокарда – 23,7% (n=269); заболевание почек – 26,5% (n=301); сахарный диабет – 19,3% (n=219) и алкоголизм – 7,8% (n=89). Определена триада факторов риска – наиболее часто встречающихся заболеваний, сопровождающих МИ. Это, прежде всего, атеросклероз сосудов головного мозга, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

Особенностью группы риска ИИ (особенно подтипа АТБ) является статистически частое наличие в анамнезе заболеваний: атеросклероз сосудов головного мозга ( $p < 0,0001$ , по критерию Пирсона Хи-квадрат), повторный мозговой инсульт ( $p < 0,0001$ ), ишемическая болезнь сердца ( $p < 0,0001$ ), мерцательная аритмия ( $p < 0,0001$ ), инфаркт миокарда ( $p < 0,0001$ ) и сахарный диабет ( $p < 0,0001$ ). При ГИ (особенно при ВМГ и ВМГ с ВЖК) ведущим фактором риска является артериальная гипертензия ( $p < 0,0001$ ).

Особенностью группы риска МИ для мужчин является статистически частое наличие в анамнезе следующих заболеваний: повторный мозговой инсульт ( $p = 0,001$ , по критерию Пирсона Хи-квадрат), инфаркт миокарда ( $p = 0,006$ ) и алкоголизм ( $p < 0,0001$ ). Для женщин – артериальная гипертензия ( $p = 0,002$ ), мерцательная аритмия ( $p < 0,0001$ ) и сахарный диабет ( $p < 0,0001$ ).

Среднестатистический срок дожития после дебюта МИ в популяции составил  $7,88 \pm 0,25$  дня. Наиболее часто встречающееся значение (мода) – 1 сутки. Произведена оценка сроков дожития на основании расчета среднестатистических данных по разным возрастным группам: «менее 45» –  $3,85 \pm 0,68$  дня; «45-59» –  $5,84 \pm 0,49$ , «60-74» –  $8,42 \pm 0,41$ , «75-89» –  $8,56 \pm 0,42$ , «более 90» –  $8,60 \pm 2,83$  дней. Результат дисперсионного анализа показал, что, учитывая сравнительно небольшой срок дожития после дебюта МИ, для лиц молодого и среднего возраста в данном исследовании характерно более тяжелое течение заболевания ( $p < 0,0001$ , по H-критерию Крускала-Уоллеса).

Среднестатистический срок дожития у мужчин –  $7,40 \pm 0,40$  дня, у женщин –  $8,29 \pm 0,32$  дней. Установлено, что у мужчин срок дожития после дебюта МИ статистически короче, что характеризует более тяжелое течение заболевания ( $p = 0,001$ , по U-критерий Манна-Уитни).

Среднестатистический срок дожития у пациентов с разными типами МИ: САК –  $5,14 \pm 0,90$ ; ВМГ –  $6,96 \pm 0,50$ ; ВМГ с ВЖК –  $4,67 \pm 0,49$ ; АТБ –  $7,54 \pm 1,04$ ; неАТБ –  $9,09 \pm 0,36$  дней. Установлено ожидаемо более тяжелое течение заболевания при ГИ (ВМГ и ВМГ с ВЖК) ( $p < 0,0001$ , по H-критерию Крускала-Уоллеса).

Среднестатистический срок дожития у пациентов с разной локализацией МИ: левосторонний –  $8,36 \pm 0,38$ ; правосторонний –  $7,92 \pm 0,40$ ; стволовая локализация –  $7,88 \pm 0,25$  дней. Определено характерно более тяжелое течение инсульта при его стволовой локализации ( $p < 0,0001$ , по H-критерию Крускала-Уоллеса).

Одним из важнейших показателей настоящего исследования является показатель смертности в острейшем периоде. В качестве острейшего периода приняты все случаи смерти пациентов в течение первых суток после дебюта МИ. За весь период исследования в острейшем периоде умерло 120 человек, что составляет 10,6% от общего числа МИ. Из них в период НСА количество умерших в острейший период составило 73,3% ( $n=88$ ) человек, в период ВСА –

26.7% (n=32) человека. Установлено, что в острейшем периоде инсульта статистически чаще умирали:

- мужчины по сравнению с женщинами ( $p=0,004$ , по критерию Пирсона Хи-квадрат);
- пациенты молодого и среднего возраста (среднестатистический возраст пациентов, умерших в острейший период, составляет  $63,33 \pm 1,09$  лет; выживших –  $68,97 \pm 0,35$  лет) ( $p=0,001$ );
- пациенты с ГИ (особенно при ВМГ и ВМГ с ВЖК) ( $p < 0,0001$ ).

У 63.3% (n=76) умерших в острейшем периоде был диагностирован ГИ, у 36.7% (n=44) – ИИ. Больные ГИ статистически чаще имели в анамнезе АГ ( $p=0,001$  по критерию Пирсона Хи-квадрат), а больные с ИИ – АС ( $p=0,007$ ); ИБС ( $p=0,002$ ) и ИМ ( $p < 0,0001$ ).

Основываясь на результатах произведенного исследования, предварительная верификация типа МИ может быть произведена по следующим клинико-anamnestическим признакам:

- На увеличение диагностической вероятности наличия у пациента ГИ работают следующие клинико-anamnestические данные: молодой возраст пациента, внезапность развития инсульта, наличие в анамнезе артериальной гипертензии.
- На увеличение диагностической вероятности наличия у пациента ИИ: пожилой возраст пациента, наличие в анамнезе атеросклероза сосудов головного мозга, повторного мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда и сахарного диабета.

Таким образом, полученный материал позволяет сформулировать предварительный вывод о том, что лица молодого возраста, с наличием комбинации АС + АГ под воздействием экзогенных факторов, в частности, – высокой GG-активности, склонны к проявлению клинически геморрагического инсульта. Другая группа больных, представленная в основном пожилым и старческим возрастом, длительно имеющих сосудистые поражения мозга и

сердца, и, в отличие от первой группы, манифестируют при экзогенных воздействиях ишемическими инсультами.

На следующем этапе исследования посредством многомерных методов статистического анализа произведена верификация патологических и 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). В практическом смысле процесс таксономии происходил следующим образом: из матрицы смещения 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. В результате процедуры кластеризации указанным методом 1-й кластер образовали 46% (n=523) наблюдений; 2-й кластер – 29% (n=325); 3-й кластер – 25% (n=287). По итогам распределения дескриптивных статистик исследуемых переменных между кластерами и внутри кластеров выделенные базовые климатические сценарии можно интерпретировать следующим образом:

ПОГОДА\_1 типа (волны холода). Период низкой СА. Низкий совокупный индекс СА. Слабая инсоляция верхних слоев атмосферы, низкая среднесуточная температура воздуха ( $\sim 3^{\circ}\text{C}$ ), сильный ветер, повышенное атмосферное давление и, как следствие, – высокое значение совокупного индекса патогенности. Преимущественный тип погоды по классификации – острый.

Произведен анализ структуры 523 пациентов, у которых дебют МИ статистически часто протекал на фоне ПОГОДЫ\_1 типа. Отличительные особенности этой группы (характерные признаки): преимущественный тип МИ – ГИ (класс: ВМГ и САК), как правило, сопутствующие эндогенные факторы риска: пожилой возраст, АГ и АС головного мозга.

ПОГОДА\_2 типа (волны жары). Период низкой СА. Низкий совокупный индекс СА. Интенсивная солнечная радиация, как следствие – высокое значение среднесуточной температуры воздуха ( $\sim 21^{\circ}\text{C}$ ), скорость ветра и атмосферное

давление понижены. Преимущественный тип погоды по классификации – оптимальный.

Произведен анализ структуры 325 пациентов, у которых дебют МИ статистически часто протекал на фоне ПОГОДЫ\_2 типа. Отличительные особенности этой группы (характерные признаки): преимущественно женский пол, тип МИ – ИИ (класс: неАТБ), как правило имеются сопутствующие эндогенные факторы риска: пожилой либо старческий возраст, МА, ИБС и АС сосудов головного мозга. Отмечается высокая смертность в острейшем периоде заболевания.

ПОГОДА\_3 типа (высокая GG-активность). Период высокой СА. Высокий совокупный индекс СА. Интенсивные значения солнечного радиоизлучения и рентгеновского потока. Высокая вспышечная активность Солнца. Высокий уровень геомагнитной активности, который сопряжен с частыми магнитными бурями. Преимущественный тип погоды по классификации – раздражающий.

Произведен анализ структуры 287 пациентов, у которых дебют МИ статистически часто протекал на фоне ПОГОДЫ\_3 типа. Отличительные особенности этой группы (характерные признаки): преимущественно мужской пол, при этом характерен более молодой возраст (среднестатистический возраст на 5 лет моложе, чем в иных группах), статистически часто диагностированы клинически тяжелые подтипы МИ – ВМГ с ВЖК, либо АТБ. Как правило, сопутствующие факторы риска отсутствуют. АС сосудов головного мозга не выражен.

Разработанная типология природно-климатических условий позволила установить, что для каждого периода СА существует доминанта стресс-факторов, которые могут являться комплексным триггерным механизмом развития МИ и смертности больных ЦВЗ. Доказано, что для ВСА в качестве этого механизма выступают, прежде всего, факторы высокой GG-активности, в то время как период НСА разделился на два контрастных обособленных климатических сценария: первый из которых с тяжелыми MD-условиями, характерными для волн

холода, второй – напротив, для волн жары ( $p < 0,0001$  по критерию Пирсона Хи-квадрат).

Посредством логистической регрессии была построена математическая модель, на основании которой определен комплекс GG- и MD-признаков (признаки-влияния), несущих основную ответственность в объяснении различий между тремя сформированными кластерами. Доказано, что основными модуляторами 3-х базовых типов погоды выступают солнечное радиоизлучение (индекс «SFU»), рентгеновский поток (индекс «X-Ray»), вспышечная (индекс «Flares C-класс») и геомагнитная активность (индексы «Kp» и «DST»), а также MD-условия, влияющие в первую очередь на центры терморегуляции организма: температура воздуха, инсоляция верхних слоев ионосферы, атмосферное давление и сила ветра. Полученная модель обладает статистической значимостью ( $p < 0,0001$ ) и достаточно высокой информационной способностью (Concordant: 97,6%), обеспечивает совпадение прогнозируемых результатов с реальными. Коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D) составил 0,952.

По результатам второй математической модели определен комплекс характеристик заболеваемости МИ (признаки-мишени), которые несут основную ответственность в объяснении различий между тремя сформированными группами пациентов. Установлено, что максимальному воздействию вариаций средней активности подвержены пациенты с разным возрастом и различным типом МИ. Кроме того, особую чувствительность к воздействию экзогенных факторов риска обнаруживают пациенты в течение острейшего периода заболевания. Параметры модели: Concordant: 60,3% ( $p < 0,0001$ ), коэффициент связи D-Зоммера (Somers'D) 0,212. Проверка математических моделей осуществлялась по моделируемой выборке.

Основываясь на результатах разведочного 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 ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,041$  по H-критерию Крускала-Уоллеса). В качестве подтверждения полученных результатов проведен анализ данных,



позволяющий произвести количественную оценку биотропного влияния геомагнитной активности на ИИ и ГИ. Использовалась методика, разработанная В.П. Кулешовой и соавт., которые впервые на практике (для унификации анализа данных) ввели понятие «коэффициент биотропности» (Кулешова В.П. с соавт., 1993). Установлено, что коэффициент биотропности среднесуточной заболеваемости ГИ превышает аналогичный показатель для ИИ на 32,1% (0,74 против 0,56).

Углубленный анализ с разделением типа инсульта на классы показал, что в дни манифестации МИ класса «АТБ» и/или «ВМГ с ВЖК» уровень GG-возмущенности был статистически выше, чем в иные дни (в случаях с гелиофизической активностью:  $p < 0,0001$ ; геомагнитной:  $p = 0,003$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса). Данное обстоятельство позволило сделать обоснованное предположение о возможном влиянии высокой GG-активности на изменение агрегационных свойств крови, которые, в свою очередь, приводят как к развитию кровоизлияний, так и к увеличению числа тромбозов. В качестве подтверждения полученного результата можно обратиться к ряду существующих гипотез о наличии влияния GG-возмущений на систему гомеостаза и показатели микроциркуляции крови. Например, установлено, что свертываемость крови человека изменяется в зависимости от выраженности СА, причем в годы максимума СА учащаются как тромбозы, так и кровотечения (Платонова А.Т. с соавт., 1969). С другой стороны, отмечается, что в периоды геомагнитных возмущений регистрируется увеличение числа как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений (происходят существенные изменения количества тромбоцитов, протромбинового времени и толерантности плазмы к гепарину) (Пяткин В.П. с соавт., 1975, 1984). В качестве эмпирической гипотезы предложен механизм влияния геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток. Считается, что магнитная буря, воздействуя на организм, «информирует» адаптационную систему, к которой относятся, в частности, гипоталамус, имеющий в своей структуре катехоламиновые включения, и надпочечники. Это ведет к появлению в крови адреналина, ответственного за активизацию

свертывающей системы, повышению агрегации, спазма в приносящих сосудах микроциркуляторной сети (Ораевский В.Н. с соавт., 1996; Пикин Д.А., 1998; Гурфинкель Ю.И., 2004).

Отдельно рассмотрены такие природные явления, как магнитосферные бури и предшествующая им вспышечная активность Солнца. Доказано, что в данном исследовании активные образования на Солнце вызывали одномоментные интенсивные геомагнитные возмущения на Земле ( $p < 0,0001$  по критерию Пирсона Хи-квадрат). Определено, что в генезе развития МИ между указанными природными явлениями и частотой развития инсульта по геморрагическому типу существует несомненная положительная связь, причем с ростом интенсивности геомагнитной бури эта связь существенно усиливается ( $p = 0,03$ ). Также установлено, что во время сильных вспышек на Солнце и последующей за ними геомагнитной бури происходило значительное увеличение частоты развития АТБ инсульта и ВМГ с ВЖК (в случаях со вспышечной активностью:  $p < 0,0001$ ; геомагнитной бурей:  $p = 0,01$  по критерию Пирсона Хи-квадрат).

Достоверная взаимосвязь частоты развития МИ с магнитными бурями описана в работах В.Л. Феигина (Феигин В.Л. с соавт., 2014). Однако, упоминаний о том, что интенсивные геомагнитные бури способны спровоцировать развитие именно геморрагического инсульта в доступной тематической литературе обнаружить не удалось. Можно предположить, что механизм воздействия носит скорее опосредованный характер и основными мишенями для патогенного влияния выступают такие заболевания, как злокачественная артериальная гипертензия.

В ряде работ установлено, что пик заболеваемости инсультом приходится на первый или второй день после магнитной бури, что позволяет говорить о реактивности самого организма и о латентном периоде в развитии осложнения (Кочетов А.М., Козырь Л.Г. с соавт., 1977). В целях верификации данной гипотезы был произведен анализ частоты дебютов ГИ в диапазоне  $\pm 7$  дней от даты геомагнитного возмущения. Установлено, что в период ВСА совпадение даты ГИ с возмущенным геомагнитным полем ( $Kp > 2$ ) было в 51%. При

расширении временного интервала до 7 дней (день события, 3 дня до и 3 дня после события) показатель возрос до 95%. Со стойким снижением СА в переходный период с 23 на 24 солнечный цикл при совпадении даты инсульта с возмущенным геомагнитным полем отмечается снижение количества больных ГИ до 17% и до 40% при расширении временного интервала до 7 дней (день события, 3 дня до и 3 дня после события). При этом в период ВСА дебют ГИ наступал чаще в день события и на следующий день после возмущения магнитного поля, а в период НСА наибольшее число дебютов приходится на третий день после геомагнитного возмущения. При исследовании ИИ в период ВСА выявлено, что совпадение даты инсульта с возмущенным геомагнитным полем ( $K_p > 2$ ) было в 53%, в то время как при НСА этот показатель снижается до 15%. Из ряда литературных источников известно, что космогеофизические факторы выступают в качестве слабого тренирующего фактора для адапционно-устойчивых членов популяции (Чибисов С.М., 2013). Следовательно, можно предположить, что в данном случае геомагнитная активность является индикатором, который детерминирует заболеваемость геморрагическим, либо ишемическим инсультом, а также осуществляет естественный отбор недееспособных больных, у которых исчерпаны все возможности компенсаторных механизмов.

С другой стороны, нет никаких оснований воспринимать высокую геомагнитную активность как «абсолютное зло» в генезе развития ЦВЗ. Известна гипотеза о том, что магнитная буря является синхронизатором внутренних ритмов человека и при длительном ее отсутствии объективное и субъективное состояние здоровья обследуемых ухудшается (Чибисов С.М., 2013). В целях верификации этой гипотезы из временных рядов с GG-показателями выделены интервалы, состоящие из магнитоспокойных дней ( $K_p$  в диапазоне от 1 до 2) и дней, когда регистрировался абсолютный «магнитный штиль» ( $K_p$  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. Таким образом, длительное отсутствие магнитных бурь также может быть связано с увеличением риска осложнения ССЗ.

В ходе исследования MD-параметров доказано, что биотропное влияние на ИИ оказывают: высокая среднесуточная температура воздуха (волны жары) ( $p < 0,0001$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса), частая и резкая смена ее величины (кратковременное потепление в суточном ходе) ( $p < 0,0001$ ) в сочетании с интенсивной инсоляцией ( $p < 0,0001$ ) и пониженной влажностью ( $p = 0,03$ ). Напротив, для ГИ фактором риска может являться пониженная температура воздуха (волны холода) ( $p < 0,0001$ ) в сочетании с высокой влажностью ( $p = 0,03$ ). Выявлена зависимость частоты развития ГИ от резких колебаний атмосферного давления ( $p = 0,025$ ). Установлено, что высокая степень раздражающего действия погодных факторов на организм человека (оцененные по клиническому индексу погоды) в генезе развития МИ существенно влияет на частоту развития инсульта по геморрагическому типу ( $p = 0,001$  по Н-критерию Крускала-Уоллеса). Полученный результат свидетельствует о том, что острые климатические условия являются сезонным фактором риска САК ( $p = 0,004$ ).

В исследовании, которое проводилось в 2009-2010 гг. в Бангладеш, было достоверно установлено, что частота встречаемости инфаркта мозга в летний период была значительно выше, а частота случаев ГИ, наоборот, была в значительной степени выше в зимний период (Miah A.N. et al., 2012). В других работах подтверждение полученных результатов можно обнаружить по косвенным признакам, свидетельствующим о региональных особенностях распространенности заболевания. Например, отмечают тенденцию роста заболеваемости МИ и увеличение доли кровоизлияний в мозг по мере продвижения с Запада на Восток и с Юга на Север (Фейгин В.Л. с соавт., 2001). В популяционном исследовании МИ на Аляске среди эскимосов так же выявлена сравнительно высокая заболеваемость и отмечена значительная частота кровоизлияния в мозг по сравнению с остальным населением США (Trimble B. et al., 1999). Особого внимания заслуживает работа, позволяющая детально проследить влияние аномально жаркого лета 2010 г. на вызовы скорой помощи в

Москве. Согласно приведенным данным, наиболее сильное увеличение числа вызовов имело место для случаев инфаркта мозга (ИИ), тогда как изменение числа вызовов по случаям ССЗ или обострения гипертонической болезни проявилось крайне незначительно (Черешнев В.А. с соавт., 2013). В последние годы появились работы, в которых представлен системный обзор и мета-анализ исследований, посвященных выявлению взаимосвязи между частотой развития МИ и температурой окружающей среды. В общей сложности был произведен анализ 26 работ, включающих в себя 19736 случаев ОНМК из 12 различных стран мира. Результат мета-анализа свидетельствует о том, что пониженная температура окружающей среды в значительной степени связана с увеличением заболеваемости МИ в целом (pooled effect size (ES) =0,23;  $p < 0,0001$ ). Анализ подгрупп инсульта (с разделением совокупной выборки на ИИ, ГИ и САК) показал, что низкая температура воздуха наибольшее влияние оказывает на заболеваемость инсультом геморрагического типа (ES =0,34;  $p < 0,0001$ ) (Zorrilla-Vaca et al., 2016).

Полученные результаты согласуются с рядом работ, посвященным исследованию сезонных и метеорологических детерминант аневризмы САК. Мета-анализ 48 статей (совокупная выборка 72694 пациентов) установил, что САК происходит чаще зимой, чем летом, в семи работах установлена статистически значимая взаимосвязь заболеваемости САК с атмосферным давлением, в шести – с резкими перепадами температуры, а в трех работах обнаружены связи с относительной влажностью (De Steenhuijsen Piters et al., 2013). J. Rosenorn et al., проанализировав сведения, полученные от 1487 жителей Коннектикута, установил, что основным фактором сезонного риска САК является резкая смена погоды, а именно с похолоданием, выпадением осадков и резким падением барометрического давления (J. Rosenorn et al., 1988).

Удовлетворительного объяснения на биологическом уровне избирательного воздействия острых климатических условий на МИ разного типа пока нет. Вероятно, общий механизм влияния разных температурных режимов на вариабельность инсульта основывается на системном механизме регуляции

просвета сосудов – вазомоторных центрах. Низкая температура воздуха провоцирует сужение сосудов, что нередко при иных отягчающих обстоятельствах приводит к росту артериального давления. Можно предположить, что в зимний период к патологическому процессу присовокупляются сбои в обменных процессах организма (хронический авитаминоз), а также хроническая интоксикация (употребления алкоголя для «согревания», табакокурение и т.д.). При высокой температуре воздуха обезвоживание организма приводит к потере электролитов и нарушению системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Избыточная потеря жидкости приводит к повышенной вязкости крови и, соответственно, риску тромбозов. Кроме того, в условиях индивидуальной предрасположенности электролитные нарушения способны спровоцировать аритмию, которая, как известно, является наиболее значимым фактором риска развития ИИ.

Таким образом, учитывая вышеизложенную информацию и основываясь на результатах исследования, установлено, что в годы максимума СА у людей, предрасположенных к ОНМК (с учетом индивидуальных модифицируемых факторов риска), повышается риск развития как тромбозов, так и кровоизлияний. Причем, сочетание активного Солнца с острыми MD-условиями, характерными для волн жары, детерминирует нарушения системы гомеостаза, и достоверно часто приводит к развитию тромботического синдрома, а при сочетании с волнами холода – к гипокоагуляционно-геморрагическому состоянию.

Произведено исследование взаимосвязи 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 ( $p < 0,0001$  по H-критерию Крускала-Уоллеса). Таким образом, в генезе развития МИ возрастной диапазон 40-70 лет является наиболее подверженным влиянию планетарных геомагнитных возмущений, причем, максимум гелиотропной реакции наступает ориентировочно в 55-57 лет. С другой стороны, пациенты пожилого и старческого возраста статистически чаще

испытывают метеопатические реакции при острых климатических условиях (по клиническому индексу патогенности) ( $p=0,014$ ). Исследование параметров взаимосвязи свидетельствуют в пользу того, что связь между признаками носит выраженный линейный характер. Полученный результат хорошо соотносится с выводами Н.К. Ботоевой, которая произвела анализ зависимости частоты развития инфаркта миокарда во Владикавказе от показателей солнечной и геомагнитной активности. Установлено, что увеличение числа заболеваемости в дни с повышенной геомагнитной активностью в большей степени происходит у лиц 50-69 лет. (Ботоева Н. К., 2013). Среди гипотез, дающих объяснение этой связи, преобладают поведенческие девианты для этой возрастной группы, связанные со сравнительно частыми случаями алкоголизма и наркомании.

При исследовании прогностической значимости средовых факторов наибольшее значение для прогноза неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде имеет совокупность таких MD характеристик, как интенсивная инсоляция верхних слоев земной атмосферы ( $p=0,03$  по U-критерию Манна-Уитни), длительное воздействие высокой температуры воздуха ( $p=0,04$ ) с резко выраженным суточным ходом ( $p<0,0001$ ) в сочетании с высокой облачностью ( $p=0,012$ ), что создает ощущение духоты, при которой сложные механизмы биохимической адаптации испытывают наибольшее напряжение.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рассматривать экзогенную гипертермию как неспецифическое звено в патогенезе острой стадии инсульта. Большой объем клинических исследований позволяет обоснованно полагать, что гипертермия существенно ухудшает неврологический прогноз у больных инсультом и вызывает значительное повышение смертности в остром периоде заболевания (по некоторым оценкам в 2-2,2 раза) (Калинина Ю.С., 2014; Najat S. et al., 2000).

Известно, что при развитии ОНМК в области ядра инсульта формируются области с предельно высоким теплообразованием, в результате которых температура отдельных участков мозга может достигать критических значений и практически всегда превышает температуру теплового центра. Нарушенный

локальный кровоток не может обеспечить эффективную конвекцию в отведении тепла от разогретых участков мозга, возникает адаптационная реакция организма к данной патологической ситуации, которая в большей степени связана с вазоконстрикцией, увеличением термогенеза и передачи теплоты от разогретых участков мозга – к более холодным. Показано, что в норме до 50% избытка теплоты, образующегося в головном мозге, удаляется за счет теплопроводения наружу – к более холодной коже скальпа (Zenker W. et al., 1996). Однако, данный тип теплопередачи не только менее эффективен, чем конвекционный, но и в значительной степени зависит от таких параметров, как уровень метаболической активности в очаге поражения и  $\Delta t^{\circ}\text{C}$  кожа скальпа/кора мозга (разницы температуры между кожей скальпа и поверхностью мозга), которая в условиях экзогенной гипертермии и так не велика. Таким образом, высокая температура окружающей среды в сочетании с влажным атмосферным воздухом снижает эффективность терморегуляционной функции потоотделения, приводит к недостаточности термолиза и к нарушению способности организма регулировать свой калорический баланс, нивелирует  $\Delta t^{\circ}\text{C}$ , тем самым встраиваясь в механизм каскада патологических реакций вторичных поражений нейронов головного мозга.

В результате установлено, что длительное прогрессирование экзогенной гипертермии в острейшем периоде МИ способно осложнять течение заболевания при ГИ ( $p=0,04$  по U-критерию Манна-Уитни). Наиболее сильная связь экзогенной гипертермии с частотой развития деструктивных процессов в острейшем периоде обнаружена при развитии инсульта по ишемическому типу ( $p<0,0001$ ).

Экзогенная гипертермия 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 ( $p=0,03$ ).

Таким образом, полученный материал дает основания заключить, что экзогенная гипертермия в патогенезе острейшей стадии инсульта может



существенно ухудшить неврологический исход у больных как с острым инфарктом мозга, так и с кровоизлиянием. Выявление средовых предикторов неблагоприятного течения МИ в острейшем периоде поднимает вопрос о целесообразности применения терапевтической мягкой гипотермии как лечебного метода, который в данном контексте видится достаточно перспективным. В данной связи заслуживают внимания результаты рабочей группы по гипотермии при Европейской сети исследования инсульта (EuroHyp). В 2010 г. в Брюсселе при участии Всемирной и Европейской организации инсульта был проведен симпозиум по исследованиям гипотермии при инсульте, в рамках согласительной конференции которого принят документ «Гипотермия при инсульте: призыв к действию 2010». В декларации приводится современный взгляд на интенсивную терапию инсульта и, в частности, подчеркивается, что учитывая незначительную долю пациентов с ОНМК, которые могут получить наиболее эффективный вид терапии – тромболизис, целесообразно использовать мягкую гипотермию, рассматриваемую в данном контексте в качестве наиболее перспективного метода нейропротекции. Подчеркивается, что, метод терапевтического охлаждения, в отличие от тромболитической терапии, можно использовать, основываясь только на одном клиническом диагнозе, до комплексного клинико-инструментального обследования и верификации типа инсульта (Marcleod M.R. et al., 2010; Bonometti R., 2012).

Реализуя основополагающий принцип «the early, the better», мягкая гипотермии может быть начата медработниками немедленно, при первом контакте с больным (на догоспитальном этапе) или как только пациент принят в отделение неотложной терапии, и продолжаться вплоть до начала дифференцированного лечения, что хорошо согласуется с тактикой ведения нейропротекторной терапии, рекомендованной Американской Ассоциацией Инсульта (AHA/ASA (Edward C. et al., 2013)).

О существовании тактики лечебного менеджмента температуры тела пациента (терапевтической гипотермии) с целью снижению риска ишемического повреждения тканей после периода недостаточного кровоснабжения известно

достаточно давно. В нашей стране внедрение методики управляемого понижения температуры тела с целью защиты центральной нервной системы от последствий глобальной ишемии связано с именем профессора В.А. Неговского – основоположника отечественной реаниматологии (Неговский В.А., 1960). В процессе терапии инсульта церебральная гипотермия рассматривается в качестве одного из основных методов нейропротекции и включена Министерством здравоохранения РФ в методические рекомендации «Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения» (Верещагин Н.В. с соавт., 2010). Учитывая тот факт, что гибернотерапия приводит к снижению порога коагуляции, основное потенцирование гипотермической нейропротекторной терапии отводится преимущественно защите головного мозга при развитии инсульта по ишемическому типу. Однако последующая разработка методики мягкой гипотермии со снижением температуры теплового центра организма в пределах +35-36°C позволила избежать вторичных геморрагических осложнений и рассматривать ее как перспективный физический метод нейропротекции головного мозга при неверифицированном инсульте (Kollmar R. et al., 2010).

Традиционно важное значение в терапии инсульта отводится задачам расширения периода, в течение которого лечебные мероприятия оказываются наиболее эффективными. Например, несмотря на то, что тромболитическая терапия является наиболее эффективным, с минимальным риском осложнения методом лечения ишемического инфаркта головного мозга (Nacke W. et al., 2008), применение тромболиза во многих странах остается все еще на низком уровне (от 3,8% от общего числа пациентов, до 11,6% пациентов, доставляемых в течение 3 часов от дебюта ИИ (Molina C.A. et al., 2002). Одна из причин невысокой частоты применения тромболитической терапии, по общему признанию, заключается в узости «терапевтического окна» (3-4,5 часа от дебюта инсульта). Данные последних исследований позволяют предположить, что раннее охлаждение способствует расширению терапевтического окна для последующей

фармакотерапии или тромболизиса (Dietrich W.D. et al., 1993; Dawson J. et al., 2006).

Таким образом, можно предположить, что включение мягкой гипотермии в комплексную терапию инсульта в первые 24 ч от начала заболевания (в т.ч. и до выяснения характера нарушения мозгового кровообращения) будет способствовать:

- снижению рисков патогенного воздействия экзогенной гипертермии, о наличие которых в патогенезе острейшей стадии инсульта свидетельствуют материалы диссертационного исследования;
- оказанию выраженного воздействия на течение патологического процесса в виде предупреждения нежелательных последствий центральной лихорадки и предотвращения апоптоза, тем самым уменьшая объема неврологического дефицита и обеспечивая снижение смертности пациентов в остром периоде;
- расширению терапевтического окна для последующей фармакотерапии или тромболизиса в тех случаях, когда применение МРТ или КТ томографии головного мозга в экстренном порядке по каким-либо причинам не доступно (пока еще только 74% больным с инсультом в крупных городах России проводится томография головного мозга) (Стаховская Л.В. с соавт., 2013).

Обобщая результаты исследования можно констатировать, что вариации Солнечной активности оказывают выраженное воздействие на лиц с цереброваскулярной патологией. Полученные новые данные позволят лучше описать течение заболевания и, соответственно, разрабатывать более эффективные методики его прогнозирования и профилактики. Целенаправленная работа с выявленными группами риска, несомненно, будет способствовать снижению смертности больных от мозгового инсульта.

## 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 давление (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 (обдув холодным воздухом, мокрые простыни и т.д.) в комплексную терапию инсульта в первые 24 ч от начала заболевания позволит экранировать негативное средовое влияние, предупредить нежелательные последствия центральной гипертермии, а также расширить терапевтическое окно для последующей фармакотерапии или тромболизиса.

## 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:

1. Зависимость латерализации ГИ от вариации GG-возмущенности тесно связана с динамическими характеристиками функциональной асимметрии мозга человека;
2. Гендерные особенности функциональной асимметрии мозга обосновывают инверсию латерализации инсультов у мужчин и женщин в зависимости от выраженности GG-активности.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Агеев, Ф.Т. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике / Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, П.В. Галанинский // Терапевтический архив. – 2012. - №8. – С. 45-51.
2. Айриян, Н.Ю. Анализ данных эпидемиологического мониторинга инсульта в Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Ю. Айриян. – М., 2006. – 24 с.
3. Александровская, М.М. Возможная роль нейроглии в возникновении биоэлектрической реакции головного мозга на постоянное магнитное поле / М.М. Александровская, Ю.А. Холодов // Доклады АН СССР. – 1966. – Т.170, №3. – С. 482-488.
4. Андреев, С.С. Биоклиматическая характеристика Ростовской области: автореф. дис. ... канд. географ. Наук / С.С. Андреев. – Ростов н/Д, 2001. – 21 с.
5. Афонин, Д.Г. Особенности адаптации организма человека к техногенным факторам современного мегаполиса / Д.Г. Афонин, М.В. Рагульская // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – №5. – С. 29-41.
6. Бардак, А.Л. Влияние вариаций глобальных и региональных параметров гелиогеомагнитной обстановки на состояние сердечно-сосудистой системы человека в норме и патологии / А.Л. Бардак, А.С. Бородин, В.В. Калюжин [и др.] // Вестник Томского государственного университета. – 2003. – № 278. – С. 134-140.
7. Бардов, В.Г. Роль погодоформирующих факторов среди экологических причин гипертонических кризов в условиях климата Киева / В.Г. Бардов // Материалы II республиканской конференции по медицинской



географии. – Киев, 1978. – С.114-115.

8. Баумгольц, И.Л. Влияние магнитного поля Земли на человеческий организм / И.Л. Баумгольц. – Пятигорск, 1936. – 56 с.

9. Бекетов, А.П. Краткий анализ заболеваемости и смертности населения Ростовской области от болезней сердечно-сосудистой системы / А.П. Бекетов, В.Р. Лукаш, Л.Г. Руденко [и др.]; ГБУ РО «Медицинский информационно-аналитический центр». – Ростов н/Д, 2014.

10. Беленькая, Р.М. Влияние метео- и гелиофизических факторов на частоту развития инсультов в городе Ленинграде / Р.М. Беленькая // Журнал неврологии и психиатрии. – 1978. – Т. 78, № 9. – С. 1329-1333.

11. Бирман Э.Л. Атеросклероз и другие формы атеросклероза / Э.Л. Бирман // Внутренние болезни. В 10 кн. Кн. 5 / пер. с англ.; под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа [и др.] – М.: Медицина, 1995. – С. 361–384.

12. Бойцов, С.А. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах РФ с различными климато-географическими характеристиками / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, А.В. Концевая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, №6. – С. 627-632.

13. Бокша, В.Г. Медицинская климатология и климатотерапия / В.Г. Бокша, Б.В. Богущкий. – Киев: Здоровье, 1980. – 260 с.

14. Ботоева, Н.К. Заболеваемость инфарктом миокарда во Владикавказе в зависимости от солнечной и геомагнитной активности / Н.К. Ботоева, Л.Г. Хетагурова, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С. 28-34.

15. Боярский, А.Я. Статистические методы в экспериментальных медицинских исследованиях / А.Я. Боярский. – М.: Медгиз, 1955. – 262 с.

16. Бреус, Т.К. Влияние солнечной активности на биологические объекты: автореф. дис. ... канд. д-ра физ-мат. наук / Т.К. Бреус. – М., 2003. –

42 с.

17. Бреус, Т.К. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты / Т.К. Бреус, С.И. Рапопорт. – М.: Советский спорт, 2003. – 192 с.

18. Васюк, Н.М. Влияние некоторых метеорологических факторов на течение и исход сосудистых заболеваний головного мозга (по данным г. Запорожья) / Н.М. Васюк. – Ивано-Франковск, 1979. – 22 с.

19. Верещагин, Н.В. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ / Н.В. Верещагин, З.А. Суслина, М.А. Пирадов; под общ. ред. Н.В. Верещагина. – М., 2010. – 16 с.

20. Виберс, Д. Инсульт. Клиническое руководство: пер.с англ. – 2-е изд., испр. и допол. / Д. Виберс, В. Фейгин, Р. Браун. – М.: БИНОМ; СПб.: Диалект, 2005. – 224 с.

21. Виллорези, Г. Инфаркт миокарда и геомагнитные возмущения: анализ данных по заболеваниям и смертности / Г. Виллорези, Н.Г. Птицина, М.И. Тясто, Н. Иусси // Биофизика. – 1998. – Т. 43. – С. 623-631.

22. Витинский, Ю.И. Солнечная активность / Ю.И. Витинский. – М.: Наука, 1983. – 192 с.

23. Витинский, Ю.И. Солнце и атмосфера Земли / Ю.И. Витинский, А.И. Оль, Б.И. Сазонов. – Л.: Гидрометеиздат, 1976. – 352 с.

24. Воропай, Н.Г. Клинические и конституциональные особенности пациентов с ишемическими инсультами в метеорологических условиях г. Новосибирска: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Воропай. – Новосибирск, 2005. – 20 с.

25. Гильберт, У. О магните, магнитных телах и большом магните – Земле / У. Гильберт. – М.: Изд-во АН СССР, 1956. – 412 с.

26. Гневывшев, М.Н. Скоропостижная смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и солнечная активность / М.Н. Гневывшев,

К.Ф. Новикова, А.И. Оль [и др.] // Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли. – М.: Наука, 1971. – С. 179.

27. Голдштейн, Л. Ранняя профилактика ишемического инсульта: Заявление для специалистов медико-санитарной службы, сделанное Советом по проблемам инсульта при Американской ассоциации кардиологов / Л. Голдштейн, Р. Адамс [и др.] (пер. с англ. И.В.Саньковой из журн. *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 163-182). – М.: ГВГ им. Н.Н.Бурденко, 2002. – 49 с.

28. Головина, Е.Г. Некоторые вопросы биометеорологии / Е.Г. Головина, В.И. Русанов; Рос. гос. гидрометеорол. ин-т, Том. гос. ун-т. – СПб.: РГГМИ, 1993. – 87 с.

29. Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и геомагнитная активность: автореф. дис. ... канд. д-ра мед. наук / Ю.И. Гурфинкель. – М., 2002. – 39 с.

30. Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. – М.: ИИЦК «Эльф-3», 2004. – 70 с.

31. Гусев, Е.И. Регистр инсульта. Инструктивные материалы по проведению исследования / Е.И. Гусев, Н.В. Верещагин, В.И. Скворцова [и др.] – М.: НАБИ, 2001. – 28 с.

32. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, №8. – С. 1-11.

33. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 4-9.

34. Гусев, Е.И. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы) / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Н.С. Чекнева [и др.]. – М.:1997. – 258 с.

35. Данишевский, Г.М. Акклиматизация человека на Севере (с

очерком краевой патологии и гигиены) / Г.М. Данишевский. – М.: Медицина, 1955. – 360 с.

36. Данишевский, Г.М. Патология человека и профилактика заболеваний на Севере / Г.М. Данишевский. – М.: Медицина, 1968. – 412 с.

37. Девицин, Д.В. Особенности влияния космофизических факторов на организм человека при высокоградиентных воздействиях преформированных магнитных полей // Гелиогеофизические факторы и здоровье человека: материалы междунар. симп., 15-16 нояб. 2005. – Новосибирск, 2005. – С. 106–107.

38. Джувалыков, П.Г. Влияние метеорологических и геогелиофизических факторов на смертность от ишемической болезни сердца в г. Астрахани: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.Г. Джувалыков. – Астрахань, 2002. – 22 с.

39. Димитрова, С. Гелиогеофизическая активность и смертность от острого инфаркта миокарда: Результаты исследований, основанных на данных из Болгарии и Азербайджана. Солнечно-земная физика / С. Димитрова, Ф.Р. Мустафа, И. Стоилова [и др.] – Иркутск: Ин-т солнечно-земной физики СО РАН. – 2008. – Т. 2, Вып. 12. – С. 344-349.

40. Дубров, А.П. Геомагнитное поле и жизнь / А.П. Дубров. – Л.: Лениздат, 1974. – 175 с.

41. Дубровская, С.В. Метеочувствительность и здоровье / С.В. Дубровская. – М.: Риполл-Классик. 2011. – 256 с.

42. Ермолаев, Ю.И. Солнечные и межпланетные источники геомагнитных бурь: аспекты космической погоды / Ю.И. Ермолаев, М.Ю. Ермолаев // Геофизические процессы и биосфера. – 2009. – Т.8, № 1. – С. 5-35.

43. Заболотная, Н.А. Индексы геомагнитной активности: справочное пособие / Н.А. Заболотная. – М.: Изд-во ЛКИ, 2007. – 88 с.

44. Застенкер, Г.Н. Солнечные магнитные облака атакуют Землю / Г.Н. Застенкер, Л.М. Зеленый // Земля и Вселенная. – 1999. – № 5. – С. 46.

45. Иванова, Г.Е. Перспективы развития помощи сосудистым больным в Российской Федерации / Г.Е. Иванова, Л.В. Стаховская // Междисциплинарная помощь больным инсультом. Проблемно-ориентированный подход: сб. материалов науч. - практ. конф. – СПб., 2010. – С. 10–13.

46. Иванова, Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития / Г.Е. Иванова // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 5. – С. 3-8.

47. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2008. – 288 с.

48. Ишков, В.Н. Характеристики солнечной активности затяжной фазы минимума 23 – 24 солнечных циклов / В.Н. Ишков // Циклы активности на Солнце и звёздах: сб. статей / Астрономическое общество. – М.: 2009. – С. 57 – 62.

49. Кадырмаева, Д.Р. Клиническое значение комплекса факторов среды обитания населения промышленного города в распространении острых нарушений мозгового кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Р. Кадырмаева,. – М., 2004. – 25 с.

50. Казаков, Я.Е. Состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я.Е. Казаков. – Екатеринбург, 2000. – 24 с.

51. Казначеев, В.П. О феномене гелио-геофизического импринтирования и его значении в формировании типов адаптивных стратегий человека / В.П. Казначеев, Н.Р. Деряпа, В.И. Хаснулин, А.В. Трофимов // Бюллетень СО АМН СССР. – 1985. – Т. 5, № 5. – С. 3–7.

52. Калинина, Ю.С. Гипертермия у выживших больных при инсульте / Ю.С. Калинина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 707-710.

53. Карпов, Ю.А. Влияние климатических и метеорологических факторов на течение ишемической болезни сердца / Ю.А. Карпов,

О.С. Булкина, В.В. Лопухова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2013. – №2. – С. 41-48.

54. Кендалл, М. Статистические выводы и связи / М. Кендалл, А. Стьюарт; пер. с англ. – М.: Гл. ред. физ.-мат. литературы, 1973. – 899 с.

55. Ким, Дж.-О. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Дж.-О. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 215 с.

56. Клименко, Д.Г. Прогнозирование ранних исходов лечения ишемических и геморрагических инсультов по данным первичного обследования больных в стационаре / Д.Г. Клименко, М.М. Одинак // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 3 (27). – С. 48-51.

57. Ключихина, О.А. Эпидемиология инсульта в Улан-Удэ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Ключихина. – Иркутск, 2004. – 26 с.

58. Кобышева, Н.В. Руководство по специализированному климатическому обслуживанию экономики / Н.В. Кобышева // Главная геофизическая обсерватория им. А.И. Воейкова. – СПб., 2008. – С. 336.

59. Коробков, М.Н. Цереброваскулярные заболевания в Республике Карелия / М.Н. Коробков, Н.И. Велигоцкая, Ж.М. Лавырева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – № 9. – С.119.

60. Кочетов, А.М. Особенности влияния гелиогеомагнитных факторов на организм здорового и больного человека / А.М. Кочетов, Л.Г. Козырь, А.В. Марусенко // Актуальные проблемы кардиологии. – М.: Медицина, 1977. – 97 с.

61. Кравцов, Ю.И. Эпидемиология и факторы риска ишемического инсульта в среднем Приобье (Тюмень) / Ю.И. Кравцов, А.Н. Богданов // Журнал неврологии и психиатрии. – 1991. – № 7. – С. 6-9.

62. Кулешова, В.П. Гелиогеофизические аспекты прогнозирования биотропных эффектов: Препринт № 72(1019) / В.П. Кулешова, Н.П. Сергеенко. – М.: ИЗМИРАН, 1993. – 18 с.

63. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практик. мед., 2011. – 480 с.
64. Латышев, Г.Д. К вопросу медицинской оценки погод (индекс погоды и реакция больных) / Г.Д. Латышев, В.Г. Бокша // Вопросы курортологии. – 1965. – № 4. – С. 345-351.
65. Лебедев, И.А. Эпидемиологическая характеристика мозгового инсульта и влияние метеорологических факторов на его развитие в городе Ханты-Мансийске: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Лебедев. – СПб., 2004. – 25 с.
66. Лебедев, И.А. Анализ факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в Ханты-Мансийском автономном округе по данным популяционного регистра / И.А. Лебедев, Н.Е. Иванова, Л.И. Анищенко [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 73-76.
67. Леонов, В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии. / В.П. Леонов // Электронный журнал Биометрика. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.biometrica.tomsk.ru/logit\\_1.htm/](http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm/) (14.10.2016).
68. Леонов, В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. 1. Описание методов статистического анализа в статьях и диссертациях / В.П. Леонов, П.В. Ижевский // Международный журнал медицинской практики. – 1998. – № 4. – С. 7–12.
69. Леутин, В.П. Адаптационная доминанта и функциональная асимметрия мозга / В.П. Леутин // Вестник Российской АМН.– 1988. – № 10. – С. 10-14.
70. Магомаев М.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика мозгового инсульта в Республике Дагестан (по данным популяционного регистра): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Ф. Магомаев. – М., 2015. – 42 с.
71. Мандель, И.Д. Кластерный анализ / И.Д. Мандель. – М.:

Финансы и статистика, 1988. – 176 с.

72. Мандрыкин, Ю.В. Бароустановка для лечения метеопатических реакций / Ю.В. Мандрыкин // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 8. – С.42-44.

73. Мандрыкин Ю.В. Подходы к объективизации метеочувствительности у больных с заболеваниями органов кровообращения / Ю.В. Мандрыкин, Ю.Н. Замотаев, А.И. Уянаева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1999. – № 3. – С. 16-19.

74. Матвеева, Э.Т. Влияние межпланетной среды на активность геомагнитных пульсаций типа P<sub>el</sub> в диапазоне 0.2-5.0 Гц в магнитосфере Земли / Э.Т. Матвеева, Р.В. Щепетнов // Геофизические исследования. – 2005. – № 4. – С. 61-64.

75. Медик, В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения / В.А. Медик. – М.: Медицина, 2003. – 512 с.

76. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2010 г.: стат. материалы / Росстат. – М., 2011. – 115 с.

77. Мерзляков, С.П. Гелиогеомагнитная зависимость сосудистых заболеваний головного мозга / С.П. Мерзляков // Невропатология практического врача. – Пермь. 1991. – С. 65-67.

78. Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды и условиями проживания населения. Оценка риска и ущерба от климатических изменений, влияющих на повышение уровня заболеваемости и смертности в группах населения повышенного риска: метод. рекомендации. МР 2.1.10.0057–12. – М., 2012.

79. Мизун, Ю.Г. Наше здоровье и магнитные бури / Ю.Г. Мизун, В.И. Хаснулин. – М.: Знание, 1991. – 192 с.

80. Мирджурев, Э.М. Показатели инвалидности вследствие инсульта в Узбекистане / Э.М. Мирджурев, А.Р. Сагатов, Г.Х. Иргашева //



Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – №9. – С.121.

81. Мирошниченко, Л.И. Солнечная активность и земля / Л.И. Мирошниченко. – М.: Наука, 1981. – 144 с.

82. Мисюк, Н.С. Прогнозирование и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения / Н.С. Мисюк. – Минск: Высшая школа, 1987. – 191 с.

83. Моисеев, В.С. АРГУС: артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава. – М.: МИА, 2002. – 448 с.

84. Назарова, М.Г. Общая теория статистики / М.Г. Назарова. – М.: Омега-Л, 2010. – 410 с.

85. Наследов, А. SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов. – СПб.: Питер, 2011. – 400 с.

86. Неговский, В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия / В.А. Неговский. – М.: Медгиз, 1960. – 302 с.

87. Никберг, И.И. Об интерпретации результатов корреляционного анализа связи факторов, имеющих сезонную динамику / И.И. Никберг // Советское здравоохранение. – 1977. – № 4. – С. 40-42.

88. Никберг, И.И. Гелиометеотропные реакции человека / И.И. Никберг, Е.Л. Ревуцкий, Л.И. Сакали. – Киев: Здоровье, 1986. – 142 с.

89. Новикова, К.Ф. Солнечная активность и сердечно-сосудистые заболевания / К.Ф. Новикова, Б.А. Рывкин // Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли. – М.: Наука, 1971. – С. 164.

90. Новоселов, В.П. О влиянии гелиофизических факторов на скоропостижную смерть от ишемической болезни сердца в некоторых регионах страны / В.П. Новоселов // VII Всероссийская конференция по экономической физиологии. – Ашхабад, 1989. – С. 228.

91. Новоселов В.П. Скоропостижная смерть от ишемической болезни сердца в некоторых регионах страны / В.П. Новоселов // Вопросы судебной медицины и судебной практики: сб. тр. – Чита, 1990. – №8. – С. 99–100.

92. Одинак, М.М. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. М.М. Одинака. – СПб.: Спецлит, 2014. – 526 с.

93. Одинак, М.М. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения / М.М. Одинак, И.А. Вознюк [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. – №1. – С.113-114.

94. Одинак, М.М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский. – СПб.: ВМедВ, 2005. – 192 с.

95. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания и демографическая ситуация в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология» / под ред. М.А. Пирадова, А.В. Фонякина. – М., 2008. – С.18-23.

96. Ораевский, В.Н. Опыт исследования влияния гелиогеофизических факторов на организм человека / В.Н. Ораевский, С.А. Гольшев, А.Е. Левитин [и др.] // Тезисы Международного симпозиума «Корреляции биологических и физико-химических процессов с солнечной активностью и другими факторами окружающей среды. – Пущино, 1993. – С. 137.

97. Ораевский, В.Н. Медико-биологические эффекты естественных электромагнитных вариаций / В.Н. Ораевский, Ю.И. Гурфинкель, А.В. Гусева [и др.] // Корреляции биологических и физико-химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами. – Пущино, 1996. – С. 39.

98. Панасюк, М.И. Космофизический практикум / М.И. Панасюк, В.В. Радченко [и др.] – М.: Изд-во УНЦ ДО, 2005. – 181 с.

99. Парамонова, Н.Г. Цереброваскулярные заболевания у жителей Камчатского края / Н.Г. Парамонова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2010. – №6. – С. 45-47.

100. Пизова, Н.В. Метеорологические факторы риска инсульта в

Центральном регионе России / Н.В. Пизова, С.Д. Прозоровская, А.В. Пизов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012ю – Т. 4, № 1. – С. 63-67.

101. Пикин, Д.А. Методы коррекции патологического воздействия геомагнитных возмущений у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Пикин. – М., 1998. – 31с.

102. Платонова, А.Т. Изменения в свертывающей системе крови и солнечная активность / А.Т. Платонова, В.В. Бубис, В.И. Марченко // Адаптация организма при физических воздействиях: Всесоюз. симп. Вильнюс. НИИ эксп. и клин.мед. Лит. ССР. – Вильнюс, 1969. – С. 240-243.

103. Помников, В.Г. Актуальные вопросы лечения и профилактики инсульта / В.Г. Помников, В.А. Сорокоумов // Медицинский совет. – 2010. – №3-4. – С.45-50.

104. Праздничкова, Е.В. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации по данным территориально-популяционного регистра, 2009-2012 годы / Е.В. Праздничкова, О.Ю. Шустова, О.А. Ключихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 6. – С. 63-69.

105. Пяткин, В.П. Влияние гелиогеофизических факторов на сердечно-сосудистую и легочную патологию / В.П. Пяткин, Б.В. Богущкий // Электромагнитные поля в биосфере. – М.: Наука, 1984. – Т. 1. – С. 159-166.

106. Пяткин, В.П. Состояние свертывающей системы крови у больных хронической пневмонией и активность геомагнитного поля / В.П. Пяткин, Ю.А. Ажицкий, О.М. Барсуков [и др.] // Система свертывания крови и фибринолиз. – Саратов, 1975. – С. 297-298.

107. Сакамото Момияма, М. Сезонность смертности человека / М. Сакамото Момияма; пер. с англ. – М.: Медицина, 1980. – 240 с.

108. Сатпаева, Р.А. Влияние климата на течение сердечно-сосудистых заболеваний / Р.А. Сатпаева, Г.И. Утегалиева, Г.К. Богдановская [и др.] – Алма-Ата, 1983. – С. 144.

109. Севостьянова, Е.В. Психофизиологические аспекты геомагнитного экранирования / Е.В. Севостьянова, В.И. Хаснулин, А.В. Трофимов // Гелиогеофизические факторы и здоровье человека: материалы междунар. симпозиума, 15–16 нояб. 2005 г. – Новосибирск, 2005. – С. 107–108.

110. Симоненко, В.Б. Превентивная кардионеврология / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2008. – 224 с.

111. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / В.И. Скворцова. – М.: Литтерра, 2008. – 192 с.

112. Скворцова, В.И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Consilium Medicum. Системные гипертензии. – 2005. – № 1. – С. 4-9.

113. Скворцова, В.И. Госпитальный регистр инсульта. Методические рекомендации по проведению исследования / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян. – М., 2006. – 24 с.

114. Скворцова, В.И. Программа эпидемиологического мониторинга «Регистр инсульта» для апробации в территориях Российской Федерации: метод. рекомендации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.А. Пряникова [и др.] – М: Минздравсоцразвития РФ, 2005. – 28 с.

115. Смирнов, В.Е. Распространенность факторов риска и смертность от мозгового инсульта в разных географических регионах / В.Е. Смирнов, Л.С. Манвелов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2001. – Вып. 2. – С.19-25.

116. Соломатин, А.П. Влияние метеорологических и геофизических факторов на возникновение сердечно-сосудистых катастроф в городе Новосибирске: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Соломатин. – Новосибирск, 1973. – 21 с.

117. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по

результатам территориально-популяционного регистра (2009 – 2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2013. – Вып. 5. – С. 4–10.

118. Стаховская, Л.В. Инсульт: рук-во для врачей / Л.В. Стаховская, С.В. Котов [и др.] – М.: МИА, 2013. – 400 с.

119. Стрекаловская, А.А. Влияние гелиогеофизических факторов на сердечно -сосудистую систему человека в условиях Севера (на примере г. Якутска): автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Стрекаловская. – Якутск, 2006. – 24 с.

120. Судаков, К.В. Информационный принцип в физиологии: анализ с позиций общей теории функциональных систем / К.В. Судаков // Успехи физиологических наук. – 1995. – Т.26, №4. – С. 3–27.

121. Судаков, К.В. Теория функциональных систем / К.В. Судаков. – М.: Медицинский музей, 1996. – 95 с.

122. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики: для врачей / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 278 с.

123. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 138–141.

124. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: некоторые итоги и перспективы / З. А. Суслина // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 10. – С. 5–8.

125. Суслина, З.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины / З.А. Суслина, М.М. Танащян. – М.: МИА, 2009. – 224 с.

126. Суслина, З.А. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина [и др.] – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 324 с.

127. Сюняев, Р.А. Физика космоса: маленькая энциклопедия / Р.А. Сюняев. – М.: Сов. энциклопедия, 1986. – С. 783.

128. Трофимов, А.В. Пренатальное гелиогеофизическое импринтирование и индивидуальные особенности восприятия человеком геокосмических потоков / А.В. Трофимов // Вестник МИКА. – 1996. – № 3. – С. 24–32.

129. Феигин, В.Л. Геомагнитные бури могут спровоцировать развитие инсульта. Доказательства из 6 крупных европейских и австралийских популяционных исследований / В.Л. Феигин, П.Г. Пармар, С. Баркер-Колло [и др.] // Журнал Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом. Stroke: Российское издание. – 2014. – Т. 4, № 36. – С. 12-19.

130. Фейгин, В.Л. Эпидемиология мозгового инсульта в Сибири / В.Л. Фейгин, Ю.П. Никитин, Д.О. Виберс [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2001. – №1. – С. 52-57.

131. Фокин А.А. Сравнительные исходы лечения стенозов внутренней сонной артерии при контрлатеральной окклюзии в отдаленном периоде наблюдения / А.А. Фокин, М.В. Мудрякова, А.В. Сазанов // Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца. Интервенционная кардиология. – М., 2016. – С. 234–236.

132. Фокин В.А. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике, мониторинге и прогнозе ишемического инсульта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Фокин. – СПб., 2008. – 48 с.

133. Фонякин, А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фонякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина. – СПб.: ИНКАРТ, 2005. – 224 с.

134. Хабарова, О.В. Гелиобиология – современное состояние и пути развития / О.В. Хабарова // V конференция молодых ученых «Фундаментальные и прикладные космические исследования», 8-9 апр. 2008 г.: тез. докл. – М., 2008.

135. Хасанова, Н.М. Сезонные изменения частоты развития мозгового инсульта у жителей г. Архангельска / Н.М. Хасанова, В.В. Попов,

Е. Е. Шарашова // Экология человека. – 2011. – № 10. – С. 53-58

136. Хаснулин, В.И. Зависимость частоты вызовов скорой медицинской помощи к пациентам с гипертоническими кризами, инфарктами миокарда, острыми нарушениями мозгового кровообращения от сочетанного действия температуры воздуха, атмосферного давления и геомагнитных возмущений в г. Новосибирске / В.И. Хаснулин, М.И. Воевода, М.В. Артамонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 406–414.

137. Хаснулин, В.И. Здоровье человека на Севере, электромагнитный механизм синхронизации эндогенных и внешних ритмов. НЦКЭМ СО РАМН, г. Новосибирск / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина, Т.В. Волкова // Налоги и экономика. – 2005. – № 3(63).

138. Хаснулин, В.И. Реакции человека на метеогеофизические средовые факторы / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина, Т.В. Волкова // Гелиогеофизические факторы и здоровье человека: материалы междунар. симп. 15–16 нояб. 2005 г. – Новосибирск, 2005. – С. 15–16.

139. Холодов, Ю.А. Мозг в электромагнитных полях / Ю.А. Холодов. – М.: Наука, 1982. – 123 с.

140. Цыганков, К.В. Влияние гелиогеофизических факторов на латерализацию инсультов головного мозга / К.В. Цыганков, П.Е. Григорьев // Асимметрия. – 2009. – Т. 3. – С. 56-79.

141. Цыганков, К.В. Закономерность периодичности распределения острых нарушений мозгового кровообращения по полушариям головного мозга / К.В. Цыганков, П.Е. Григорьев, В.Н. Павленко // Таврический медико-биологический вестник. – Симферополь, 2007. – Т.10, № 4. – С. 209-212.

142. Черешнев, В.А. Динамика вызовов скорой медицинской помощи в 2006-2011 гг. / В.А. Черешнев, А.Г. Гамбурцев, А.В. Сигечев // Пространство и время. – 2013. – Т.2, №12. – С. 35-43.

143. Чибисов, С.М. Влияние магнитных бурь на здоровье человека и

социум: мифы и реальность / С.М. Чибисов, М.В. Рагульская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №5. – С. 134.

144. Чибисов, С.М. Космос и биосфера: Влияние магнитных бурь на хроноструктуру биологических ритмов / С.М. Чибисов // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2006. – №3. – С. 35–45.

145. Чижевский, А.Л. Земное эхо солнечных бурь / А.Л. Чижевский. – М.: Мысль, 1976. – 367 с.

146. Широков, Е.А. Гемодинамические кризы / Е.А. Широков. – М.: Кворум, 2011. – 152 с.

147. Abrignani, M.G. Effects of ambient temperature, humidity, and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris / M.G. Abrignani, S. Corrao, G.B. Biondoet [et al.] // Eur. J. Prevent. Cardiol. – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 342–348.

148. Adams H. New strategies for prevention of ischemic stroke: the LIFE study / H. Adams // Curr. Neurol. Neurosci Rep. – 2003. – Vol. 3, N 1. – P. 46-51.

149. Aftanas, L.I. Dimensional analysis of human EEG during experimental affective experience / L.I. Aftanas, V.I. Koshkarov, Y.N. Mordvintsev [et al.] // Int. J. Psychophysiol. – 1994. – Vol. 18. – P. 67–70.

150. Alberts M.J. Ischemic stroke / M.J. Alberts // Cerebrovascular Diseases. – 2002. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 12-16.

151. Ariesen, M.J. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population / M.J. Ariesen, S.P. Rincel [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2060.

152. Asplund, K. Multinational comparisons of stroke epidemiology: evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA / K. Asplund, K. Bonita, K. Kuulasmaa et al // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 355-360.

153. Awada, A. The Saudi Stroke Data Bank Analysis of the first 1000 cases / A. Awada, S. al-Rajeh // Acta Neurol. Scand. – 1999. – Vol. 100, N4. – P.



265-269.

154. Banerjee, A. Populationbased comparison of risk factors for ischemic stroke versus acute coronary syndromes: identical twins or distant relatives? / A. Banerjee, L.E. Silver, C. Henegham [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 16.

155. Barnett, A.G. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide / A.G. Barnett, A.J. Dobson, P. McElduff [et al.] // *J. Epid. Comm. Health.* – 2005. – Vol. 59. – P. 551–557.

156. Bayentin, L. Spatial variability of climate effects on ischemic heart disease hospitalization rates for the period 1989–2006 in Quebec, Canada / L. Bayentin, S.E. Adlouni, T.B. Quarda [et al.] // *Int. J. Health Geogr.* – 2010. – Vol. 9. – P. 5. DOI: 10.1186/1476-072X-9-5

157. Blaster, T. Time dependent relevance of transcranial colour-coded duplex sonography in acute stroke / T. Blaster, S. Krueger, R. Kross [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 69.

158. Bonometti, R. New revolutionary stroke treatment - EU gives go ahead for largest trial of cooling / R. Bonometti // EUROHYP-1 PRESS RELEASE, March 19, 2012. – URL: <http://www.eurohyp1.eu/press/> (23.11.2016).

159. Bull, G.M. Meteorological correlates with myocardial and cerebral infarction and respiratory disease / G.M. Bull // *Br. J. Prev. Soc. Med.* – 1973. – Vol. 27. – P. 108–113.

160. Cahill, L. His brain, her brain / L. Cahill // *Sci Am.* – 2005. – Vol. 292, N 5. – P.40-47.

161. Chang, C.L. Lower ambient temperature was associated with an increased risk of hospitalization for stroke and acute myocardial infarction in young women / C.L. Chang, M. Shipley, M. Marmot [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2004. – Vol.57. – P. 749–757.

162. Chen, Z.Y. Weather and stroke in a subtropical area: Ilan, Taiwan / Z.Y. Chen, S.F. Chang, C.L. Su // *Stroke.* – 1995. – Vol. 26. – P. 569-572.

163. Corne'lissen, G. Non-photic solar associations of heart rate variability and myocardial infarction / G. Corne'lissen, F. Halberg, T. Breus [et al.] // *J. Atmos. Sol-Terr. Phys.* – 2002. – Vol. 64. – P. 707-720.

164. Currie, D. Major causes of disability, death shift around the globe: chronic diseases now taking the lead / D. Currie // *Nation's Health.* – 2013. – Vol. 43, N 1. – P. 1–22.

165. David, W. Hosmer Jr. Applied logistic regression / David W. Hosmer Jr., Stanley Lemeshow. – 2nd ed. – NY: John Wiley & Sons, Inc. 2000. – 397 p.

166. Davis, G. The Sun determines human longevity: teratogenic effects of chaotic solar radiation / G. Davis, W. Lowell // *Med. Hypotheses.* – 2004. – N 63. – P. 574-581.

167. Dawson, J. New and emerging treatments for stroke / J. Dawson, M. Walters // *British Medical Bulletin.* – 2006. – Vol.77-78, N.1. – P.87-102.

168. De Steenhuijsen Piters, W.A. Seasonal and meteorological determinants of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis / W.A. De Steenhuijsen Piters, A. Algra, Van den Broek [et al.] // *J. Neur.* – 2013. – Vol. 260, N 2. – P. 614–619.

169. Derex, L. Factors influencing early admission in a French Stroke Unit. / L. Derex, P. Adeleine, N. Nighoghossian [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 153–156.

170. Dietrich, W.D. Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats / W.D. Dietrich [et al.] // *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 1993. – Vol. 13, N4. - P.541-549.

171. Dilaveris, P. Climate Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens Territory: the CLIMATE study / P. Dilaveris, A. Synetos, G. Giannopoulos [et al.] // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1747–1751.

172. Dodson, H.W. Problems of differentiation of flares with respect of geophysical effects / H.W. Dodson, E.R. Hedeman // *Plan Space Sci.* – 1964. –

Vol. 12. – P.393-418.

173. Dyken, M.L. Risk factors in stroke. A Statement for physicians by the Subcommittee on Risk Factors and Stroke of the Stroke Council / M.L. Dyken, P.A. Wolf, H.M. Barnett [et al.] // *Stroke*. – 1984. – Vol.15, N 6. – P. 1105-1111.

174. Ebi, K.L. Weather changes associated with hospitalisation of cardiovascular diseases and stroke in California, 1983-1998 / K.L. Ebi, K.A. Exuzides, E. Lau [et al.] // *Int. J. Biometeorol.* – 2004. – Vol. 49, N1. – P.48–58.

175. Edward, C. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA / C. Edward, L. Jeffrey, P. Harold. – Dallas: AHA/ASA, 2013. – 46 p.

176. Eng, H. The relationship between mortality caused by cardiovascular diseases and two climatic factors in densely populated areas in Norway and Ireland / H. Eng, J. B. Mercer // *J. Cardiovasc. Risk*. – 2000. – Vol. 7. – P. 369-375.

177. Fan, C.W. Hospital-based stroke care in Ireland: results from one regional register / C.W. Fan, R. McDonnell, Z. Johnson [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 169, N 1. – P. 30-33.

178. Feigin, V.L. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N 9913. – P. 245-254.

179. Feigin, V.L. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 355–369

180. Feigin, V.L. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2013 / V.L. Feigin, G.A. Roth, M. Naghavi [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol.15, N 9. – P. 913–924.

181. Feinleib, M. Solar activity and mortality in the United States. 1975 / M. Feinleib, E. Rogot, P.A. Sturrock // *Int. J. Epidemiol.* – 1975. – Vol.4, N 3. – P. 227–229.

182. Global Programme on Evidence for Health Policy / WHO, World health Report, 2002. – Geneva, 2002.

183. Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. e6-e245.

184. Goerre, S. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes / S. Goerre, C. Egli, S. Gerber et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 118, N 1. – P. 36–40.

185. Hacke, W. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke / W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki [et al.] // *NEJM.* – 2008. – Vol.359, N.13. – P.1317-1329.

186. Hajat, C. Effect of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients / C. Hajat, S. Hajat, P. Sharma // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 410-414.

187. Hajat, S. Heat-related and cold-related deaths in England and Wales: who is at risk? / S. Hajat, R.S. Kovats, K. Lachowycz // *Occup. Environ Med.* – 2007. – Vol.64, N 2. – P. 93-100.

188. Halberg, F. Incidence of sudden cardiac death, myo-cardial infarction and far-and near-transyears / F. Halberg // *Bio-medicine & Pharmacotherapy.* – 2005. – N59. – P. S238-S260.

189. Houck, P.D. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke / P.D. Houck, J.E. Lethen, M.W. Riggs [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, N 1. – P. 45-51.

190. Howard, V.J. "Nonmodifiable" risk factors for stroke: age, race, sex, and geography / V.J. Howard, G. Howard // *The prevention of stroke / ed. by*

Philip B. Gorelick and Milton Alter. – The Parthenon Publishing Group, 2002. – Ch. 2. – P. 11-20.

191. Jackett, D.A. Correlation of Human Longevity Oscillations with Sunspot Cycles / D.A. Jackett, B. Rosenberg // *Radiat. Res.* – 1933. – Vol. 133. – P. 312-320.

192. Johnston, S.C. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling / S.C. Johnston, S. Mendis, C.D. Mathers // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, N 4. – P. 345-354.

193. Kario, K. Caution for winter morning surge in blood pressure: a possible link with cardiovascular risk in the elderly / K. Kario // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47, N2. – P. 139-140.

194. Keatinge, W.R. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group / W.R. Keatinge // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1341-1346.

195. Keatinge, W.R. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study / W.R. Keatinge, G.C. Donaldson, E. Cordioli [et al.] // *British Medical Journal.* – 2000. – Vol. 321. – P. 670.

196. Keil, U. WHO MONICA: Project: Risk factors / U. Keil, K. Kuulmaa // *Int. J. Epidemiol.* – 1989. – Vol.18, N1. – P. 46-55.

197. Khan, F.A. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: The STROMA Study / F.A. Khan, G. Engstrom, I. Jerntorn [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2005. – Vol. 24. – P. 26-31.

198. Kindlimann, C. Wirkungen der Sonnenflecken / C. Kindlimann. – Burgdorf, 1925.

199. Knox, E.G. Heart attacks and geomagnetic activity / E.G. Knox, E. Armstrong, R. Lancashire [et al.] // *Nature.* – 1979. – Vol. 281. – P. 564–565

200. Kollmar, R. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage / R. Kollmar, D. Staykov, A. Dorfler [et al.] // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1684-1689.

201. Krishnamurthi, R.V. Global and regional burden of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / R.V. Krishnamurthi, V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2013. – Vol.1, N 5. – P. 259-281.
202. Kwon, S.U. Ischemia stroke in Korean young adults / S.U. Kwon, J.S. Kim, J.H. Iee [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2000. – Vol. 101, N 1. – P. 19-24.
203. Lanska, D.J. Seasonal variation in stroke mortality rates / D.J. Lanska, R.G. Hoffmann // *Neurology*. – 1999. – Vol. 52. – P. 984–990.
204. Lilensten, J. Space Weather : Research Towards Applications in Europe / J. Lilensten // *Astrophysics and space science library*. – Dordrecht, The Netherlands: Springer, 2007. – Vol. 344.
205. Lipa, B.J. Search for correlation between geomagnetic disturbances and mortality / B.J. Lipa, P.A. Sturrock, E. Rogot // *Nature*. – 1976. – Vol. 259. – P. 302–304.
206. Lowell, W.E. The light of life: evidence that the sun modulates human lifespan / W.E. Lowell, G.E. Davis // *Med. Hypotheses*. – 2008. – N 70. – P. 501-507.
207. Mackenbach, J.P. Seasonal variation // *J. Epidemiol. Community Health*. – 1992. – Vol. 46. – P. 261-265.
208. MacMahon, S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease / S. MacMahon, R. Peto, J. Cutler [et al.] // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 765-774.
209. Malmgren, R. Geographical and secular trends in stroke incidence / R. Malmgren, C. Warlow, J. Bamford et al // *Lancet*. – 1987. – Vol. 2. – P. 1196–1200.
210. Mancia, G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension / G. Mancia // *Clin Ther*. – 2004. – Vol. 26, N 5. – P. 631-648.
211. Marcleod, M.R. Hypothermia for Stroke: call to action 2010 /

M.R. Marcleod, J. Petersson, W. Hacke [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2010. – Vol. 5, Is.6. – P. 489-492.

212. Melnikov, V.N. Heliogeophysical factors at time of death determine lifespan for people who die of cardio-vascular diseases / V.N. Melnikov // *Advances in Space Research.* – 2010. – N 46. – P. 787-796.

213. Mendoza, B. Solar activity and human health at middle and low geomagnetic latitudes in Central America / B. Mendoza, S. Sánchez de la Peña // *Adv. Space Res.* – 2010. – N46. – P. 449-459.

214. Messner, T. No covariation between the geomagnetic activity and the incidence of acute myocardial infarction in the polar area of northern Sweden / T. Messner, I. Haggstrom, I. Sandahl [et al.] // *Int. J. Biometerol.* – 2002. – Vol. 46, N 2. – P. 90-94.

215. Messner, T. A temperature rise is associated with an increase in the number of acute myocardial infarctions in the subarctic area / T. Messner, V. Lundberg, B. Wikstrom // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2002. – Vol. 61, N 3. – P. 201-207.

216. Miah, A.H. Seasonal variation in types of stroke and its common risk factors / A.H. Miah, S.R. Sutradhar, S. Ahmed [et al.] // *Mymensingh Med. J.* – 2012. – Vol. 21, N 1. – P. 13-20.

217. Modesti, P.A. Weather related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management / P.A. Modesti, M. Morabito, I. Bertolozzi [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – C. 345-351.

218. Molina, C.A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion / C.A. Molina, J. Alvarez-Sabin, J. Montaner [et al.] // *Stroke.* – 2002. – N 33. – P.1551-1556.

219. Morabito, M. Air temperature-related human health outcomes: current impact and estimations of future risks in Central Italy / M. Morabito, A. Crisci, M. Moriondo [et al.] // *Sci Total. Environ.* – 2012. – Vol. 15, N 441. –

P. 28-40.

220. Morabito, M. Relationships between weather and myocardial infarction: a biometeorological approach / M. Morabito, P.A. Modesti, L. Cecchi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 105, N 3. – P. 288-293.

221. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 133, N 4. – P. e29-322

222. Mukherjee, D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76, N 6, Suppl. – P. 85-90.

223. Nayha, S. Environmental temperature and mortality / S. Nayha // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2005. – Vol. 64, N 5. – P. 451-458.

224. Otsuka, K. Geomagnetic disturbance associated with decrease in heart rate variability in a subarctic area / K. Otsuka, G. Cornelissen, A. Weydahl [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 55, Suppl. 1. – P. 51-56.

225. Panagiotakos, D.B. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes / D.B. Panagiotakos, C. Chrysohoou, C. Pitsavos [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 229-233.

226. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.

227. Rosenorn, J. Seasonal variation of aneurismal subarachnoid hemorrhage / J. Rosenorn, F. Ronde, V. Eskesen [et al.] // *J. Acta Neurochir.* – 1988. – Vol.93, N 1-2. – P. 24-27.

228. Salazar, A. Effects of cold weather on the risk off ischemic stroke in a mild climate country / A. Salazar, A.I. Marques, M. Correia [et al.] // XVIII IEA World Congress of Epidemiology in 2008: [Electronic resource]. – URL: <http://www.epi2008.com.br> (17.05.2016).

229. Sandercock, PAG Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxford Community Stroke Project / PAG Sandercock, C.P. Warlow, L.N. Jones,



I.R. Starkey // *BMJ*. – 1989. – Vol. 298. – P. 75-80.

230. Sarti, C. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994 / C. Sarti, D. Rastenyte, Z. Cepaitis [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1588-1601.

231. Schwartz, B.G. Relation of total and cardiovascular death rates to climate system, temperature, barometric pressure and respiratory infection / B.G. Schwartz, C. Qualls, R.A. Kloner, W.K. Laskey // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116, N 8. – P. 1290-1297.

232. Stoupel, E. Cardiac Arrhythmia and Geomagnetic Activity / E. Stoupel // *Ind. Pacing Electrophysiol. J.* – 2006. – Vol. 6, N 1. – P. 49-53.

233. Stoupel, E. Relationship between death from stroke and ischemic heart disease-environmental implications / E. Stoupel, J. Petrauskiene, E. Abramson [et al.] // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 5, N 10. – P. 135-145.

234. Stoupel, E. Clinical cosmobiology – sudden cardiac death and daily / monthly geomagnetic, cosmic ray and solar activity – the Baku study (2003–2005) / E. Stoupel, E.S. Babayev, F.R. Mustafa [et al.] // *Sun and Geosphere*. – 2006. – Vol. 1, N 2. – P. 13-16.

235. Stoupel, E. Paroxysmal atrial fibrillation and stroke (cerebrovascular accidents) in males and females above and below age 65 on days of different geomagnetic activity levels / E. Stoupel, J.N. Martfel, Z. Rotenberg // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 5, N 3-4. – P. 315-329.

236. Stoupel, E. Distribution of monthly deaths, solar (SA) and geomagnetic (GMA) activity: their interrelationship in the last decade of the second millennium: the Lithuanian study 1990–1999 / E. Stoupel, J. Petrauskiene, E. Abramson [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2002. – N 56, Suppl. 2. – P. 301–308.

237. Streffer, C. Cancer therapy by hyperthermia and radiation / C. Streffer. – Baltimore; Munich, 1978. – 352 p.

238. Szczeklik, E. Solar activity and myocardial infarction / E. Szczeklik,

J. Margentaler, S. Kotlarek-Haus [et al.] // *Cor. Vasa.* – 1983. – Vol. 25, N 1. – P. 49-55.

239. Tan, N.C. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young asian adults / N.C. Tan, N. Venketasubramanian, S.M. Saw, H.T. Tjia // *Stroke.* – 2002. – Vol.33, N 8. – P. 1956-1962.

240. Tanizaki, Y. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infraction in a general population: the hisayama study / Y. Tanizaki, Y. Kiyohara, I. Kato [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, N 11. – P. 2616-2622.

241. Thompson, D.R. Meteorological factors and the time of onset of chest pain in acute myocardial infarction / D.R. Thompson, J.E. Pohl, Y.S. Tse [et al.] // *Int. J. Biometeorology.* – 1996. – Vol. 39. – P. 116-120.

242. Trimble, B. Stroke in Yup'ik Es-kimos. Presentes at the Amerikan Academy of Neurology, Scientific Session on Neuroepidemiology of Stroke / B. Trimble, K. Wainwright, A.P. Lanier. - Toronto, Canada, 1999. – N 52. - P. 313.

243. Truelsen, T. Standard method for developing stroke registers in lowincome and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke) / T. Truelsen, P.U. Heuschmann, R. Bonita [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6, N 2. – P. 134-139.

244. Turin, T.C. Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors: Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001 / T.C. Turin, Y. Kita, Y. Murakami [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, N 3. – P. 745-752.

245. Wardlaw, G. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke / G. Wardlaw, M.S. Dennis, R.L. Lindley [et al.] // *J. Neurol.* – 1996. – Vol. 243. – P. 274-279.

246. Wolf, P.A. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P.A. Wolf, R.B. D'Agostino, A.J. Balander [et al.] // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 312-318.

247. Woodhouse, P.R. Seasonal variation of serum lipids in an elderly population / P.R. Woodhouse, K.T. Khaw, M. Plummer // *Age Ageing*. - 1993. - Vol. 22. - P. 273-278.

248. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet - 2015. - N 317. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/> (12.10.2016).

249. World Stroke Organization (WSO). Annual Report. – Geneva, 2015. – URL: [www.world-stroke.org](http://www.world-stroke.org) (14.10.2016).

250. World Stroke Organization (WSO). Burden of Disease Statistics. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <http://www.who.int/healthinfo/bod/en/index.html> (14.10.2016).

251. Yang, T.C. Cold surge: a sudden and spatially varying threat to health? / T.C. Yang, P.C. Wu, V.Y. Chen et al. // *Sci Total Environ*. - 2009. – Vol. 407. – P. 3421–3424.

252. Zenker, W. Brain cooling in humans - anatomical considerations / W. Zenker, S. Kubik // *Anatomy and Embryology*. – 1996. -Vol.193. – P. 1-13.

253. Zorrilla-Vaca, A. Revealing the association between cerebrovascular accidents and ambient temperature: a meta-analysis / A. Zorrilla-Vaca, R.J. Healy, M.M. Silva-Medina // *Int. J. Biometeorol*. – 2016.Oct 28. DOI:10.1007/s00484-016-1260-6 [Epub ahead of print].



