

Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний

☞ Е.В. Костенко^{1, 2}, Т.М. Маневич¹, Н.А. Разумов¹

¹ Научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы

² Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения Педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В статье подробно описана патогенетическая роль десинхронозов в развитии цереброваскулярных заболеваний. Представлены данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные изучению десинхронозов. Освещается роль мелатонина в регуляции циркадианных ритмов. Сделан вывод о большой научной и практической значимости дальнейшего изучения распространенности и структуры десинхронозов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и необходимости выявления наиболее значимых факторов развития десинхронозов у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Отмечена важность создания и внедрения в повседневную практическую деятельность диагностических и лечебных алгоритмов хронодиагностики и хронотерапии цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: десинхроноз, цереброваскулярные заболевания, хронобиология, биоритмы, мелатонин, циркадианные ритмы, хронодиагностика, хронотерапия.

Изучение цереброваскулярных заболеваний — одно из приоритетных направлений в современной неврологии. **Цереброваскулярные болезни (ЦВБ)** лидируют среди ведущих причин смертности и инвалидности как в России, так и за рубежом [2, 13]. Это обуславливает актуальность возникающих медицинских и социальных вопросов в связи со значительной распространенностью в популяции данной патологии и растущей инвалидизацией больных ЦВБ. Высока вероятность возрастания со временем социально-экономической и медицинской значимости этой проблемы в связи с увеличением средней продолжительности жизни и, следовательно, увеличени-

ем числа лиц пожилого и старческого возраста в популяции экономически развитых стран. Также, по данным ряда авторов, наблюдается отчетливая тенденция к “омоложению” цереброваскулярной патологии [2, 13, 87, 102].

Ведущее место по распространенности в структуре цереброваскулярной патологии занимает хроническая ишемия головного мозга. По данным разных источников, заболеваемость составляет примерно 700 человек на 10 тыс. населения. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра под термином “хроническая ишемия мозга” подразумевается прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к постепенному нарушению его функций. Заболевание возникает при несоответствии между потребнос-

Контактная информация: Костенко Елена Владимировна, ekostenro58@mail.ru

тями мозга и доставкой необходимых для жизнедеятельности веществ.

Патогенетическая роль биоритмов

Изучение причин и механизмов развития цереброваскулярной патологии позволит разработать эффективные меры профилактики и лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. В настоящее время во многом изучено влияние дислипидемий, **артериальной гипертензии** (АГ), фибрилляции предсердий, гиперкоагуляции крови на развитие цереброваскулярных расстройств [13, 14]. Тем не менее многое в этиологии и патогенезе хронической ишемии головного мозга остается неясным. Большой научный и практический интерес представляет изучение механизмов хронобиологических нарушений (десинхронозов) у больных ЦВБ, а также способов их коррекции, что может способствовать разработке мероприятий, направленных на предотвращение развития инсультов и сосудистой деменции.

Согласно наиболее универсальному определению, принятому Международным обществом по изучению биологических ритмов, **хронобиология** — наука, объективно исследующая на количественной основе механизмы биологической временной структуры, включая ритмические проявления жизни. Поскольку время наряду с пространством — одна из главных форм бытия, то изучение времени в биологических системах является методологией многих наук о жизни. Более 30% мировой литературы по хронобиологии посвящено хронобиологии здорового и больного человека. Поэтому в медико-биологической науке возникло новое направление — хрономедицина, использующая хронобиологические данные для совершенствования профилактики, диагностики заболеваний и повышения эффективности лечения людей. К разделам хрономедицины относятся хронопатология, хронофармакология, хронотерапия,

хронодиагностика и хронопрофилактика [32, 33, 43].

Адаптация организма человека к меняющимся условиям окружающей среды (смена времени суток, времен года, солнечная активность и т.п.) осуществляется при помощи биологических ритмов, или “внутренних часов”. Сформировавшись в ходе эволюции, циркадианные ритмы организмов синхронизированы с продолжительностью фотопериодов. Являясь одним из фундаментальных свойств живой материи, биоритмы проявляются в функционировании всех систем организма (нервной, эндокринной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и др.).

Биоритмы подразделяют на циркадианные (суточные), цирканнуальные (годовые), ультрадианные (длящиеся более суток), инфрадианные (длящиеся менее суток) и др. [23, 29]. Центром регуляции биоритмов считается гипоталамус. Генератор циркадианных ритмов локализован в **супрахиазматических ядрах** (СХЯ) переднего гипоталамуса. Супрахиазматические ядра получают информацию об освещенности через ретиногипоталамический тракт [53, 58]. Циркадианный водитель ритма реагирует на различные параметры освещенности — длину волн, продолжительность и время воздействия [59, 61]. Главным внешним синхронизатором циркадианной ритмичности является цикл свет—темнота, но даже при отсутствии внешних световых (солнечных) воздействий (бункер, подводная лодка, пещера и т.п.) циркадианные ритмы сохраняются, меняясь по длительности, за счет внутренней периодичности [7–9]. В среднем продолжительность циркадианного цикла составляет 24,2 ч [11, 21, 46]. Циркадианные ритмы обладают высокой чувствительностью к различным видам внешних воздействий (стресс, переезд в другую климатическую зону, смена часовых поясов и т.д.), а их нарушения могут служить первыми симптомами начинающихся отклонений в жизнедеятельности организма [12, 17, 47].

Регуляция биоритмов

Основной регулятор биологических ритмов — гормон эпифиза мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н), действующий на циркадианные часы через специфические MT_1 - и MT_2 -мелатониновые рецепторы, расположенные в СХЯ [18, 35, 65]. У здоровых людей секреция мелатонина подчиняется циркадианному ритму. Характерной чертой является ритмичность секреции мелатонина с длительным повышением его концентрации в течение ночи. Мелатонин участвует в синхронизации внутреннего биоритма циркадианных часов к циклу день—ночь, передавая сигнальную информацию об указанном цикле эндогенному циркадианному водителю ритма. Более того, мелатонин благодаря гипотермическим свойствам оказывает прямое влияние на циркадианный ритм температуры тела [86]. Также доказана роль мелатонина в регуляции суточных колебаний **артериального давления** (АД); он обладает противовоспалительной и антиоксидантной, а также, возможно, эпигенетической активностью [74, 78].

Мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, но и в сетчатке глаза и кишечнике. Инактивация мелатонина происходит в печени с помощью оксидаз, связанных с белком P450 [65]. Данные о сезонных вариациях уровня мелатонина в организме человека противоречивы. Интересен тот факт, что циркадианная амплитуда концентрации мелатонина в крови и слюне, составляющая 200–300% мезора в зрелом возрасте, заметно снижается после 50 лет и становится едва различимой после 80 лет [71]. Важно также отметить, что с возрастом количество рецепторов к мелатонину (Mel_{1a} , Mel_{1b} , Mel_{1c}) в органах и тканях (эндотелий, сердце, головной мозг, почки, сетчатка и др.) снижается, что имеет значение в процессах старения организма [50, 93]. У 10-летних детей количество фоторецепторов в сетчатке в 10 раз выше, чем у 95-летних стариков.

Офтальмологи отмечают, что замена хрусталика при катаракте способствует увеличению количества фоторецепторов сетчатки и в результате может снижаться частота депрессии, бессонницы и системных заболеваний в пожилом возрасте [89].

Имеются сведения о генетической детерминированности биоритмов [61, 66, 99]. Результаты генетических исследований на мышцах свидетельствуют о том, что мутация гена *Per2*, отвечающего за регуляцию циркадианного ритма АД и сердечного ритма, приводит к статистически значимому снижению АД и **частоты сердечных сокращений** (ЧСС), а также к укорочению циркадианного суточного цикла [101]. Эти данные могут указывать также на взаимосвязь циркадианной системы и сердечно-сосудистой деятельности.

На развитие циркадианной синхронизирующей системы может влиять также материнская составляющая, что может приводить к расстройствам ритмичности во взрослом возрасте и формированию предрасположенности к депрессивному расстройству [1, 3, 4, 36, 70]. Получены доказательства того, что СХЯ подвержены влияниям материнской среды, таким как недостаточное питание, стресс и прием лекарственных препаратов, причем каждый из этих факторов может вызывать изменения нейронального развития и выработки мелатонина во взрослом возрасте [42, 59].

Биоритмы центральной нервной системы представлены суточными колебаниями тонуса вегетативной нервной системы, которые тесно связаны с циклом свет—темнота и, соответственно, сон—бодрствование. Тонус симпатической части вегетативной нервной системы преобладает в период дневной активности, парасимпатической — во время ночного сна. Как правило, симпатическая активность снижается во время сна. Содержание адреналина во время сна уменьшается, а к утреннему пробуждению увеличивается. Уровень медиатора симпатической нервной системы норадреналина

снижается до минимума к середине сна и постепенно повышается до тех пор, пока организм не получит “позиционный стимул” (принятие вертикального положения), что и запускает активирующие процессы. Увеличение чувствительности рецепторов к норадреналину выявлено в период с 06:30 до 08:30 [33]. Во время сна без быстрых движений глаз происходит урежение ЧСС, дыхания, снижение АД, что способствует отдыху и восстановлению сердечно-сосудистой системы во сне [56, 98]. Эндотелиальная функция и фибринолитическая активность плазмы также претерпевают ритмические колебания в течение суток, причем снижение фибринолитической активности и выработки тканевого активатора плазминогена происходит рано утром [5, 93, 97]. Также отмечено снижение температуры тела, замедление кровотока и повышение вязкости крови около 07:00 [93, 97]. Вышеописанные изменения могут служить факторами риска развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы.

Нарушения биоритмов. Десинхронозы

Уже более 30 лет исследователи обнаруживают циклические закономерности в возникновении рассогласования в деятельности организма и дезадаптации к ритмам окружающей среды, которые называют десинхронозами. Наиболее принятым определением десинхроноза является следующее: **десинхроноз** — это патологическое состояние организма, возникающее при действии экстремального фактора и характеризующееся десинхронизацией (нарушением) биоритмов. Различают эндогенные десинхронозы (поражение гипоталамуса, инсульты, менингит) и экзогенные десинхронозы, которые по этиологии подразделяют на следующие группы [12]:

- 1) фотодесинхронозы (воздействие постоянного освещения);
- 2) бародесинхронозы (резкое изменение атмосферного давления);

3) термодесинхронозы (изменение температуры);

4) десинхронозы перемещения (переезды, перелеты, вахтовая работа);

5) гелиодесинхронозы (изменение активности солнца);

6) социальные десинхронозы.

Стадии десинхроноза:

I — стадия временного рассогласования;

II — стадия регуляторных нарушений;

III — стадия энергетических или биохимических нарушений;

IV — стадия структурных нарушений источника колебаний и периода биоритмов.

Синдромы десинхроноза:

1) астеноневротический — нарушение ритмов коры (головная боль, слабость, утомляемость);

2) нервно-дистрофический — нарушение ритмов подкорковых структур и гипоталамуса;

3) вегетативные нарушения — нарушения ритмов вегетативной нервной системы;

4) эндокринные нарушения.

Внешний десинхроноз наблюдается при рассогласовании временной структуры организма под влиянием внешних датчиков времени — стимулов, запускающих биологические ритмы (свет, прием пищи, звуки, физическая нагрузка, температура). **Внутренний десинхроноз** — рассогласование биоритмов внутри организма, водителем которых является СХЯ, — служит индикатором развития многих патологических процессов [15]. Наиболее частым нарушением циркадианного ритма является синдром циркадианного амплитудного расстройства [39–41]. Для циркадианного амплитудного расстройства характерно уменьшение выработки гормонов, определяющих чередование сна и бодрствования, что обуславливает повышенную утомляемость в дневные часы, снижение качества сна. Замедленный циркадианнный ритм (аналог хронотипа “сова”) встречается в 20% случаев. Медлительность индивидуальных биологических часов приводит к трудности пробуждения,

сложности начала активной деятельности утром, повышенной утомляемости в утренние часы при достаточной работоспособности в вечернее время суток. Ускоренный циркадианный ритм – хронотип “жаворонок” – встречается у 17% пациентов и проявляется бессонницей в виде раннего пробуждения, последующим ощущением нехватки энергии во второй половине дня. Особенности гормонального фона при ускоренном циркадианном ритме приводят к преждевременной утрате энергичности до завершения дневного или 24-часового периода, укорачивают период сна.

Наиболее сложное нарушение – бимодальный циркадианный ритм – отмечено в 11,5% случаев. Это нарушение циркадианного ритма характеризуется “разорванным” графиком сон–бодрствование. Если нормальный циркадианный ритм совершает один цикл сон–бодрствование в течение 24 ч, то бимодальный ритм “разрывает” этот цикл, создавая более одного периода сна. Указанные периоды могут быть не настолько отчетливо выражены, чтобы позволить заснуть. Такой ритм определяет нехватку энергии, усталость и упадок сил в течение суток, нарушение ночного сна. В 12% случаев регистрируется вариант нормы. Лица с нормальным циркадианным ритмом хорошо спят ночью и обычно просыпаются утром без будильника. Они также достаточно энергичны в течение дня, хотя могут испытывать небольшое физиологичное снижение энергии в раннее послеполуночное время [37, 38].

Существует также классификация десинхронозов по причинному фактору и механизму развития:

1) трансмеридианный (изоляционный) десинхроноз (центрального генеза). Основная причина его формирования состоит в нарушении рецепции и трансмиссии синхронизирующего сигнала центральными осцилляторами – СХЯ и эпифизом. Этот десинхроноз, как правило, носит транзиторный характер, так как отсутствуют

структурные нарушения центрального осциллятора;

2) возрастной десинхроноз (комплексного генеза). Причины его развития имеют как центральное происхождение – нарушение межнейронных взаимодействий внутри СХЯ и снижение продукции мелатонина эпифизом, так и периферическое – нарушение рецепции тканями и органами сигнальной информации от центральных осцилляторов;

3) индуцированный (химическими, физическими либо инфекционными факторами) десинхроноз (преимущественно периферического, но может быть и комплексного генеза). Воздействие физико-химических факторов, провоцирующих развитие десинхроноза, направлено, главным образом, на эфферентное звено циркадианной системы;

4) патологический десинхроноз (преимущественно периферического генеза). Причина лежит в структурно-функциональных нарушениях на тканевом и органном уровнях. Патологический десинхроноз может быть спровоцирован как хронической патологией, так и острыми заболеваниями, в том числе инфекционной природы. Патологические десинхронозы представляют патогенетическую основу доклинических нарушений здоровья и интеграцию сложных патогенетических и саногенетических изменений в биосистеме, имеющих причинно-следственные связи между собой и внешней средой [23].

Десинхронозы и болезни

Десинхронозы могут быть одними из ключевых звеньев патогенеза многих заболеваний – рака, бесплодия, психических расстройств и др. [32, 92, 102]. Являясь дезадаптивными по сути, десинхронозы требуют своевременного выявления и лечения. Диагностика и профилактика десинхронозов могут предотвратить многие серьезные заболевания. Установлено, что

физиологические колебания биологических ритмов имеют сезонную периодичность. Архитектоника биоритмов является уникальной характеристикой индивида [23, 32]. Десинхроноз биологических ритмов влечет за собой нарушение физиологических процессов и свойств индивидуальности [6, 10, 23, 32, 84, 85]. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные не вызывают сомнения в существовании эндогенных механизмов формирования сезонных ритмов.

В отечественных и зарубежных источниках довольно редко упоминается еще один важный фактор северных регионов, оказывающий влияние на все аспекты здоровья человека, — измененный фотопериодизм, т.е. “полярные” и “белые” ночи. Этот фактор влияет на возникновение и течение соматических заболеваний, способствует различным нарушениям репродуктивной функции, онкопатологии, психопатологическим нарушениям [15]. У некоторых лиц, проживающих на Крайнем Севере, происходит изменение выработки мелатонина в условиях измененного фотопериодизма, что приводит к нарушению временной структуры ритмов АД и возникновению межсистемного десинхроноза и АГ [7]. С биоритмологических позиций сезонные обострения хронически протекающих заболеваний внутренних органов представляют собой клиническую реализацию дезадаптации организма в условиях изменения окружающей среды, требующего повышенной активности адаптивной системы организма [32, 90, 93]. Классическим маркером нарушений циркадианных ритмов является изменение секреции мелатонина эпифизом. Экзогенный мелатонин применяется для коррекции некоторых из них [19, 26, 45, 49]. Повышение ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина в зимний период у здоровых людей и отсутствие ее снижения летом являются адаптивной реакцией, направленной на синхронизацию ритмической структуры. Значительные изменения хроно-

структуры показателей гемодинамики у больных АГ зимой происходят на фоне низкого уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина. Повышение АД в утренние и вечерние часы у больных АГ в периоды измененного фотопериодизма является результатом интерференции акрофаз ультрадианных ритмов. Анализ адаптивных реакций гемодинамики на основании индивидуальных хронограмм у здоровых лиц может использоваться для донозологической диагностики АГ в зависимости от выраженности адаптивных реакций в различные сезоны года. Отсутствие ночного повышения уровня мелатонина у больных АГ позволяет рекомендовать зимой использование хронофармакорректоров в комплексной терапии АГ. Полученная формула оценки степени десинхроноза, учитывающая ритмометрические параметры, позволяет диагностировать напряжение адаптивных систем и десинхронозов показателей гемодинамики у здоровых людей и больных АГ [5].

К развитию десинхронозов может приводить уменьшение освещенности. При изучении влияния экспериментального десинхроноза на иммунотоксичность бенз(а)пирена у мышей, проведенном в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирской государственной медицинской академии (ныне Новосибирский государственный медицинский университет), были выявлены изменения параметров иммунной системы у подопытных животных, что может свидетельствовать о развитии внутреннего десинхроноза и изменении структурно-функциональных параметров центральных и периферических органов иммунной системы при нарушении светового режима [47].

Имеются данные о влиянии нарушения кальциево-магниевого баланса на развитие десинхронозов [16, 22]. В экспериментах на крысах при гипо- и гиперпаратиреозе наблюдалось изменение уровня катехолами-

нов в миокарде предсердий и желудочков сердца, нарушение организации их циркадианных ритмов при обычном световом режиме и адаптивной перестройки после смещения режима освещения [100]. Установлено, что нарушение функции паращитовидных желез сопровождается существенным изменением синхронизации циркадианных ритмов, содержания катехоламинов в различных отделах миокарда, показателей вариационной пульсометрии, поведенческих реакций как при обычном световом режиме, так и после его смещения [16]. Нарушения циркадианных ритмов и повышенная дневная сонливость характерны для гипотиреоза, при котором также нарушается выработка мелатонина [89]. В итальянском двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучали эффективность комбинированного лечения первичной инсомнии, 43 пожилых пациента на протяжении 8 нед получали 5 мг мелатонина, 225 мг магния и 11,25 мг цинка за 1 ч до сна. Оказалось, что комбинированное лечение более эффективно по сравнению с плацебо [82]. При вегетативной дистонии у детей с использованием активной клиноортостатической пробы была обнаружена симпатико-тоническая гиперреактивность в сочетании с гипомагнемией с пиком выраженности в утренние и дневные часы, а также суточная дезорганизация структуры сердечного ритма, что может являться причиной срыва в работе адаптационных механизмов. Учитывая роль магния в формировании вегетативных нарушений, полноценно корригируя гипомагнессию, можно повысить адаптационные возможности организма и предотвратить формирование хронических заболеваний [19].

У лиц, работа которых связана с нарушением циркадианных ритмов, чаще наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и **сахарный диабет** (СД) [30, 39, 83]. При СД 1-го типа возникает десинхроноз, который, с одной стороны, вызван на-

рушениями секреции эндогенного инсулина и работы нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий, с другой стороны, обусловлен индуцированием искусственного ритма при проведении инсулинотерапии. Десинхроноз при СД, развитие которого, вероятно, связано с грубыми нарушениями функционирования эндогенного осциллятора под влиянием экзогенных и эндогенных причин, приводит к формированию десинхроноза внутри сердечно-сосудистой системы [65, 76]. При СД 2-го типа также обнаруживают нарушение циркадианной секреции мелатонина. Кроме того, выявлена мутация гена *MTNR1B*, кодирующего рецепторы к мелатонину, и повышение уровня глюкозы в плазме при голодании [76]. У женщин с пониженной секрецией мелатонина обнаруживают повышенный риск развития СД 2-го типа [63, 68]. В исследованиях на крысах, страдающих метаболическим синдромом, применение мелатонина в вечерние часы способствовало уменьшению массы тела, а также снижению уровней лептина и инсулина в плазме крови [100].

Десинхронозы вносят значительный вклад в развитие болезней сердца. Было проведено исследование циркадианного ритма и депрессии у кардиологических больных [38]. На основании данных шкалы HADS были выделены две группы – основная и контрольная – в зависимости от наличия или отсутствия депрессивного нарушения. Кроме того, было выделено пять подгрупп по типу циркадианного ритма: 1-я подгруппа – нормальный циркадианный ритм, 2-я – ускоренный циркадианный ритм, 3-я – бимодальное нарушение циркадианного ритма, 4-я – циркадианное амплитудное расстройство, 5-я – замедленный циркадианный ритм.

Группы достоверно различались по структуре нарушений циркадианного ритма ($p = 0,009$). Так, в группе пациентов с депрессивными расстройствами доля пациентов с вариантом нормы была досто-

верно ниже ($p = 0,002$). При корреляционном анализе были выявлены следующие связи между тяжестью депрессии, тревоги и выраженностью циркадианного амплитудного расстройства: $r = 0,36$ ($p = 0,0008$) и $r = 0,34$ ($p = 0,002$) соответственно. Наиболее высокие значения тревоги и депрессии определялись в подгруппе бимодального циркадианного нарушения, а наименьшие – в подгруппе с нормальным циркадианным ритмом. Учитывая, что подобное соотношение тяжести депрессии и тревоги в зависимости от типа циркадианного ритма выявлено также в группе без депрессивных расстройств, был сделан вывод, что нарушения ритма биологических часов вносят самостоятельный вклад в изменение самочувствия человека и являются первичными по отношению к расстройствам эмоционального фона. В качестве метода лечения нарушений циркадианного ритма у пациентов без депрессии применяется светотерапия, используются препараты мелатонина. При сочетании нарушений циркадианного ритма с депрессией основой терапии остаются антидепрессанты.

Десинхронозы и снижение уровня мелатонина могут носить также ятрогенный характер и наблюдаться у пациентов, принимающих β -блокаторы [52]. В качестве корректора этих расстройств также может использоваться мелатонин [27, 71, 72, 75]. Подтверждена взаимосвязь внезапной сердечной смерти с внешними ритмическими факторами, в частности с солнечной активностью [29, 31, 60].

Диагностика нарушений циркадианной регуляции помимо анализа суточной секреции мелатонина может включать в себя полисомнографию, оценку циркадианного профиля мониторинга АД и сердечного ритма [24, 25, 28, 40]. При оценке циркадианного профиля ЧСС по результатам холтеровского мониторирования как наиболее информативный зарекомендовал себя **циркадианный индекс (ЦИ)**, рассчитываемый как отношение средней дневной ЧСС к

средней ночной ЧСС [25]. У здоровых лиц, а также у больных с компенсированной кардиальной патологией ЦИ находится в диапазоне от 1,24 до 1,44, в среднем $1,32 \pm 0,08$ [31, 34, 43]. Ригидность циркадианного ритма сердца и, соответственно, снижение ЦИ менее 1,2 отмечаются при заболеваниях, в патогенезе которых задействовано прогрессирующее поражение интракардиального нервного аппарата сердца, снижение вагосимпатической регуляции (вегетативная “денервация” сердца), длительное использование антиаритмических препаратов с симпатолитическим эффектом. Клинически это ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти (синдром удлиненного интервала QT, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца).

Противоположный ригидности циркадианного ритма феномен – усиление циркадианного профиля ритма сердца – формируется при увеличении ЦИ более 1,5, прежде всего за счет выраженной брадикардии в ночное время. Это характерно для формирования циркадианного ритма у тренированных спортсменов, а также может наблюдаться у больных с хроническим поражением ядра солитарного тракта. При этом заболевании развивается блокада афферентной парасимпатической импульсации, но сохраняется высокая чувствительность к эфферентной симпатической стимуляции у больных с экстрасистолией, резко учащающейся при нагрузке [50, 83]. Увеличение ЦИ более 1,5 (усиленный циркадианный профиль ритма) характерно для больных с исходно высоким уровнем ваготонии и ассоциируется с повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Среди кардиологических больных данный феномен встречается у пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией, первичной легочной гипертензией, суправентрикулярной тахикардией в отсутствие органического поражения миокарда [40, 44]. Известно, что ве-

черные и ночные приступы суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии протекают особенно тяжело у больных, длительно получавших кордарон и обзидан — препараты с симпатолитической активностью [48, 76].

Наличие хронобиологических расстройств у больных ЦВБ отмечали многие исследователи [10, 18, 25, 36, 46]. Известно, что ишемические инсульты чаще развиваются в ранние утренние часы [4, 17, 54]. В эпидемиологических исследованиях доказана также повышенная частота внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и транзиторной ишемии миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и критической ишемии нижних конечностей, а также разрыва аневризмы аорты на рассвете [47, 56, 57, 75]. Второй небольшой пик заболеваемости отмечается ранним вечером [49]. Европейские исследователи указывают на повышенную частоту возникновения инсульта и инфаркта миокарда зимой [79, 80]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном на Гавайях, было выявлено, что у местного населения европеоидной расы инфаркт миокарда чаще всего происходит в период с 04:00 до 12:00, а у приезжих японцев — с 12:00 до 16:00, что соответствует утренним часам в Японии [92]. Аналогичная суточная динамика развития инсульта и инфаркта миокарда рано утром и в промежутке между 12:00 и 18:00 была отмечена в проспективном исследовании, проведенном в Индии, в котором приняло участие 158 пожилых пациентов [66]. Подобная закономерность развития инсульта и инфаркта миокарда утром может быть связана с повышением агрегационной способности тромбоцитов именно в утренние часы с пиком в 09:00 [92]. Также ранним утром эндотелиальные клетки снижают синтез тканевого активатора плазминогена, оксида азота и простаглицлина, тонус миоцитов сосудистой стенки снижается, что способствует тромбообразованию [56].

Для всех форм и стадий инсульта характерны грубые расстройства механизмов генерации сна и его стадий, проявляющиеся в сокращении длительности сна, частых пробуждениях, продолжительных включениях бодрствования и дремоты среди ночи, дисбалансе между отдельными стадиями [24, 51, 62, 63, 88].

Значительное влияние на ночной сон оказывают характер, размер, локализация процесса, стадия развития заболевания. Наибольшие нарушения сна наблюдаются при поражении правого полушария, что объясняется глубинными механизмами взаимосвязи правого полушария головного мозга и гипногенных структур мозга. Кроме расстройств сна у таких больных отмечаются более грубые изменения в вегетативной регуляции. При поражении левого полушария головного мозга существует связь между степенью сохранности речевой функции и фазы быстрого сна, что свидетельствует в пользу благоприятного прогноза заболевания [68, 94]. Важно также своевременное выявление синдрома апноэ сна у таких больных. У 20–40% больных с инсультом наблюдается патологическое число апноэ—гипопноэ во сне [87, 91]. Практически у всех пациентов во время эпизода апноэ отмечается синусовая аритмия с выраженной брадикардией вплоть до короткого периода асистолии, которая резко сменяется тахикардией после его окончания. У пациентов с апноэ сна чаще возникает выраженная предсердная и желудочковая экстрасистолия, преходящая атриовентрикулярная блокада разных степеней, суправентрикулярная и желудочковая тахикардия [87]. Фибрилляция желудочков у больных с апноэ сна может явиться причиной внезапной смерти во сне [40].

У больных, страдающих обструктивным апноэ сна, которое часто встречается при застойной сердечной недостаточности, развивается десинхроноз и наблюдается увеличение вязкости крови, повышенная частота инфаркта миокарда и инсульта,

сердечных аритмий, также у них более часто развиваются нейрокогнитивные расстройства, депрессии [49, 51, 96]. Поэтому целесообразно проводить скрининг больных ЦВБ (с хронической ишемией мозга, перенесших транзиторные ишемические атаки, инсульты) с целью раннего выявления и лечения обструктивного апноэ сна.

Суточное мониторирование АД в течение 5 сут после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта, проведенное у 50 пациентов (Индия), свидетельствует об уменьшении естественных циркадианных колебаний с повышением АД в ночные часы [66]. Некоторые авторы указывают на прямую зависимость частоты и тяжести инсульта и выраженности нарушений суточной регуляции АД и разделяют пациентов на группы “дипперов” и “нон-дипперов” [58, 95]. Причем обнаруживается закономерность: чем больше объем повреждения мозга, тем меньше снижается ночью АД [67, 95]. Так, у больных с лакунарным инсультом в отличие от больных с нелакунарным инсультом при мониторинге выявляется большее снижение АД ночью, что может указывать на сохранность механизмов регуляции циркадианных ритмов давления в случае лакунарного инсульта [50].

Прогностическое значение для профилактики инсульта может иметь исследование ночной вариабельности сердечного ритма. По данным стокгольмского популяционного когортного исследования, 48-часовой мониторинг сердечного ритма у 678 практически здоровых лиц в возрасте от 55 до 75 лет позволил выявить статистически достоверный риск развития инсульта у пациентов с пониженной ночной вариабельностью сердечного ритма [50].

У больных ЦВБ нередко наблюдаются нарушения сна – инсомния, синдром апноэ сна, что может быть связано с нарушением циркадианной регуляции [49, 53, 66]. При хронической ишемии мозга у пациентов часто отмечаются нарушения в аффе-

тивной сфере (органические цереброастенические, тревожные, депрессивные расстройства разной степени выраженности), также сопровождающиеся инсомниями и диссомниями [57, 67]. Неврологи давно отмечают сезонность и цикличность декомпенсаций ЦВБ – как правило, обострения случаются весной и осенью. Подобная цикличность в более яркой форме наблюдается и при психических заболеваниях – циклотимии, маниакально-депрессивном психозе, сезонных аффективных расстройствах, предменструальном синдроме [36, 69, 81, 82]. Давно известно, что в полнолуние, а также при повышенной солнечной активности, выраженных колебаниях геомагнитного поля Земли у пациентов психиатрических клиник чаще возникают обострения заболевания [1, 3, 55]. Таким образом, проведенные за последние годы исследования доказывают, что изучение структуры ночного сна является необходимым элементом лечения как пациентов, перенесших инсульт, так и людей, составляющих группу риска. Современный ритм жизни всё чаще сбивает гармонию биоритма сон–бодрствование и природных ритмов, что приводит к так называемому синдрому десинхроноза – рассогласованной динамике показателей внутренней среды, что является потенциальной базой для развития различной сосудистой патологии. Исходя из этого для профилактики и лечения инсульта рекомендуется восстановление и поддержание естественного биоритма сон–бодрствование с применением физических (фототерапия) или медикаментозных (снотворные препараты) методов лечения.

При сосудистой деменции у пациентов отмечается инверсия сна, когда больные бодрствуют глубоко за полночь и спят днем [25, 36]. Психиатры описывают развитие так называемого “сосудистого делирия”, наблюдаемого у пациентов с сосудистой деменцией в вечерние часы, когда у больных часто возникают зрительные галлюци-

нации и психомоторное возбуждение с вегетативной симптоматикой [4, 18, 44].

Основные терапевтические подходы к десинхронозам

Несмотря на огромное количество накопленных экспериментальных данных, хронотерапия ЦВБ в настоящее время находится пока еще в начальной фазе своего развития. Представляется перспективным применение знаний о групповых и индивидуальных хронобиологических особенностях больных ЦВБ в профилактике и лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Воздействие лекарственными препаратами, обладающими способностью коррекции проявлений десинхроноза (хронобиотиками), может затрагивать как центральное, так и периферическое звено циркадианной системы. Выделяют два основных принципа хронотерапии десинхронозов: 1) хроностандартизованный — время назначения, дозировка и кратность применения хронобиотика фиксированы для всех индивидов и не зависят от индивидуальных особенностей ритма, подлежащего коррекции; 2) хроноселективный — время назначения, дозировка и кратность применения хронобиотика подбираются индивидуально и зависят от особенностей параметров маркерного ритма, подлежащего коррекции. В этом случае особенно важно правильно подобрать физиологический показатель, который выступал бы в качестве маркерного ритма и изменения со стороны которого отражали бы проявление данного патологического процесса наиболее полно и на наиболее ранних этапах его развития.

Отечественными исследователями установлена зависимость течения заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем от фазы индивидуального годового ритма. Обнаружены особенности внутрисердечной гемодинамики и вегетативной регуляции по данным математического

анализа ритма сердца у лиц молодого возраста в разные фазы индивидуального годового цикла, выявлена информативность показателей и дневного профиля температуры тела, и индивидуальной минуты, а у женщин также доказана информативность дневного профиля ЧСС для прогноза эффективности стандартной терапии [6, 17, 19, 20, 33].

В качестве одного из путей, позволяющих повысить эффективность лекарственной терапии при **гипертонической болезни** (ГБ), рассматривается система хронотерапии — назначение препарата в зависимости от фазы маркерного биоритма, т.е. с учетом индивидуальной хроночувствительности к нему [27].

При десинхронозе у практически здоровых лиц показатели кардиогемодинамики прогрессирующе ухудшаются, что подтверждает необходимость своевременной коррекции доклинических нарушений как формы дезадаптации для предупреждения их перехода в явную клиническую стадию патологии. В таких случаях незаменима роль санаторно-курортного лечения, физиотерапии. При организации бальнеолечения больным ГБ II стадии, сопровождающейся выраженным внутрисистемным и межсистемным патологическим десинхронозом, следует руководствоваться хронотипом пациента и проводить хронобальнеотерапию: при утреннем типе назначать процедуры в утренние часы, при индифферентном и вечернем — в послеобеденное время [5].

Разработаны схемы лечения АГ у женщин в постменопаузе с помощью хронотерапевтического приема гипотензивных препаратов и квантовой цветотерапии [10]. Весьма перспективно направление хронотерапии ГБ с учетом индивидуальных особенностей ритма АД. При рефрактерной АГ перенос приема всех антигипертензивных препаратов, за исключением диуретиков, с утреннего на вечернее время позво-

лил добиться нормального суточного ритма АД у 15% “нон-дипперов” [64].

В недавно завершившемся российском многоцентровом (22 центра на территории РФ) открытом наблюдательном несравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата мелатонин (Мелаксен) для лечения нарушений сна (инсомнии) у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью препарат применялся в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 24 дней у достаточно большого контингента пациентов (всего 2062 человека).

По результатам работы положительные сдвиги практически всех изученных показателей (общее качество сна, время засыпания, количество ночных пробуждений, качество утреннего пробуждения, дневная сонливость, тревога и депрессия) были зафиксированы уже со второго визита (14-й день терапии). Важно отметить, что в ходе лечения не было выявлено серьезных нежелательных явлений, никто из участников не выбыл из исследования. Учитывая длительность терапии и характер обследуемого контингента, можно сделать вывод о целесообразности применения мелатонина (Мелаксена) как для нормализации ночного сна, так и для улучшения дневного функционирования, т.е., по сути, для лечения циркадианного десинхроноза [103].

Дифференцированное использование естественных и преформированных факторов (цветоимпульсной рефлексотерапии) на фоне традиционной фармакотерапии оказывает положительное влияние на механизмы адаптации больных тяжелых функциональных классов в процессе санаторно-курортного лечения [4]. Для лечения десинхронозов может быть эффективна светотерапия [19].

Важную роль в профилактике сердечно-сосудистых расстройств играют диета и режим питания. Имеются данные о том, что легкий завтрак, питание небольшими порциями 5–6 раз в сутки, короткие посты

оказывают нейропротективное действие и могут способствовать профилактике инфаркта миокарда и инсульта [73, 75, 77].

Подводя итоги, необходимо отметить, что представляется важным практическое использование хронодиагностических и хронотерапевтических подходов к профилактике и лечению цереброваскулярных расстройств. Целями таких подходов являются гармонизация биоритма пациента с естественными биоритмами окружающей среды и восстановление собственных циркадианских ритмов. Реализация подобных подходов для больных ЦВБ возможна следующим образом:

- 1) целесообразно проводить скрининговое анкетирование для выявления нарушений сна (в том числе синдрома апноэ сна, анализировать ведущий циркадианный ритм пациента);

- 2) необходимо проводить суточное мониторирование АД и сердечного ритма с целью выявления ночной АГ и ночных нарушений сердечного ритма;

- 3) при выявлении десинхронозов у больных ЦВБ целесообразно исследование уровня гормонов щитовидной железы, магния, учитывая роль этих факторов в формировании нормальных циркадианских ритмов организма;

- 4) учитывая, что десинхронозы являются фактором риска развития СД, необходимо также исследовать уровень гликозилированного гемоглобина с целью раннего выявления заболевания.

При обнаружении десинхронозов у больных ЦВБ можно использовать следующие хронотерапевтические подходы:

- 1) изменение режима дня с учетом хронотипа пациента и приведение режима труда и отдыха в соответствие с природными фотопериодами;

- 2) использование диеты и физиологически целесообразного режима питания;

- 3) прогулки на свежем воздухе и умеренная инсоляция;

4) назначение препаратов мелатонина при расстройствах сна (без тяжелой депрессии);

5) преимущественное назначение препаратов агомелатина у пациентов, имеющих сочетание десинхронозов и депрессии (после консультации психиатра);

6) применение препаратов ацетилсалициловой кислоты перед ночным сном, так как наибольший риск развития ишемических нарушений отмечается в ранние утренние часы;

7) у “нон-дипперов” – назначение гипотензивных препаратов в вечерние часы (при однократном приеме) или увеличение вечерней дозы препарата (при двукратном приеме), за исключением диуретиков;

8) своевременная диагностика и коррективировка гипомagneмии у больных с десинхронозами;

9) назначение физиотерапевтических процедур у больных ЦВБ с десинхронозами с учетом хронотипа пациента;

10) проведение у больных ЦВБ, имеющих нарушения циркадианных ритмов, фототерапии и цветотерапии.

Заключение

Таким образом, десинхронозы имеют важное значение в патогенезе цереброваскулярных расстройств. Экзогенные нарушения циркадианных ритмов вследствие изменения освещенности, графика труда и отдыха и т.п. могут провоцировать нарушения эндогенной регуляции сердечного рит-

ма, сосудистого тонуса, выделения гормонов и др. В то же время десинхронозы развиваются при инсульте вследствие разрушения звеньев системы биологических часов и нарушения систем регуляции нейrogормонов, что приводит к системным метаболическим изменениям. Своевременная диагностика, лечение и профилактика десинхронозов играют важную роль в предотвращении возникновения и прогрессирования цереброваскулярных расстройств.

Анализ опубликованных данных свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения десинхронозов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Необходимо выявление наиболее значимых факторов развития десинхронозов у пациентов с имеющимся сосудистым заболеванием и относящихся к группе риска, изучение их роли в профилактике и прогрессировании цереброваскулярной патологии, создание и внедрение в повседневную практическую деятельность диагностических и лечебных алгоритмов хронодиагностики и хронотерапии цереброваскулярных заболеваний, разработка комплекса медико-социальных мероприятий, направленных на нивелирование неблагоприятного влияния десинхронозов на здоровье населения.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Desynchronization as One of the Most Important Factors of Cerebrovascular Disease

E.V. Kostenko, T.M. Manevich, and N.A. Razumov

The article deals with the pathogenetic role of desynchronization in the development of cerebrovascular disease. The results of national and foreign studies of desynchronization are discussed. It is necessary to proceed with investigation of incidence and structure of desynchronization in patients with cerebrovascular disease. Chronodiagnosis and chronotherapy of cerebrovascular disease should be introduced into clinical practice.

Key words: desynchronization, cerebrovascular disease, chronobiology, biorhythm, melatonin, circadian rhythm, chronodiagnosis, chronotherapy.