

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГАБИНСКИЙ ЯН ЛЬВОВИЧ

ИНФАРКТ МИОКАРДА

/ биоритмологические и биофизические аспекты /

УДК [616.127-005.8:612.13:577.49]:616-085

14.00.06 - Кардиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург - 1993

Работа выполнена на базе Екатеринбургского инфарктного центра.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор И.Е.Оранский
доктор медицинских наук, профессор И.М.Хейнонен
академик АЕНРФ А.П.Ястребов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Я.И.Кош
доктор медицинских наук, профессор Р.М.Баевский
доктор медицинских наук, профессор А.В.Лирман

Ведущее учреждение: Российский государственный медицинский университет.

Защита состоится "____" _____ 1993 г.
в ____ ч на заседании специализированного Ученого Совета
Д 084.10.01 при Уральском государственном ордена Трудового
Красного Знамени медицинском институте (620219, Екатеринбу-
бург, ул.Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Уральского медицинского института (Екатеринбург, ул.Рема-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Значительная распространенность ишемической болезни сердца, частое развитие инфаркта миокарда, приводящего к высокой инвалидизации и смертности людей, в том числе молодого и зрелого возраста, обуславливают актуальность поиска новых подходов к изучению процессов пато и саногенеза инфаркта миокарда. Одним из методологических приемов в решении задач подобного рода является биоритмологический (И.Е.Ганелина, 1975; Ф.И.Комаров, 1983; Р.М.Заславская, 1991 и пр.).

Вместе с тем следует заметить, что кардиология в последние десятилетия достигла несомненных успехов в решении многих проблем диагностики и лечения острого инфаркта миокарда. Достаточно сказать, что за истекшие 20 лет смертность от острых форм ишемической болезни сердца снизилась по данным различных авторов на 27-40% (Н.Ф.Ерstein, 1979-1984; М.Фейнлиб, 1984; С.Р.Леедер, 1984). Эти успехи несомненно были также во многом связаны с интенсивной разработкой клинических проблем ИБС и ИМ (М.Я.Руда, 1977; Е.И.Чазов, 1981-1982; В.А.Люсов, 1986; С.С.Барац, 1988; Я.И.Коц, 1991; Л.А.Лешинский, 1991; R.Cooper et. al., 1978), изучением процессов адапто и саногенеза этих состояний (Ф.З.Меерсон, 1980; Н.Л.Асланян, 1986; Р.М.Заславская, 1991), внедрением новых подходов к превентивной и реабилитационной терапии (Р.Г.Оганов, 1990). В то же время такие важные фундаментальные для кардиологии вопросы как хронопатология и хронобиофизика ИБС и ИМ, биоритмология их осложнений остались вне сферы внимания кардиологов-клиницистов и кардиологов-теоретиков. Отчасти это объясняется трудностями сбора хронобиологической информации, отчасти сложностями выполнения биофизических исследований. Между тем, как показывает опыт, острый инфаркт миокарда и его осложнения возникают и развиваются не мгновенно, а во времени и потому на частоту возникновения ОИМ и его размеры, частоту осложнений (отек легких, мерцательная аритмия и др.), на эффективность купирующих эти состояния мероприятий и исходов ИМ неизбежно накладывает отпечаток фактор времени и фазы биоритмов гомеостатических систем, в течение которых развивается ОИМ. Следовательно, рассматривать вопросы пато и саногенеза ише-

мической болезни сердца и острого инфаркта миокарда в отрыве от проблем хронопатологии практически невозможно, как невозможно и пренебрегать знаниями изменений биофизических характеристик плазмы во времени, отражающих сдвиги в ритмических колебаниях показателей жидкостного гомеостаза при этих патологических состояниях. Данное обстоятельство требует сосредоточения внимания и усилий на разработке фундаментальных проблем кардиологии, к которым с основанием следует отнести хронопатологию и хронобиофизику острого инфаркта миокарда, как нового перспективного, но практически мало изученного направления в этой науке.

Справедливости ради следует сказать, что последние десятилетия ознаменовались повышенным интересом к хрономедицине (Ф.И.Комаров и др., 1973; Ю.П.Лисицин и др., 1983) и, в частности, к вопросам хронопатологии ИБС и инфаркта миокарда. Так, в исследованиях Р.М.Заславской 1979, 1989; К.Г.Адамян с соавт. 1980; Н.А.Асланян и И.Е.Ганелиной 1989 г. отмечены изменения привычного суточного ритма у больных ИБС, отражающие нарушение адаптогенеза; рассматривались возможности оптимизации хронотерапии инфаркта миокарда, с учетом структуры биоритма и хроночувствительности субстрата (А.В.Куприн, 1985; Р.М.Заславская, 1991), указывалось на перспективность использования сведений о хроноалгоритме больного для целей прогноза (F.Halberg et al., 1984 и др.). Таким образом, в настоящее время возникло и развивается новое направление в кардиологии - хронопатология ишемической болезни сердца, изучающее процессы хроноадаптации и реадaptации у больных острым инфарктом миокарда (K.Otzuка, H.Watanabe, 1990), хронотолерантности и хронотерапии, его биоритмологии и биофизики. Так исследованиями К.Г.Адамян, С.В.Григорян (1981); Р.М.Заславской с соавт. (1989); E.J.Muller (1989) установлен суточный ритм частоты ОИМ, а М.С.Фрейдлиной (1992) - факт зависимости суточной вариабельности показателей гемодинамики от размера пораженной сердечной мышцы и состояния биоритма экстракардиальной регуляции частоты сердечных сокращений.

Изучение механизмов, лежащих в основе биоритмологических изменений в показателях сердечно-сосудистой системы и жидкостного гомеостаза, может помочь разобраться в сущности закономерностей колебаний частоты возникновения наиболее опасных для жизни осложнений острого инфаркта миокарда на протяжении того или иного временного интервала (сут-

ки, сезоны, года). Вне всякого сомнения, что биологические ритмы систем жизнеобеспечения играют немаловажную роль в реализации трагических последствий ОИМ, либо усугубляя, если развитие их совпадает с фазой "часов риска", либо смягчая, если ОИМ приходится на часы "благополучия". Знание частоты распределения ОИМ на протяжении суток и сезонов года, эффективности хронотерапии купирующих мероприятий, изменения во времени отдельных биофизических характеристик жидкостных сред организма - раскрывают новые возможности к разработке методических подходов относительно оптимизации хронотерапии инфаркта миокарда и прогнозирования его исхода.

Сказанное послужило основанием к постановке настоящего исследования,

ЦЕЛЬЮ которого явилась разработка хронобиологических и биофизических основ острого инфаркта миокарда.

ОСНОВНЫМИ ЗАДАЧАМИ исследования были следующие:

1. Изучение суточного и сезонного распределения частоты случаев развития острого инфаркта миокарда и его осложнений в зависимости от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и локализации инфаркта.

2. Оценка хронотерапевтического эффекта купирования отека легких и мерцательной аритмии при развитии последних в разные часы суток по сезонам года.

3. Изучение основных показателей гемодинамики и экстракардиальной регуляции у больных острым инфарктом миокарда с разным временем его возникновения.

4. Изучение текстурообразующих свойств плазмы и электрофоретической подвижности эритроцитов у больных острым инфарктом миокарда и их изменения в разное время суток.

5. Оценка прогностической значимости хронобиологических и биофизических показателей в оценке исхода острого инфаркта миокарда.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые получены материалы о хронопатологии и хронобиофизике острого инфаркта миокарда. Установлены временные интервалы суток и сезонов года, в которые с наибольшей частотой возникает острый инфаркт миокарда и его осложнения - отек легких, мерцательная аритмия. Показана зависимость частоты возникновения ОИМ от пола, возраста больного и сопутствующих заболеваний. Выявлена зависимость

эффективности купирующих мероприятий при осложнениях ОИМ от времени суток, сезонов года и пола больного. Установлен факт более высокой эффективности хронотерапии отека легких и мерцательной аритмии у женщин.

Показано, что восстановление нарушенных адаптивных систем у больных ОИМ во многом определяется временем возникновения инфаркта на протяжении суток. Впервые выявлен биоритм жидкокристаллических структур плазмы и электрофоретической подвижности эритроцитов у здоровых людей и больных ОИМ с различным клиническим течением заболевания, оценена их прогностическая значимость в определении исходов заболевания.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. Разработанная и апробированная методика хронобиологической оценки функционального состояния гемодинамики и биофизических характеристик жидкостных сред организма может быть использована для прогноза исхода ОИМ и его осложнений, а также в качестве контроля за проводимым лечением. Предложена хронокарта прогноза "часов риска" и "часов благополучия" по развитию ОИМ и его осложнений для практического здравоохранения. Полученные данные могут быть использованы для организации и проведения превентивной терапии у больных ИБС.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Частота случаев возникновения острого инфаркта миокарда и его осложнений имеет определенную суточную и сезонную структуру.

2. На протяжении суток и сезонов года имеются часы "риска" по возникновению острого инфаркта миокарда и его осложнений и часы "благополучия".

3. Эффективность купирования осложнений ОИМ (отека легких и мерцательной аритмии) во многом зависит от хроночувствительности и хронотолерантности организма больных ОИМ, которая меняется по времени суток и сезонам года.

4. Течение адаптивных процессов у больных острым инфарктом миокарда определяется наряду с другими факторами временем возникновения инфаркта и активностью центрального контура управления в регуляции сердечной деятельности на

разных этапах течения ОИМ.

5. При остром инфаркте миокарда в плазме крови происходят изменения, отражающие глубину и тяжесть нарушений гомеостаза, что находит свое объяснение в характере текстуробразования в плазме крови и электрофоретической подвижности эритроцитов. Характер жидкокристаллических структур плазмы коррелирует со степенью тяжести болезни и может служить прогностическим признаком.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ. Результаты исследования внедрены в практику работы Екатеринбургского инфарктного центра.

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные материалы диссертации изложены и обсуждены на I и III Всесоюзных конференциях по хронобиологии и хрономедицине (Москва, 1981; Ташкент, 1990), на III Всероссийском съезде кардиологов (Свердловск, 1985), на Проблемной комиссии АМН СССР по хронобиологии и хрономедицине (Свердловск, 1991), на годичной научной сессии КНЦ РАМН (Москва, 1993), на III Всемирном конгрессе по адаптационной медицине (Токио, 1993), итоговых научных конференциях Свердловской больницы скорой медицинской помощи (Свердловск, 1988, 1989, 1990, 1991).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 592 стр. машинописного текста, содержит 188 рисунков и 162 таблицы. Список литературы включает 369 источников, из которых 212 опубликованы в отечественных и 157 в зарубежных изданиях.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

ВПМ - вариационная пульсометрия

ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
ИН - индекс напряжения
ИЦ - индекс централизации
КСФ - коэффициент синхронизации функций
КФК - креатинфосфокиназа
МОС - минутный объем сердца
ОИМ - острый инфаркт миокарда
ОПС - общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСН - острая сердечная недостаточность
ПППК - показатель преломления плазмы крови
ПСАп - показатель суточной адаптивности
САР - сезонные аффективные расстройства
САСР - спектральный анализ сердечного ритма
СИ - сердечный индекс
ССС - сердечно-сосудистая система
УО - ударный объем сердца
ЦНС - центральная нервная система
ЧД - частота дыхания
ЧСС - число сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиография
ЭФП - электрофоретическая подвижность

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В основу работы положены результаты хронобиологического обследования 2085 больных острым инфарктом миокарда.

Контрольную группу при биофизических исследованиях составили 17 здоровых людей, у которых при клинической и электрокардиографическом обследовании не выявлено патологии сердечно-сосудистой системы.

Все исследования выполнялись по хронобиологической программе, включающей в себя шестикратную, на протяжении суток, регистрацию изучаемых параметров на 1, 10, 20 и 30 сутки пребывания больного в клинике.

Значительный раздел работы выполнен в плане клинико-статистических хронобиологических исследований, когда

оценивалась частота развития острого инфаркта миокарда и его осложнений по времени суток и сезонам года.

МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

В последние годы интенсивно разрабатываются и внедряются в практику математико-статистические методы анализа сердечного ритма, позволяющие дать информацию о состоянии экстракардиальной регуляции и оценить адаптивные возможности организма в целом, особенно в экстремальных ситуациях (Р.М.Баевский и др., 1984; Р.М.Баевский, 1985). Исследуя состояние вегетативной нервной системы, состояние центральных механизмов регуляции и их взаимоотношения при ОИМ, регистрируется конечный результат взаимодействия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, что определяется как самим заболеванием (ОИМ), так и индивидуальными особенностями организма (Ф.З.Меерсон, 1981, 1988). Суточные же колебания сердечного ритма и показателей гемодинамики позволяют судить о процессах долговременной адаптации при ОИМ и определять степень напряжения адаптационных механизмов. В этой ситуации степень их напряжения выступает в качестве своеобразной "цены адаптации", в то время как уровень функционирования ССС при ОИМ следует расценивать как результат адаптации (Р.М.Баевский, 1979; Р.М.Баевский и др., 1984).

При анализе частоты развития ОИМ на протяжении суток, было выявлено, что наиболее часто инфаркты миокарда развиваются в утренние часы, и реже они возникают в поздние вечерние часы. Поэтому была оправданной постановка исследования по изучению суточной вариабельности показателей центральной гемодинамики и экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных с развитием ОИМ в разные часы суток: от 8 до 12 ч (утренняя группа) - 86 человек и у больных с началом ОИМ от 20 до 24 ч (вечерняя группа) - 29 человек.

Для определения групповой степени тяжести больных, индивидуальные осложнения были оценены в соответствии с рекомендациями ВКНЦ (1985) по трехбалльной шкале. Соотношение суммы этих баллов к количеству больных каждой из исследуемых групп составил групповой показатель степени тяжести больных.

При проведении хронобиологических исследований с целью выявления особенностей адаптационных процессов из этих 2-х

групп были выделены пациенты с фатальным ОИМ, которые составили 3-ю группу из 16 пациентов. Таким образом, группы для хронобиологического анализа были представлены следующей численностью: утренняя - 75 больных, вечерняя - 24 и летальная - 16.

ХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сразу же при поступлении больного в клинику проводился сбор анамнеза с уточнением времени суток развития ангинозного приступа и клинико-лабораторное обследование пациента.

2. Определялись АД, ЧСС, ЧД, t и показатели центральной гемодинамики (УО, МОС, СИ, ОПС) с помощью тетраполярной реографии.

3. Регистировалось 100 -150 комплексов ЭКГ для математико-статистического анализа сердечного ритма (вариационная пульсометрия, автокорреляционный и спектральный анализ).

4. Исследовалась активность общей КФК в сыворотке крови каждые 4 часа на протяжении 3-4-х суток. Для этого производилась катетеризация подключичной вены по методу Сельдингера. Масса некротизированного миокарда рассчитывалась по ранее описанной методике, предложенной М.С.Фрейдлиной и А.И.Палантом (1992 г.).

Все исследования проводились в фиксированное время суток (3,7,11,15,19,23 ч) на протяжении первых 3-х суток ОИМ, а затем на 10, 20, 30 сутки заболевания в те же часы.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА. Задачи математического анализа сердечного ритма заключаются в том, чтобы на основании изучения активности синусового узла по последовательности кардиоинтервалов, по вариациям их длительности извлечь скрытую информацию и сделать заключение о состоянии системы управления и ее отдельных уровней (Р.М.Баевский, 1979). Для выявления внутренней структуры процесса, определяющего вариабельность сердечного ритма, в том числе скрытых периодичностей, применяли автокорреляционный и спектральный анализ сердечного ритма. Эти методы позволили определить состояние центральных механизмов регуляции сердечного ритма и их взаимодействие с автономным

контуром в системе управления сердечного ритма.

Математический анализ сердечного ритма проводился с помощью специально составленной программы для персонального компьютера IBM PC с выводением различных показателей и графиков на дисплей и печать. Автор программ Палант А.И.

МЕТОДИКА ВАРИАЦИОННОЙ ПУЛЬСОМЕТРИИ. Вариационную пульсометрию проводили по общепринятой методике. У всех обследуемых в покое после 10-15-минутного отдыха регистрировалось 100 комплексов ЭКГ (при нарушении ритма записывалось 150 комплексов). Запись производилась с мониторной системы CGK-301 производства ПНР или на электрокардиографе ЭК 1Т-04.

Длительность интервалов RR измеряли вручную с точностью ± 0.020 сек. Полученный динамический ряд обрабатывали методом вариационной статистики с последующим построением вариационной пульсограммы. При построении гистограмм использовали рекомендованные стандарты (объем выборки 100 интервалов RR, диапазон построений - 0.05 сек) (Р.М.Баевский и др., 1984). По данным вариационной пульсометрии (ВПМ) определялись следующие показатели: мода (M_o) - наиболее частый показатель интервала RR в секундах; амплитуда (A_{Mo}) - частота повторения M_o , выраженная в процентах от числа анализируемых интервалов; вариационный размах или разброс интервального ряда в секундах (ΔX).

Для небольших совокупностей RR интервалов справедливо представление о ΔX как о показателе деятельности контура автономной регуляции ритма сердца, который целиком связан с дыхательными колебаниями тонуса блуждающих нервов (Р.М.Баевский, 1979, 1985).

Физиологический смысл M_o и A_{Mo} заключается в том, что они в определенной степени отражают влияние центрального контура регуляции сердечного ритма на автономный по нервным (A_{Mo}) и гуморальным (M_o) каналам.

A_{Mo} характеризует состояние симпатического, а ΔX парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (В.В.Парин, Р.М.Баевский, 1966; Р.М.Баевский, 1976, 1979, 1984, 1985; Р.М.Баевский, Т.М.Смирнова, 1978; Р.М.Баевский, В.П.Казначеева, 1980)

Для оценки степени напряжения регуляторных систем вычисляли индекс напряжения (ИН) по формуле:

$$ИВ = \frac{АМo(\%) }{2Mo * \Delta X(c)} \quad (в \text{ усл. ед.}) \quad (Р.М.Баевский, 1985)$$

Индекс напряжения регуляторных систем характеризует активность центральных звеньев управления сердечным ритмом. Этот показатель отражает баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердечную деятельность и позволяет судить о степени регуляции и направленности сердечного ритма (Р.М.Баевский, 1985).

МЕТОДИКА СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА. С помощью специальной математической процедуры производится разложение по частотам корреляционной функции массива интервалов сердечного ритма. В результате чего мы получаем ряд амплитуд различных гармоник случайного процесса, которым в нашем случае является сердечный ритм. Каждой гармонике (колебанию) соответствует определенный период или величина ему обратная - частота.

Спектральный анализ сердечного ритма (САСР) позволил выделить 3 основные частотные составляющие, характеризующие его периодическую структуру: медленночастотные колебания, высокочастотные и среднечастотные колебания (Р.М.Баевский, 1985; Д.И.Жемайтис, Г.А.Воронцов, 1985; S.Bekheit, M.Tangella, 1990; M.V.Kamath, 1987). Высокочастотные волны (дыхательные волны с периодом менее 8 секунд) тесно связаны с дыханием и рассматриваются как показатель парасимпатической активности, характеризующий активность автономного контура регуляции. Среднечастотные волны (медленные волны 1-го порядка с периодом от 8 до 30 секунд) характеризуют состояние подкорковых нервных центров и отражают активность симпатической регуляции. Медленночастотные колебания (медленные волны 2-го порядка с периодом более 30 сек) отражают активность межсистемного уровня управления и связаны с терморегуляцией.

По этой методике определяли следующие показатели:

Sm1 - амплитуда (мощность) медленных волн 1-го порядка (MB-1) в усл.ед.

Sm2 - амплитуда медленных волн 2-го порядка (MB-2)

Sd - амплитуда дыхательных волн (ДВ)

Tm1,m2,d - период медленных или дыхательных волн в сек.

$P_{m1, m2, d}$ - сумма амплитуд гармоник (колебаний)

В двухконтурной модели регуляции синусового ритма вмешательство высшего контура в деятельность низшего означает "навязывание" собственных колебаний и подавление колебаний, свойственных низшему контуру. В связи с этим предложено определять индекс централизации (ИЦ) (Р.М.Баевский, 1984).

$$\text{ИЦ} = \frac{P_{m1} + P_{m2}}{P_{md}} ;$$

Кроме этого, в программе предусмотрено определение преобладающих волн (медленных или дыхательных) и графическое изображение автокоррелограммы и спектрального анализа. Для комплексной оценки вариационных рядов исследуемых показателей нами был использован суточный коэффициент синхронизации функций (КСФ), определяемый после предварительного вычисления коэффициентов парной корреляции (В.И.Иванов, О.Н.Погорелюк, 1990). Мы выявили достоверную корреляционную связь с различной направленностью между УО, ОПС, ИН, АМО и ИЦ - поэтому эти показатели и были использованы для определения КСФ.

$$\text{КСФ} = \frac{\sum R_{xy}}{n}$$

где: R_{xy} - коэффициент парной корреляции

n - количество анализируемых пар

Чем выше КСФ, тем более выражено напряжение центральных механизмов регуляции и адаптационных процессов, направленных на сохранение слаженной работы организма в ответ на стрессовую ситуацию. Снижение данного показателя позволяет заподозрить истощение механизмов адаптации и рассогласованность систем управления организма.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ. Показатели центральной гемодинамики (УО, СИ, ОПС) определялись по общепринятым формулам с помощью тетраполярной грудной реографии по Kubicek в модификации В.Т.Пушкаря и соавт.(1977). Использовали отечественный реоплетизмограф РПГ2-02, в качестве регистратора - полиграф 6-НЕК.

БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ. Поскольку теоретической основой биоритмологического подхода к оценке различных состояний организма является представление о непрерывности и цикличности адаптационных процессов, то для решения поставленных задач анализировались групповые хронограммы наиболее информативных исследованных параметров. Определялись:

а) Показатель суточной адаптивности (ПСАд) (Р.М.Бавевский, 1979), который определяется как разность значений минимального и максимального показателя в процентах от его минимального значения.

$$\text{ПСАд} = \frac{P_{\text{max.}} - P_{\text{min.}}}{P_{\text{min.}}} * 100\%,$$

где $P_{\text{max.}}$ - максимальное значение показателя на протяжении суток,

$P_{\text{min.}}$ - минимальное значение показателя на протяжении суток.

б) Акрофаза показателя - время максимального значения показателя на протяжении суток.

в) Батифаза показателя - время минимального значения показателя на протяжении суток.

г) Мезор - среднее значение показателя на протяжении суток.

д) Суточный размах - разность между максимальным и минимальным значением показателя на протяжении суток.

е) Амплитуда колебаний - отклонение максимальных значений от мезора.

Исследуемые показатели математического анализа сердечного ритма, центральной гемодинамики и биоритмологического анализа обрабатывались методом вариационной статистики с использованием величины нормированного отклонения Z (Ю.И.Иванов, О.Н.Погорелюк, 1990), позволяющий, подобно критерию Стьюдента, выявлять статистическую достоверность различий средних арифметических величин. Все расчеты и графические построения проводились на персональной ЭВМ IBM PC с помощью программного пакета "Symphoni" (электронная таблица), а анализ клинических данных - в программе "Rebus" (база данных).

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЗМЫ И КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Измерение структурно-оптических характеристик плазмы крови проводили с помощью методов рефрактометрии и поляризационной микроскопии, которые позволяют регистрировать метаболические сдвиги в плазме крови и структурные изменения в ее молекулярных комплексах (С.С.Бацанов, 1976; S.A.Skopinov, S.V.Yakovleva, 1991).

ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ МИКРОСКОПИЯ. Приготовление образцов для поляризационной микроскопии осуществлялось следующим образом: забиралась кровь из подмышечной или локтевой вены (3 мл) и центрифугировалась (2500 об/мин в течение 10 мин). Полученная плазма наносилась дозирующей пипеткой (20 мкл) на предметное стекло. Капля накрывалась покровным стеклом. Препарат выдерживался в шкафу-термостате при температуре 37 С в течение суток. Для получения стандартных условий кристаллизации и наиболее эффективного текстуробразования предметное и покровное стекло предварительно обрабатывалось по методике, предложенной D.M. Small (1977), для создания на поверхности стекол гидрофобной лецитиновой пленки. Для получения статистически достоверных результатов приготавливали по четыре образца на каждую пробу плазмы.

Анализ образцов сводился к определению типа текстур и их количественных характеристик. Для объективизации анализа использовалась компьютерная экспертная система "ПАТТЕРН", разработанная в лаборатории клинической биофизики Екатеринбургского инфарктного центра и предназначенная для обработки и анализа микроизображений (Ю.Р.Яковлев, 1992). Аппаратурная часть комплекса состояла из микроскопа, телекамеры (состыкованной с микроскопом), устройства для ввода изображения в ЭВМ, ЭВМ и телемонитора для визуального контроля ввода изображения в ЭВМ и его обработки.

В экспертной системе использованы технологические и программно-аппаратные разработки Института телевидения (Санкт-Петербург), программа "Квазар" Института математики и механики (Екатеринбург) и лаборатории клинической биофизики Екатеринбургского инфарктного центра.

Для анализа и классификации текстур в экспертной системе использовались параметры, характеризующие распреде-

ление яркости на анализируемом поле, и морфологические параметры, такие, как площадь, периметр, фактор формы (соотношение периметра и площади) и параметр анизотропии (вытянутость в различных направлениях) анализируемых текстур. Классификация текстур проводилась с помощью программ распознавания образов, решающие правила (дискриминантные функции) которых формировались на этапе обучения по атласу текстур.

В результате анализа, обрабатываемая текстура приписывалась к тому или иному типу, а количественные характеристики текстур описывались значениями площади s с градацией по значениям "3". Мелкие текстуры имели параметр s в диапазоне от 0 до 1, текстуры среднего размера - от 1 до 2, а крупные текстуры - от 2 до 3.

РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД. Рефрактометрические измерения выполнялись в тонком слое образца методом двойной призмы Аббе (Б.В.Иоффе, 1983). Образец в виде тонкой пленки помещается между гипотенузными гранями двух призм. В настоящей работе для измерения ПППК применялся рефрактометр Аббе ИРФ-454Б, в котором предусмотрена водяная термостабилизация.

Для измерений забиралось 40-50 мкл плазмы крови из локтевой или подключичной вены, отогнанной на центрифуге (2500 об/мин в течение 10 мин). Капля плазмы с помощью мерной пипетки наносилась на нижнюю призму прибора и накрывалась верхней призмой, после чего по шкале прибора производился отсчет значения показателя преломления. Прибор позволяет проводить измерения ПППК с точностью две единицы в четвертом знаке после запятой. Значения показателя преломления измерялись в относительных единицах.

ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ КЛЕТОК КРОВИ. Для исследования электрического заряда на поверхности клетки использовали метод клеточного микроэлектрофореза, позволяющего по характеру движения клеток в электрическом поле рассчитать заряд клеточной мембраны (G.V.F.Seaman, D.H.Hard, 1961).

Измерения ЭФП клеток крови проводились на установке PARMOQUANT 2 фирмы CARL ZEISS JENA, оснащенной автоматизированной системой проведения измерений и компьютерной обработкой результатов. В используемой установке применена

плоско-параллельная измерительная камера закрытого типа, расположенная горизонтально. В качестве буфера использовался изотонический раствор хлорида натрия ($pH = 7.063$). Для приготовления образца мерной пипеткой брали 10 мкл эритроцитарной массы и разводили в 10 мл раствора хлорида натрия. Затем перемешивали образец с помощью магнитной мешалки в течение 5 мин. Регистрация поведения клеток в электрическом поле осуществлялась с помощью телевизионной камеры, встроенной в установку. Обработка видеoinформации, набор статистики, контроль температурных режимов и величины электрического поля осуществлялись автоматически, с помощью измерительной компьютерной системы. Измерения проводились при двух значениях температуры $25^{\circ}C$ и $37^{\circ}C$ в единицах $(мкл \cdot В) / (с \cdot см)$ (Г.И.Козинец и др., 1986).

Исследования биофизических параметров крови проведены у 156 больных ОИМ в возрасте от 30 до 85 лет, находившихся на лечении в Екатеринбургском инфарктном центре.

В зависимости от клинического течения заболевания, больные были разделены на группы, в том числе 55 человек с локализацией процесса по задней стенке и 101 человек с локализацией по передней стенке. У 37 пациентов диагностирована 0-I степень острой сердечной недостаточности (классификация пана по Т. Killip (1977)), у 86 пациентов - II степень ОН и у 33 пациентов - III-IV степень ОН. В группе больных ОИМ без осложнений насчитывалось 27 человек, в группе с осложнениями - 129 человек.

В отдельную группу были выделены умершие больные - 14 человек. Причиной смерти больных ОИМ послужили: прогрессирующая сердечная недостаточность - 7 человек, кардиогенный шок - 3 человека, наружный разрыв миокарда - 3 человека, электрическая нестабильность миокарда - 1 человек.

Вычисление массы некротизированной ткани миокарда проводилось по методике, представляющей собой модифицированный способ определения размеров инфаркта миокарда (М.С.Фрейдлина, 1992). С помощью исследования активности креатинфосфокиназы больные были разделены на группы по размеру инфаркта миокарда. 32 человека составили группу с малыми ИМ - некрозы с массой до 40 г, 87 человек - группу со средними ИМ - некрозы с массой от 40 г до 70 г и 37 человек - группу с большими ИМ - некрозы с массой более 70 г.

Контрольная группа из 17 человек была представлена здоровыми людьми сопоставимого возраста.

Измерения биофизических параметров плазмы крови проводились через каждые 4 ч в течение 3 первых суток, на 10, 20 и 30-е сутки. Все необходимые измерения проводились сразу после забора крови.

Для оценки биоритмологических показателей использовались характеристики, предложенные в работе Р.М. Заславской (1991): среднесуточный уровень измеряемого параметра - мезор, суточный размах (разность между минимальным и максимальным значением измеряемого параметра) и период колебаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ХРОНОПАТОЛОГИЯ ОИМ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ. В ходе работы анализу подлежало суточное и сезонное распределение случаев развития острого инфаркта миокарда и его осложнений у 1814 больных ОИМ. Хронобиологический анализ клинического материала показал, что частота возникновения ОИМ во многом связана с временным фактором. На протяжении суток и сезонов года отчетливо выступают интервалы времени, явно неблагоприятные для больных ИБС по развитию острого инфаркта миокарда. Последнее в равной мере относится и к осложнениям ОИМ - отеку легких и мерцательной аритмии. Полученные материалы можно суммировать в следующих положениях.

В результате анализа 1814 наблюдений было установлено, что по количеству случаев развития ОИМ ведущее место в году занимает зимний период. На его долю падает до 33% всех случаев развития ОИМ. Наименьший удельный вес по количеству возникновения инфарктов миокарда падает на летний период - 17%. Переходные периоды года имеют равное процентное соотношение. Такое распределение частоты возникновения ОИМ по сезонам года не противоречит ни данным литературы, ни наблюдениям практических врачей и во многом могут быть объяснены теми гемодинамическими и гомеокинетическими сдвигами, которые происходят в соответствии с окологодовыми биологическими ритмами. Так известно, что осенью и весной ухудшается коронарное обеспечение миокарда, снижается эрготропная функция сердца, имеются неблагоприятные сдвиги в состоянии липидного обмена и гемостаза (И.Е.Оранский,

1989). Все это вместе взятое создает неблагоприятный фон по риску возникновения ОИМ. Кроме того следует добавить, что в эти периоды года усиливается внешний и внутренний десинхронизм, способствующий усугублению тяжести течения болезни и снижающий резервные возможности адаптивных систем. Столь же неблагоприятная ситуация в системах жизнеобеспечения складывается и в зимний период, когда основной жизненный фон создается преобладающим влиянием парасимпатической нервной системы на фоне существенного снижения энерготрат организма в целом. Условия своеобразной "зимней спячки", выраженный внутренний десинхронизм, проявление сезонных аффективных расстройств (САР), снижение резервных возможностей миокарда и коронарного обеспечения последнего на фоне высоких социальных и производственных требований, часто приводят к конфликтным ситуациям, завершающимися трагедией.

Если же рассматривать частоту развития ОИМ в каждом из сезонов года с учетом времени суток, то нетрудно убедиться в наличии часов риска, присущих каждому сезону года и каждому полу больного. Так, небезынтересен факт, что у женщин во все сезоны года (кроме весны) временем "риска" по развитию ОИМ является период суток от 8 до 12 ч дня. У мужчин же каждый сезон имеет свои часы риска по развитию ОИМ. Зимой это время с 4 до 8 ч утра, весной с 8 до 12 ч, летом с 0 до 4 ч ночи и с 12 до 16 ч дня, осенью с 8 до 12 ч дня. Если у мужчин такое распределение часов "риска" в сутках в каждом из сезонов года можно объяснить изменением адаптивных процессов, настраивающихся на времязадавателя каждого сезона, то у женщин такая устойчивость времени развития ОИМ не находит своего объяснения в изменении подстроечных режимов функционирования адаптационных механизмов. Правда, здесь следует учесть, что данное суждение относится в основном к старшим возрастным группам - 51-80 лет, т.е. к тому периоду жизни, когда у женщин наступает постклимактерический период. Возможно, именно этим можно попытаться объяснить отмеченный факт.

Время суток и сезон года имеют немаловажное значение в конечном результате исхода острого инфаркта миокарда. Так, в случае возникновения ОИМ в зимний период года в утреннее время от 8 до 12 ч, летальный исход наблюдается значительно чаще, чем при его возникновении в иное время. Этот же интервал времени суток развития ОИМ неблагоприятен для больных в весенний и осенний периоды года. А вот летом наи-

более неблагоприятными часами по развитию летального ОИМ являются дневные часы - 12-16 часов. Из сказанного следует, что время суток от 8 до 12 ч дня "усредненного" больного при развитии ОИМ следует отнести к часам повышенного риска по развитию летального ОИМ и возникновению в связи с этим необходимости принятия дополнительных мер к тому, чтобы он не состоялся. При этом не следует врачу упускать из своего внимания и особенности летнего периода года. Однако картина существенно меняется, если учитывать пол больного. Создается впечатление, что в разные сезоны года у мужчин и у женщин есть "свое время суток", когда возникший ОИМ в последующем чаще заканчивается неблагоприятно.

Столь отчетливые различия, обусловленные половыми признаками, вряд ли могут быть объяснены только особенностями в деятельности сердечно-сосудистой системы или состоянием жидкостного гомеостаза. Скорее всего эти различия кроются в особенностях функционирования эндокринной системы, имеющей важное отношение к регуляции хроноалгоритма организма в целом. Весьма вероятно, что наличествующий при ОИМ десинхроноз имеет определенное отношение к привязке во времени осложнений ОИМ - отека легких и мерцательной аритмии. Наши заключения базируются на хронобиологическом анализе 916 случаев ОИМ, который осложнился отеком легких. Оказалось, что часами повышенного риска по этому осложнению явилось время раннего вечера - 16-20 ч, когда число случаев развития отека легких резко возрастало как у мужчин, так и у женщин. Однако вероятность того или иного исхода ОИМ, осложненного отеком легких, во многом зависела от времени развития последнего. У мужчин возникновение отека легких в интервале 4-8 и 20-24 ч чаще заканчивалось благоприятным исходом, у женщин - этим интервалом времени были 4-8 и 12-16 ч.

Небезынтересно также отметить, что по нашим данным, на эту закономерность оказывают определенное влияние сопутствующие заболевания, предшествующие состояния и локализация инфаркта. Так (и это нельзя обойти вниманием), повторный инфаркт миокарда расширял рамки временных диапазонов возможного возникновения отека легких до восьми часов (12-20 ч). Именно в этот промежуток времени более 41% случаев повторного ОИМ сопровождалось развитием отека легких.

Сезоны года внесли некоторые коррективы в отмеченную закономерность. В зимний период года количество случаев

отека легких было наибольшим, а чаще всего он развивался в интервале 16-20 ч (21.9%). Развитие отека легких в этот период года в интервале 8-20 ч, было менее благоприятно по исходу ОИМ.

Реже отек легких осложнял ОИМ в весенний период года, да и встречался он в этот сезон преимущественно у лиц пожилого возраста - 61-70 лет - 73% от всех случаев ОИМ. Чаще всего отек легких развивался во второй половине суток от 16 до 20 ч, что позволяло считать этот интервал времени прогностически неблагоприятным по возникновению данного осложнения.

Наименьшее число случаев ОИМ, осложненных отеком легких, наблюдалось в летний период года. Как и в другие сезоны года, в нем также выделялись часы повышенного риска. Для мужчин таковыми были 4-8 и 12-16 ч, а для женщин - 4-8 и 16-20 ч. Поздние вечерние и ночные часы в летний сезон, в основном, были менее благоприятны по исходу ОИМ, осложненного отеком легких.

В осенний период года это осложнение сопровождало острый инфаркт миокарда преимущественно у больных старше 60 лет (70%) и возникал отек легких, в основном, в ночные часы - 0-4. Правда, были некоторые различия по времени его возникновения у мужчин и женщин в подгруппе 71-80 лет; у мужчин он проявлялся чаще в ночные часы, а у женщин - в дневные.

Считаем возможным обратить внимание на тот факт, что в осенний период года ОИМ, осложненный отеком легких, развившимся в предутренние (4-8) и поздние вечерние (20-24) часы чаще заканчивался неблагоприятным исходом.

Резюмируя, следует отметить, что в зимний период года наименее благоприятными по развитию отека легких при ОИМ являются часы раннего вечера, остаются они таковыми и в весенний период. В летний сезон выделяется и второй интервал суток - предутренние часы, а осенью часами риска становится ночное время.

Небесполезно отметить также и роль фактора времени в реализации купирующих отек легких мероприятий. Последнее, по-видимому, обусловлено особенностями хронотолерантности и хронорезистентности организма к лекарственным средствам. Зимой хронотерапевтический эффект достигает максимальных значений в поздние вечерние и ночные часы, весной он более выражен в утреннее и дневное время, летом преимущественно

проявляется в утренние часы, а осенью - в ночные. Если рассматривать результаты купирующих отеки легких мероприятий, в зависимости от пола пациентов, складывается картина существенных различий у мужчин и у женщин. Независимо от сезона года у женщин эффект купирования в 1,5-2 раза выше, чем у мужчин. В зимние месяцы у женщин купирование отека легких с большей эффективностью проявляется в дневные и ранние вечерние часы (12-16 и 16-20), весной - в интервале утренних часов от 8 до 12, в летние месяцы - в ранние вечерние часы (16-20), а осенью - в интервале 12-16 и 20-24 ч. У мужчин в зимний период наиболее благоприятным временем для проведения купирования отека легких являются предутренние (4-8) и поздние вечерние (20-24) часы, в весенний сезон - только предутренние часы, летом - тот же интервал времени - 4-8 и 20-24 ч, осенью - хронотерапевтическое действие купирующих отеки легких средств, чаще проявляется в предутренние, утренние часы раннего вечера.

Из сказанного следует, что при всех прочих равных условиях временная координация функций и их адаптивные возможности у женщин с ОИМ, осложненным отеком легких, по-видимому, нарушаются меньше, чем у мужчин, что, по-видимому, и обеспечивает в определенной степени более высокую эффективность лечебных мероприятий, направленных на купирование этого чреватого летальным исходом осложнения.

Довольно частым осложнением для больного ОИМ является и мерцательная аритмия, хронопатология которой мало изучена. Под нашим наблюдением находился 231 больной ОИМ, течение которого осложнилось мерцательной аритмией. У 138 пациентов мерцательная аритмия была купирована. Наибольшее число случаев ОИМ, осложнившегося мерцательной аритмией, наблюдалось в зимние месяцы - 35%, наименьшее - летом - 15%. Весна и осень заняли промежуточные положения: 26% и 25% соответственно. Если рассматривать распределение частоты случаев по времени суток, то обращает внимание некоторая стабильность. Во все времена года в интервале 8-12 ч частота случаев возникновения мерцательной аритмии возрастала. Исключение представлял лишь осенний период, когда число случаев мерцательной аритмии, наряду с интервалом 8-12 ч, возросло и в раннее вечернее время (16-20 ч).

Хронотерапевтическая эффективность купирования приступов мерцательной аритмии по нашим данным практически не зависела от пола и возраста больного. А вот сезоны года игра-

ли определенную роль в реализации купирующих мероприятий. Так, в интервале 0-4 ч лучшие результаты были отмечены весной и осенью; в 4-8 ч - только весной, в 16-20 ч - весной и летом, а в 20-24 ч - весной и осенью. Следовательно, весна является временем года с наибольшим благоприятствованием относительно терапевтических мероприятий по купированию мерцательной аритмии в разное время суток.

Анализируя клинический материал с использованием хронобиологических подходов, следует заметить, что возникновение приступов мерцательной аритмии при ОИМ во многом обусловлено нарушением процессов регулирования сердечной деятельности, проявляющихся в виде десинхроноза в структуре компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы. Степень выраженности этих нарушений во многом определяется хронотолерантностью пораженного миокарда и хронорезистентностью адаптивных систем. И это же, по-видимому, в определенной мере влияет на исход заболевания. С этой точки зрения определенный интерес представляют данные суточного и сезонного распределения случаев смерти и причин, приведших к ней. Так, в зимний период в ночные часы (0-4) причинами смерти чаще всего являются кардиогенный шок и электрическая нестабильность миокарда, в 12-16 ч - в основном кардиогенный шок, в 16-20 ч - прогрессирующая сердечная недостаточность и разрыв сердечной мышцы, а в 20-24 ч - преимущественно сердечная недостаточность.

В весенний период ранние ночные часы (0-4) становятся при ОИМ угрозой смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности, кардиогенного шока, электрической нестабильности миокарда и разрыва сердечной мышцы. В утренние часы (8-12) наиболее частой причиной летальных исходов являются электрическая нестабильность миокарда и разрыв сердечной мышцы (преимущественно у мужчин), в послеполуденные часы - прогрессирующая сердечная недостаточность, кардиогенный шок и электрическая нестабильность миокарда (преимущественно у женщин). В поздние вечерние часы основными причинами смерти у мужчин и у женщин чаще всего могут быть прогрессирующая сердечная недостаточность, кардиогенный шок (только у мужчин) и разрыв сердечной мышцы (преимущественно у женщин).

Летом в ночные часы причиной смерти чаще всего служит электрическая нестабильность миокарда, в предутренние - разрыв сердечной мышцы и прогрессирующая сердечная недостаточность (преимущественно у женщин); в утренние - прог-

рессирующая сердечная недостаточность (в основном у мужчин); в послеполуденные часы - кардиогенный шок; в ранние вечерние - прогрессирующая сердечная недостаточность и разрыв сердечной мышцы (преимущественно у мужчин); а в поздние вечерние часы - разрыв сердечной мышцы (преимущественно у женщин).

В осенний период года начало ночных часов чревато летальными исходами от прогрессирующей сердечной недостаточности, кардиогенного шока и электрической нестабильности миокарда преимущественно у мужчин, в ранние утренние часы у мужчин преобладающими причинами смерти являются прогрессирующая сердечная недостаточность и электрическая нестабильность миокарда, а у женщин - электрическая нестабильность и разрыв сердечной мышцы.

В утренние часы от прогрессирующей сердечной недостаточности и электрической нестабильности миокарда погибают преимущественно женщины. Основными причинами смерти в интервале дневных часов у женщин является прогрессирующая сердечная недостаточность, а у мужчин - разрыв сердечной мышцы. В ранние вечерние часы женщины погибают, как правило, от прогрессирующей сердечной недостаточности и кардиогенного шока, а в поздние вечерние часы от этих причин погибают преимущественно мужчины.

Следовательно, в каждом из сезонов года на протяжении суток есть периоды времени, когда конкретное осложнение ОИМ становится ведущим в усугублении тяжести течения болезни и в конце концов приводит к летальным исходам. Учитывая, что в конечном результате лечения ОИМ большую роль играет своевременность проведения превентивных и лечебных мероприятий, учитывающих хронорезистентность и хронотолерантность организма больного, мы предлагаем вниманию практических врачей таблицы, в которых указываются часы "риска" возникновения ОИМ и его осложнений в разные сезоны года (табл. 1, 2, 3, 4).

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ОИМ. Одним из ведущих механизмов адаптации к стрессорным воздействиям является активация центральных регуляторных механизмов, которые при действии эмоционально-болевых и других аналогичных раздражителей тормозят выход рилизинг-факторов и, как следствие, выход катехоламинов и кортикостерона. При отсутствии централизации системы управления возникают усло-

Таблица 1

Время риска развития нефатального ОИМ по часам суток и сезонам года

часы суток \ сезоны	ЗИМА	ВЕСНА	ЛЕТО	ОСЕНЬ
0-4				
4-8				
8-12				
12-16				
16-20				
20-24				

Таблица 2

Время риска развития фатального ОИМ по часам суток и сезонам года

часы суток \ сезоны	ЗИМА	ВЕСНА	ЛЕТО	ОСЕНЬ
0-4				
4-8				
8-12				
12-16				
16-20				
20-24				

Таблица 3

Время риска развития отека легких при ОИМ по часам суток и сезонам года

часы суток \ сезоны	ЗИМА	ВЕСНА	ЛЕТО	ОСЕНЬ
0-4				
4-8				
8-12				
12-16				
16-20				
20-24				

Таблица 4

Время риска возникновения мерцательной аритмии при ОИМ по часам суток и сезонам года

часы суток \ сезоны	ЗИМА	ВЕСНА	ЛЕТО	ОСЕНЬ
0-4				
4-8				
8-12				
12-16				
16-20				
20-24				

вия как для расширения зоны поражения сердечной мышцы, так и ведущие к срыву адаптационных процессов. С другой стороны, чрезмерная централизация управления может приводить к рассогласованию центрального и автономного контуров управления и возникновению электрической нестабильности миокарда (Я.Л.Габинский, 1982).

Результаты наших исследований показывают, что формирование суточных ритмов различных показателей гемодинамики и экстракардиальной регуляции, отражающих течение адаптационных процессов у больных с разным временем развития ОИМ, происходит не одинаково и существенно отличается от показателей больных с летальным исходом.

В первые сутки болезни, когда срабатывает "срочная" адаптация, реакции которой могут реализоваться лишь на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов, у больных утренней группы синдром "тревоги" был выражен весьма умеренно. Для них был характерен "утренний" тип активности гемодинамики со смещением акрофазы УО и СИ с 7 на 11 ч, с низким напряжением регуляторных механизмов и малой активностью адаптационных процессов. У больных этой группы в первые сутки регистрировались, как правило, наиболее высокие показатели активности парасимпатической системы на протяжении острого и восстановительного периода ИМ. В первые сутки болезни обращала на себя внимание вторая половина суток - время с 15 ч дня, когда начинала активизироваться симпатическая нервная система и быстро повышался ОПС при одновременном снижении УО и СИ. В эти часы суток наблюдалось нарастание напряжения в деятельности регуляторных механизмов. Коэффициент синхронизации исследуемых функций (КСФ) в первый день болезни достигает 0.58 ± 0.08 , а ИЦ - 1.88 ± 0.57 .

На вторые сутки болезни постепенно нарастало напряжение в системах регуляции, преимущественно за счет активности симпатoadренальной системы: увеличивался ОПС с одновременным снижением УО и СИ. Контроль же со стороны центрального контура управления сохранялся на прежнем уровне. Наиболее опасным периодом вторых суток, по нашим данным, явилось позднее вечернее время, когда наблюдалось снижение сердечного выброса, без компенсаторного повышения ОПС на фоне усиления напряженности в работе регуляторных механизмов, но без адекватного контроля со стороны центрального контура управления.

Особенно выраженные проявления десинхроноза у больных утренней группы наблюдались на 3-й день болезни: когда снижалось КСФ и усиливалась рассогласованность между нарастающей степенью напряжением регуляторных механизмов и контролем со стороны центрального контура управления. Монотонность суточных хронограмм указывала на низкую активность регулирующих механизмов в формировании приспособительных реакций.

К 10-му дню болезни синхронизация показателей вегетативного обеспечения и гемодинамики вновь нарастала, при весьма низких показателях УО и СИ, на фоне наиболее высоких значений ОПС. Продолжала в эти дни усиливаться активность симпатического отдела вегетативной нервной системы при одновременном снижении контроля со стороны центрального контура управления. Монотонность большинства хронограмм изучаемых показателей указывает на низкую активность формирования долговременной адаптации.

К 20-му дню болезни у больных с утренним развитием ОИМ хронограммы в своем большинстве приобретали синусоидальный характер с достоверной суточной амплитудой, продолжали нарастать среднесуточные показатели УО и СИ. Акрофаза последних сместилась на 7 ч утра, когда сердечная деятельность полностью подчиняется центральным контурам управления. Учитывая особенности периодичности двигательного и эмоционального режима у больных в стационаре, отмечалось в околополуденные часы закономерное повышение напряжения в деятельности регуляторных механизмов. У больных утренней группы в эти часы отмечалось рассогласование между нарастанием ИВ и резким снижением контроля со стороны центральных звеньев управления. Причем эта закономерность сохранялась и на 30-й день болезни. Складывается впечатление, что одной из причин развития ОИМ в утренние часы - с 8 до 12 ч у определенной категории больных являлась биоритмологическая особенность функционирования у них ЦНС, регулирующей гомеостаз: в частности, у этих больных имело место явное смещение акрофазы ИЦ на предутренние часы (с 3-х до 7 ч), а наибольшее физиологическое напряжение сердечно-сосудистой системы приходилось на более позднее время и сопровождалось активизацией симпатoadренальной системы. Несостоятельность центральной регуляции в это время, по нашему мнению, вероятно и является причиной утренних катастроф у больных с данной хроноструктурой гемодинамики.

Иначе протекают адаптационные реакции у больных с развившимся инфарктом миокарда в вечерние часы (от 20 до 24 ч). Первой отличительной особенностью является более высокая степень синхронизации (0.74 ± 0.06) суточной variability показателей, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы в первый день болезни. Эта синхронизация обеспечивалась в основном за счет активного включения механизмов срочной адаптации и проявлялась в высоких среднесуточных значениях УО, СИ и ИЦ при максимальных суточных размахах. Причем, при почти одинаковой степени контроля со стороны центрального контура управления у больных обеих групп, ИН вечерней группы достоверно ($P < 0.001$) был выше аналогичного показателя первых суток больных ОИМ утренней группы. Кроме этого, у больных вечерней группы с первого дня болезни мезоры ОПС были значительно выше показателей периферического сопротивления больных утренней группы.

На второй день исследования сохранялись прежние интервалы акрофаз УО и СИ, регистрируемые в 7 ч утра, сохранялась и достаточная синхронизация суточных ритмов исследуемых показателей, что обеспечивалось нарастанием контроля со стороны центрального контура управления и позволяло избежать перенапряжения в деятельности регуляторных процессов.

К 3-му дню болезни у больных вечерней группы начинала формироваться долговременная адаптация, выявлялся 12-часовой ритм большинства исследуемых показателей. ИЦ сохранялся на прежнем уровне и акрофаза его суточного колебания соответствовала акрофазе ИН. Складывалось впечатление, что более выраженный контроль со стороны центрального контура управления благоприятно влияет на течение заболевания, снижая степень напряжения адаптационных процессов.

На 10-й день исследования у больных вечерней группы, продолжал идти процесс формирования долговременной адаптации, но уже за счет повышения напряжения в работе регуляторных механизмов, и более выраженной активности симпатоадреналовой системы. В этот день обращала на себя внимание вторая половина дня, особенно после 15 ч дня, когда впервые у этих больных регистрировалось несоответствие между высоким ИН и резким снижением ИЦ. Эти данные указывали на перенапряжение в действии регуляторных механизмов и активизацию автономного контура управления.

Хотя с 20-х суток заболевания сформировались устойчивые суточные ритмы показателей гемодинамики, отражающие

особенности двигательного режима больных, находящихся в стационаре, однако, вторая половина дня и ранние вечерние часы оставались периодом опасным для развития различных осложнений. В 19 ч, когда у больных отмечалась наибольшая физическая и эмоциональная нагрузка (встречи с родственниками, прогулки и т.п.), регистрировались максимальные значения Ам и ИН, что отражало максимальную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и высокую степень напряжения регуляторных процессов. Но в эти же часы наблюдалось и резкое снижение ИЦ (0.86 ± 0.23), что несомненно отражало активное участие автономного контура в управлении сердечной деятельности, т.е. сердце больного ОИМ начало работать как бы "само по себе" и не в состоянии адекватно включиться в процесс адаптации.

На 30-й день исследования у больных вечерней группы в основном сформировалось устойчивые суточные ритмы с внутренней и внешней синхронизацией практически всех исследуемых показателей. Акрофазы УО, СИ, ИН, Ам сместились на вечернее время, что соответствовало максимальной физической активности на протяжении суток. В этом случае снижение степени напряжения и активизации адаптационных процессов мы расценивали как показатель устойчивой долговременной адаптации.

Следовательно, хотя у больных утренней группы фаза тревоги общего адаптационного синдрома и активность компенсаторных реакций в первые дни болезни менее выражены, однако и формирование устойчивой долговременной адаптации идет значительно медленнее, чем у больных вечерней группы, у которых адаптационные механизмы более активно включаются в процессы жизнеобеспечения с повышением напряжения и централизации регуляторных функций.

К моменту формирования долговременной адаптации, когда организм больного восстанавливает свои исходные биоритмологические процессы, на новом уровне его функционирования, удается выявить различия в суточных ритмах не только гемодинамических параметров, но и показателей экстракардиальной регуляции со стороны ЦНС у больных с различным временем развития ОИМ, что на наш взгляд, может внести дополнительную ясность в изучаемую проблему.

Степень активности центрального контура управления на разных этапах течения ОИМ, осуществляющего контроль за функционированием ССС и ее суточной динамикой определяет не

только тяжесть заболевания и прогноз, но и позволяет выявить периоды опасные по развитию срыва адаптации и возникновению различных осложнений.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНОПАТОЛОГИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. Как уже указывалось, измерения ЭП клеток крови проводилось на установке PARMOQUANT 2 фирмы Carl Zeiss Jena, а текстурообразующие свойства плазмы крови определялись методом поляризационной микроскопии с использованием для объективизации анализа компьютерной экспертной системы "Паттерн".

В ходе исследования были выделены три типа текстур: дендриты, сферолиты, игольчатые кристаллы, отражающие биофизические изменения в жидкостных субстратах организма (рис. 1, 2, 3).

Известно, что при инфаркте миокарда происходит нарушение распределения метаболитов между кровью и тканями, сопровождающиеся изменениями уровня глюкозы, ее превращений, белковых фракций и небелковых азотосодержащих компонентов крови, сдвигами липидного состава и энзимогаммы крови. Генез этих изменений, свидетельствующих о дезорганизации всех видов обмена больного организма, сложен и суммарно отражает глубокие нарушения на всех уровнях гомеокинетических систем, в том числе и их биофизические характеристики. Выход большого количества метаболитов в кровь в первые трое суток заболевания отражается на величине измеряемых биофизических параметров. Так, значения показателя преломления плазмы крови (ПППК), непосредственно отражающие глубину нарушения химизма крови достоверно различаются в группах больных с различной локализацией процесса, степенью ОСН и наличием или отсутствием осложнений.

Исследования, проведенные нами в течение трех первых суток заболевания у больных с различными размерами ОИМ, позволили определить временные рамки реакции биофизических показателей на метаболические изменения в организме, связанные с инфарктом миокарда, и выявить биоритмологические особенности их суточной динамики (табл. 5).

Наибольшей диагностической ценностью из биологических параметров обладает мезор измеряемых биофизических характеристик. Так, мезор суточной динамики ПППК коррелирует с тяжестью течения ОИМ в группах с различными степенями ОСН, с наличием осложнений и различными размерами ИМ, мезор суточ-

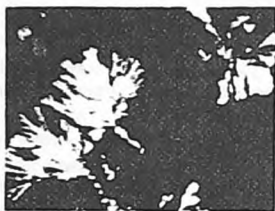


Рис. 1 Текстуры типа дендритов, наблюдаемые в плазме крови больных ОИМ.



Рис. 2 Текстуры типа сферолитов, наблюдаемые в плазме крови больных ОИМ.

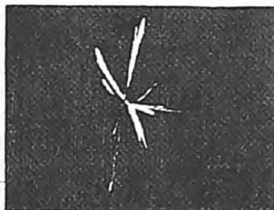


Рис. 3 Текстуры типа игольчатых кристаллов, наблюдаемые в плазме крови больных ОИМ.

Таблица 5

Распределение по часам суток различных текстур сыворотки крови у больных ОИМ

Большие инфаркты				Средние инфаркты			Малые инфаркты		
часы суток	1-й день	2-й день	3-й день	1-й день	2-й день	3-й день	1-й день	2-й день	3-й день
4									
8			 						
12		 							
16									
20									
24	 			 					

○ – дендриты ● – сферолиты  – игольчатые кристаллы

Таблица 6

Дифференциально-диагностическая таблица средне-суточных значений биофизических показателей у больных ОИМ в первые трое суток болезни

Биофизические показатели		Благоприятное течение			Неблагоприятное течение		
		1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
Показатель преломления		≤ 1.3498	≤ 1.3499	≤ 1.3503	≥ 1.3510	≥ 1.3512	≥ 1.3513
ТЕКСТУРЫ	Дендриты	≥ 0.889	≥ 1.031	≥ 0.774	≤ 0.580	≤ 0.651	≤ 0.768
	Сферолиты	≤ 0.108	≤ 0.138	≤ 0.114	≥ 0.232	≥ 0.289	≥ 0.204
	Игольчат. кристаллы	НЕТ	НЕТ	НЕТ	≥ 0.130	≥ 0.194	≥ 0.205
ЭФП эритроцитов		≥ 1.206	≥ 1.193	≥ 1.204	≤ 1.165	≤ 1.182	≤ 1.208

ной динамики текстурообразования - с тяжестью течения ОИМ в группах с различными степенями ОСН (по дендритам, сферолитам и игольчатым кристаллам), с различными размерами ИМ (по дендритам, сферолитам и игольчатым кристаллам), а суточный мезор ЭФП эритроцитов коррелирует с тяжестью течения ОИМ в группах с различными размерами ИМ, с различной степенью ОСН.

По-видимому, природа изменения ПППК и текстурообразования одна и та же и связана с метаболическими сдвигами в крови, происходящими в острый период ИМ.

Для выявления механизма образования текстур плазмы крови нами были проведены эксперименты *ин витро* по моделированию оптически анизотропных текстур, наблюдаемых методом поляризационной микроскопии. Мы проанализировали текстурообразование при кристаллизации отдельных химических компонентов плазмы крови и многокомпонентных систем. В качестве растворителя использовался физиологический раствор, компоненты которого не образуют оптически активных текстур. В ходе этих исследований был выявлен ряд веществ, которые по отдельности или в сочетании с другими веществами могут образовывать оптически активные текстуры. К ним относятся липиды, белки, некоторые метаболиты гликолиза (в том числе АТФ и пировиноградная кислота) и аминокислоты.

Наиболее активное текстурообразование наблюдается при кристаллизации аминокислот и метаболитов реакций гликолиза с образованием всех типов текстур, наблюдаемых в плазме крови. Белки, липиды и белково-липидные комплексы кристаллизуются в основном с образованием жидкокристаллических линий, что наблюдается в плазме крови у здоровых людей. Текстуры, аналогичные наблюдаемым в плазме крови больных ОИМ, образуются при кристаллизации аминокислот, пирувата, АТФ и их композиций, растворенных в физиологическом растворе в физиологических концентрациях и превышающих их.

Так, игольчатые кристаллы, аналогичные наблюдаемым в плазме крови больных при клинической картине ОИМ с III-IV степенью ОСН формируются при кристаллизации пирувата, растворенного в физиологическом растворе в концентрации, превышающей нормальную.

Таким образом, появление игольчатых кристаллов может свидетельствовать о значительных нарушениях в энергообмене связанных с развитием сердечной недостаточности.

Известно также, что при инфаркте миокарда в крови на-

растает уровень азотсодержащих продуктов белкового распада и небелкового происхождения.

Наши исследования показали, что некоторые аминокислоты, содержащиеся в крови, также могут образовывать игольчатые кристаллы. К ним, в частности, относятся пролин, треонин и тирозин. Изменение соотношения аминокислот в крови может служить причиной появления текстур этого типа.

Суточная динамика ЭФП у больных ОИМ имеет свои особенности и снижение ее показателей является неблагоприятным прогностическим признаком. В равной мере прогностически неблагоприятным признаком является появление игольчатых кристаллов больших размеров и сферолитов в первые и начале вторых суток заболевания.

Имея различную информативность и различные временные рамки реакции на гуморальный сдвиг при ОИМ, ПППК, показатель структурообразования S и ЭФП эритроцитов в комплексе формирует картину состояния адаптивных процессов, происходящих в организме, и позволяет оценивать эффективность проводимого лечения, прогнозировать течение заболевания (табл. 6).

Анализ корреляционных значений биофизических параметров крови с клиническими оценками состояния больных ОИМ позволяет представить адаптационную реакцию, включающую все процессы обмена больного организма, как совокупный результат, выраженный в виде изменения оптических, агрегационных и структурных свойств крови.

ВЫВОДЫ

1. На протяжении суток и сезонов года существуют интервалы времени, в течение которых наиболее часто возникает острый инфаркт миокарда и его осложнения. Прослеживается определенная зависимость между частотой возникновения ОИМ, временем суток и полом больного. Время, в течение которого наблюдается наибольшая частота ОИМ, следует отнести к часам повышенного риска.

2. Острый инфаркт миокарда на протяжении суток наиболее часто возникает в интервале их первой половины от 0 до 12 ч, максимум числа случаев ОИМ приходится на четырехчасовой период от 8 до 12 ч, который и является временем повы-

шенного риска. Наименьшее число случаев ОИМ наблюдается в часы позднего вечера - 20-24 ч - время относительного благополучия. Различия в частоте возникновения ОИМ, по-видимому, обусловлены околосуточным ритмом активности вегетативной нервной системы: утром - максимальная активность симпатического звена, вечером - парасимпатического.

3. Наиболее неблагоприятны по развитию ОИМ зимний и переходные сезоны (осень и весна) года - 83% всех случаев ОИМ за год регистрируется в это время. Столь высокая частота в отмеченные периоды года обусловлена, по-видимому, сезонной перестройкой гомеостаза, коронарного обеспечения, гемостаза и эрготропной функции сердца. Отмечаются различия в часах повышенного риска развития ОИМ по сезонам года у мужчин и женщин. У мужчин зимой часами риска является утреннее время - с 4 до 8 ч утра, весной и осенью - с 8 до 12 ч, летом - часы ранней ночи - с 0 до 4 ч и с 12 до 16 ч дня. У женщин, за исключением весеннего периода, во все сезоны года максимум случаев ОИМ падает на интервал времени от 8 до 12 ч, весной - на раннее вечернее время - от 16 до 20 ч.

4. На исход инфаркта миокарда, при прочих равных условиях, определенное влияние оказывает время его возникновения. Временем наибольшего риска развития фатального инфаркта миокарда в весенний и осенний период для женщин и мужчин является временной интервал от 8 до 12 часов. В летний период он смещается на 12-16 часов, а зимой у женщин приходится на 8-12 часов, у мужчин - на 4-8.

Нефатальные инфаркты миокарда весной, осенью и летом чаще развиваются в интервалах 0-4 часа и 16-20 часов. Весной в интервале 16-20 часов он чаще развивается у женщин, а осенью - у мужчин. В зимний период года временем наибольшего риска для развития нефатальных инфарктов у женщин и у мужчин является время от 4 до 8 часов.

5. Часами повышенного риска для развития отека легких является время раннего вечера - 16-20 ч. В случаях повторного инфаркта миокарда временной диапазон возможного возникновения отека легких расширяется и занимает период от 12 до 20 ч. Отек легких, как осложнение острого инфаркта миокарда, с наибольшей частотой встречается в зимний период (28%) и меньше всего в летний период года (20.9%). Эффективность купирования отека легких во многом обусловлена хронотолерантностью и хронорезистентностью организма, а

также временем возникновения последнего. Развитие отека легких в интервале 4-8 ч чаще завершается благополучно.

6. Хронотерапевтический эффект купирования отека легких по часам суток в разные сезоны года существенно различен: зимой он достигает максимальных значений в поздние вечерние и ночные часы (20-24-4 ч) - 44-47%; весной он наиболее выражен в утреннее и дневное время (8-12-16 ч) - 46-47%; летом эффект купирования отчетливо проявляется в утренние часы - 8-12 - 47%; а осенью - в вечерние (16-20 ч) и ночные часы (0-4 ч) - 30-33%. Следует отметить, что хронотерапевтический эффект купирования отека легких у женщин в 1.5-2 раза выше, чем у мужчин.

7. Мерцательная аритмия, как осложнение острого инфаркта миокарда, по нашим данным встречается в 13% случаев. Наибольшая частота случаев возникновения мерцательной аритмии наблюдается в утреннем интервале времени (8-12 ч) - 23.8% у женщин и 31.4% у мужчин - преимущественно у лиц пожилого возраста от 61 года и старше. Имеется отчетливая сезонная зависимость возникновения мерцательной аритмии при ОИМ: наибольшее число случаев мерцательной аритмии наблюдается в зимний период - 36%, наименьшее - летом - 15%. Во все времена года (исключение представляет осень) частота случаев мерцательной аритмии возрастает в интервале 8-12 часов. Осенью часами риска наряду с интервалом 8-12 ч является раннее вечернее время (16-20 ч).

8. Эффективность купирования мерцательной аритмии во многом связана со временем суток, первичностью или повторностью инфаркта миокарда. При первичном инфаркте наилучший результат купирования мерцательной аритмии достигается в ночное время (0-4 ч) - 80%, при повторном инфаркте - только 45%.

Сезоны года оказывают определенное влияние на хронотерапевтический эффект купирования мерцательной аритмии. В интервале 0-4 часа лучшие результаты получены весной и осенью, в 4-8 часов - только весной, в 16-20 часов - весной и летом, в 20-24 часа - весной и осенью. Весенний период года является наиболее благоприятным относительно терапевтических мероприятий по купированию мерцательной аритмии в любое время суток.

9. В формировании адаптивных процессов у больных острым инфарктом миокарда существенную роль играет фактор времени: у больных с ОИМ, развившемся в утренние часы, фаза

тревоги общего адаптационного синдрома и активность компенсаторных реакций в первые дни болезни менее выражены, чем у больных с "вечерними" инфарктами, и формирование устойчивой долговременной адаптации идет значительно медленнее.

10. К моменту формирования долговременной адаптации, когда организм больного восстанавливает свои исходные биоритмологические процессы, на новом уровне его функционирования, выявляются различия в суточных ритмах гемодинамических параметров и показателях экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных с различным временем развития ОИМ.

11. Степень активности центрального контура управления (ИЦ) на разных этапах течения ОИМ, осуществляющего контроль за функционированием сердечно-сосудистой системы и ее суточной динамикой, определяет не только тяжесть заболевания и прогноз, но и позволяет выявить периоды опасные по развитию срыва адаптации и возникновению различных осложнений.

12. Биофизическими исследованиями установлено, что в образцах плазмы крови больных ОИМ образуются три основных типа текстур: дендриты, сферолиты и игольчатые кристаллы. Их содержание и динамика коррелируют с клинической картиной заболевания и отражают физико-химические изменения в жидкой части крови организма и, в целом, достоверно соответствуют тяжести заболевания. Появление дендритов отражает формирование метаболических изменений, свидетельствующих о благоприятных условиях процессов репарации поврежденного миокарда, а появление игольчатых кристаллов - о возможных осложнениях.

13. Анализ хронобиологических данных текстурообразования в образцах плазмы крови выявил следующие закономерности:

При больших инфарктах в 1-й день заболевания в дневное и раннее вечернее время в максимальных значениях присутствуют в плазме крови сферолиты, а дендриты и игольчатые кристаллы накапливаются в полуночные часы. На 2-й день сферолиты в наибольших количественных значениях обнаруживаются в утреннее (8 ч) и раннее вечернее время (20 ч), создавая картину 12-часового ритма.

Дендриты и игольчатые кристаллы максимальные значения приобретают в полуденное время. 3-и сутки заболевания характеризуются наличием всех видов текстур в интервале от 4

до 8 ч.

При инфарктах малых размеров: в 1-е сутки имеется полный набор всех текстур. Расположение максимумов, как и ранее, у дендритов наблюдается в дневное время (12 ч и 16 ч), у игольчатых кристаллов и сферолитов - в позднее вечернее время от 20 до 24 ч. В последующие сутки регистрируются максимумы параметров s только у дендритов и в основном в утреннее время (8-12 ч).

Анализ этих данных позволяет высказать предположение о том, что образование дендритных кристаллов в определенной степени отслеживает активизацию репаративных процессов, а образование игольчатых кристаллов и сферолитов отслеживает деструктивные процессы организма.

14. Исследования ПППК на протяжении всего периода лечения больных ОИМ показали, что ПППК не является стабильной величиной на протяжении суток - он весьма вариабелен, и характеризует биоритмологические процессы, происходящие в организме.

Достоверные различия ПППК между группами с различной локализацией ИМ наблюдались на 2-е сутки - в 16, 20 и 24 ч и на 3-и сутки - в 12, 16 и 20 ч. При этом среднесуточные значения ПППК в указанных группах достоверно различались только в первые трое суток заболевания.

Достоверные различия для групп с 0-I и II ст. ОСН наблюдались в 15 ч 1-х и 2-х суток от начала заболевания ($p < 0.005$), достоверные различия показателя ПППК между группами больных со II и III-IV ст. ОСН отмечены только на 3-и сутки - в 19 и 23 ч ($p < 0.05$).

Величина ПППК положительно коррелирует с клиническим течением заболевания и может являться критерием тяжести течения болезни.

15. При анализе механизмов текстурообразования было выявлено, что наиболее активное текстурообразование наблюдается при кристаллизации аминокислот и метаболитов реакций гликолиза с образованием всех типов текстур, наблюдаемых в плазме крови. Белки, липиды и белково-липидные комплексы кристаллизуются в основном с образованием жидкокристаллических линий, что наблюдается в плазме крови у здоровых людей. Текстуры, аналогичные наблюдаемым в плазме крови больных ОИМ, образуются при кристаллизации ряда аминокислот и продуктов гликолиза (пирувата, АТФ и их композиций), растворенных в физиологическом растворе в физиологических кон-

центрациях и превышающих их.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Суточный ритм показателей функционального состояния сердца в первые сутки ОИМ// Хронобиология и хронопатология: Тез. докл. Всесоюз. конф.- М.: 1981.- С.69 (соавт. И.Е.Оранский, В.Л.Габинский)

2. Автокорреляционный анализ в оценке экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных ОИМ// Нарушения ритма сердца: Межвед. сб. науч. тр.- Свердловск: 1983.- С.25-31.

3. Нитроглицерин и гальванизация у больных острым инфарктом миокарда// Тез. Докл. IV Всерос. съезда физиотерапевтов и курортологов.- М.: 1984.- С.101-102 (соавт. И.М.Хейнонен, М.С.Фрейдлина)

4. Математико-статистический анализ сердечного ритма в динамических суточных исследованиях у больных ОИМ// III Всесоюз. съезд кардиологов: Тез. докл.- Свердловск: 1985.- С.613-614 (соавт. И.М.Хейнонен, И.Е.Оранский, М.С.Фрейдлина)

5. Суточная вариабельность некоторых показателей гемодинамики у больных ИБС жителей Урала и ее динамика под влиянием лечения на южных курортах// Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины: Тез. докл. конф.- Уфа: 1985.- Т.2.- С.137-138 (соавт. А.П.Гребеншиков, Т.А.Попова, И.Б.Миронова, Г.Е.Талалаева, М.С.Фрейдлина, А.А.Рудаков)

6. Повторные инфаркты миокарда и инфаркты миокарда у молодых (по данным анализа работы Инфарктного Центра)// Диагностика и лечение неотложных состояний. Пути их совершенствования в городской клинической больнице скорой медицинской помощи: Тез. к 50-летию больницы.- Свердловск: 1989.- С.92-93 (соавт. Л.П.Головизникова, С.В.Карташова, Т.О.Шипицина, В.М.Фридман)

7. Суточный ритм развития летальных осложнений у больных острым инфарктом миокарда// Диагностика и лечение неотложных состояний.- Свердловск: 1989.- С.94-96 (соавт. М.С.Фрейдлина, И.М.Шифрин и пр.)

8. Влияет ли время суток развития инфаркта миокарда на

величину некроза сердечной мышцы// Тез. докл. III Всесоюз. конф. по хронобиологии и хрономедицине.- Ташкент: 1990.- С.32 (соавт. М.С.Фрейдлина, И.М.Хейнонен)

9. Зависимость летальных осложнений у больных ОИМ от времени суток его развития// Там же: С.34-35 (соавт. И.М.Хейнонен, М.С.Фрейдлина)

10. Некоторые подходы к хронотерапии острого инфаркта миокарда// Временная организация чувствительности организма к биологически и экологически активным веществам: Тез. докл. совеш. Пробл. комиссии АМН СССР по хронобиологии и хрономедицине.- Свердловск: 1991.- С.95-96 (соавт. И.Е.Оранский, И.М.Хейнонен, М.С.Фрейдлина, В.Л.Габинский)

11. Некоторые результаты реабилитационных мероприятий по данным Инфарктного Центра// Лечение больных сердечно-сосудистой патологией в здравницах Уральского региона. Нетрадиционные методы лечения: Тез. докл. науч.-практ. конф.- Н.Тагил: 1992.- С.28-29 (соавт. Л.А.Ветрова, Н.Г.Макушкина)

12. Оптимизация биостимулирующего действия излучения гелий-неонового лазера у больных ОИМ// Там же: С.25-26 (соавт. Ю.Р.Яковлев, С.В.Яковлева)

13. Проблемно-ориентированная обучаемая экспертная система "паттерн" для биомедицинской диагностики// Информатика и здоровье-92: Каталог выставки-семинара.- Киев: 1992.- С.12 (соавт. Ю.Р.Яковлев, С.В.Яковлева)

14. Суточные ритмы структурообразования липидных комплексов в сыворотке крови при различных осложнениях течения инфаркта миокарда// Ишемическая болезнь сердца: Синдром Х. Динамический коронарный стеноз. Безболевая ишемия миокарда: Тез. докл. симп.- Томск: 1992.- С.35 (соавт. Ю.Р.Яковлев, С.В.Яковлева)

15. Динамика суточных ритмов электрофоретической подвижности клеточных элементов крови в реабилитационный период у пациентов, перенесших инфаркт миокарда// Лечение больных сердечно-сосудистой патологией в здравницах Уральского региона. Нетрадиционные методы лечения: Тез. докл. науч.-практ. конф.- Н.Тагил: 1992.- С.26 (соавт. Ю.Р.Яковлев, С.В.Яковлева, Е.М.Хохлова)

16. Adaptation processes in patients with acute myocardial infarction// The III World Congress of the International Society for Adaptive Medicine: Program and Abstracts.- Tokyo: 1993.- P.63 (with M.S.Freidlina)

17. Does the time of development of myocardial infarction influence its size?// European Meeting of Societies of Chronobiology - GERB'93 (Abstracts).- Paris: 1993 (with M.S.Freidlina)

18. Diurnal stroke volume variations in patients with AMI in the course of the first month of illness// European Meeting of Societies of Chronobiology - GERB'93 (Abstracts).- Paris: 1993 (with I.E.Oransky, M.S.Freidlina)

19. Lyotropic blood serum liquid crystals as indications of the organism's adaptation in acute myocardial infarction// The III World Congress of the International Society for Adaptive Medicine: Program and Abstracts.- Tokyo: 1993.- P.63 (with Yu.R.Yakovlev, S.V.Yakovleva)

20. Chronological studies of optical blood plasma textures during acute period of myocardial infarction// European Meeting of Societies of Chronobiology - GERB'93 (Abstracts).- Paris: 1993 (with Yu.R.Yakovlev, S.V.Yakovleva)