

Институт клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Козловская Ирина Леонидовна**

**ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Ю. А. Карпов

Научный консультант:  
доктор физико-математических наук  
К. Г. Рубинштейн

Москва – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1. ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ГОДА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	13
1.1.1. Сезонная динамика смертности от ССЗ, ИБС и ИМ, заболеваемости и летальности при ОКС. Основные тенденции .....	14
1.1.2. Данные о связи времени года с лабораторно-инструментальными характеристиками ИМ .....	18
1.1.3. Связь времени года с выраженностью симптомов ИБС.....	20
1.1.4. Факторы, ассоциированные с выраженностью сезонных изменений заболеваемости и смертности .....	20
1.2. ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ВОЗДУХА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	29
1.2.1. Влияние холода на течение ишемической болезни сердца.....	32
1.2.2. Влияние жары на течение ишемической болезни сердца .....	36
1.3. ВЛИЯНИЕ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУХА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	44
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>47</b>
2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ О ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ В СТАЦИОНАРЫ Г. МОСКВЫ В 2009–2012 ГГ. ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА....	47
2.1.1. Материал исследования .....	47
2.1.2. Статистический анализ .....	48
2.2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА 100 ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	51
2.2.1. Критерии включения.....	51
2.2.2. Дизайн проспективного исследования .....	52
2.2.3. Статистический анализ .....	55
2.2.4. Методика анализа вариабельности ритма сердца при телеметрии ЭКГ и аппаратура, применявшаяся при регистрации и обработке ЭКГ .....	56
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>61</b>
3.1. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ О ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....	61

3.1.1. Метеорологическая обстановка в изучаемый период. Изучение погодных факторов .....	61
3.1.2. Характеристика пациентов, госпитализированных с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в Москве в 2009–2012 гг. ....	62
3.1.3. Связь числа госпитализаций с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардии с метеорологическими факторами .....	66
<b>3.2. ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА 100 ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....</b>	<b>72</b>
3.2.1. Погодные условия за период наблюдения .....	73
3.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование .....	75
3.2.3. Сезонное распределение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и жалоб за период наблюдения .....	77
3.2.4. Результаты лабораторно-инструментального обследования .....	83
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>97</b>
4.1. Связь числа госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома и самочувствия пациентов с ишемической болезнью сердца со временем года .	97
4.2. Связь числа госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, а также самочувствия пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с температурой воздуха .....	100
4.3. Связь динамики острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, а также самочувствия пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с волнами жары и холода .....	100
4.4. Возможные причины ухудшения состояния пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечно-сосудистыми осложнениями в холодное время года и в жару .....	104
4.5. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов, связанные с жарой .....	104
4.6. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов, связанные с холодным временем года .....	107
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>110</b>
ВЫВОДЫ .....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	111
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>112</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>115</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>138</b>
Приложение А (обязательное) Примеры опросников самочувствия пациентов, применявшихся в исследовании .....	138

Приложение Б (справочное) Температурные рекорды за период 2009-2012 гг. в Москве.....	142
Приложение В (обязательное) Связь метеорологических показателей с числом госпитализаций с диагнозом нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда по половозрасным группам .....	144
Приложение Г (обязательное) Временные ряды среднесуточной температуры воздуха и госпитализаций с диагнозом нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда во время волн жары и холода ...	146
Приложение Д (справочное) Температурные рекорды за период 2012–2015 гг. ....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности и утраты трудоспособности как в России, так и за рубежом. Вклад ишемической болезни сердца (ИБС) в смертность от сердечно-сосудистых событий (ССС) составляет около 50% [1–3]. Учитывая большую клиническую и социальную значимость ИБС, выявление и изучение новых факторов, предрасполагающих к ухудшению ее течения, а также разработка мероприятий, направленных на сохранение здоровья граждан, являются актуальными задачами современного здравоохранения.

Связь показателей состояния атмосферы с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе, ИБС, показана в крупных международных исследованиях, охвативших ряд популяций в различных климатических поясах (EUROWINTER, MONICA) [4, 5]. Среди наиболее значимых показателей состояния атмосферы чаще всего рассматриваются температура воздуха [4–7], относительная влажность воздуха [6], атмосферное давление [7], реже: скорость ветра, количество дней со снежным покровом или уровень снежного покрова, количество солнечных часов за день, а также различные комбинированные индексы [8–10].

Кроме того, отечественными и зарубежными авторами отмечена сезонность смертности от ИБС и заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) с пиком в осенне-зимний период и минимумом в летний [4, 5, 11-13]. Факторы, увеличивающие риск смерти и развития инфаркта миокарда (ИМ) в зимнее время, по данным разных исследователей оказались неодинаковыми и включали пол, возраст, анамнез, локальные погодные-климатические особенности, бытовые условия, расовую принадлежность [4–13].

Установлено, что для каждого региона существует температурный режим, при котором частота сосудистых событий минимальна. Для Москвы температура воздуха, соответствующая наименьшей ССС, составляет 18–20 °С [11]. В дни,

когда среднесуточная температура оказывается выше или ниже данного диапазона, отмечается рост ССС.

Помимо отдельных неблагоприятных дней, в литературе принято выделять волны жары и холода, – периоды экстремального повышения температуры воздуха летом и ее понижения зимой, продолжающиеся в течение относительно длительного времени (от нескольких дней до месяцев), сопровождающиеся значительным увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [13]. После волны жары описаны периоды снижения заболеваемости и смертности, по сравнению с исходным уровнем, что может быть объяснено преждевременным наступлением ССО на фоне волн жары. В литературе данный феномен получил название «эффект жатвы», или «смещения смертности» [13].

В качестве патогенетических механизмов развития ИМ, а также снижения толерантности к физическим нагрузкам у больных ИБС под воздействием температурного фактора в зимнее время, рассматривались периферическая вазоконстрикция и повышение ЧСС за счет орто-симпатического рефлекса (активируемого холодовым воздействием на термо- и ноцицепторы кожи), повышение артериального давления (АД), а следовательно, и потребности миокарда в кислороде [14]; рефлекторный спазм коронарных артерий, развивающийся при раздражении холодových рецепторов кожи и слизистой оболочки дыхательных путей, приводящий к снижению доставки кислорода к миокарду и возможному нарушению целостности покрышки нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) с последующим тромбозом [15, 16]; увеличение заболеваемости респираторными инфекциями, что, с одной стороны, может приводить к активации системного воспаления и провоцировать тромботические осложнения, а с другой стороны, за счет повышения температуры тела и роста частоты сердечных сокращений (ЧСС), способствует увеличению потребности миокарда в кислороде [14]. В относительно недавнем исследовании А. Schneider с соавторами (2008) повышение концентраций биомаркеров воспаления, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, интерлейкина-6 (ИЛ-6) у

больных с доказанной ИБС на фоне снижения температуры воздуха было отмечено даже в отсутствие респираторных заболеваний [17].

W.R. Keatinge с соавторами (1984) показали, что у здоровых добровольцев на фоне холодового воздействия имеет место гемоконцентрация и снижение уровня протеина С плазмы; подобные изменения у больных ИБС могут приводить к увеличению риска тромбообразования зимой [11].

Во время летней волны жары в числе причин, приводящих к увеличению частоты развития ИМ, называют механизмы, направленные на охлаждение организма: усиление потоотделения и гемоконцентрацию, а также повышение нагрузки на миокард, вследствие перераспределения крови и усиления кожного кровотока [19].

Большинство опубликованных исследований, посвященных изучению связи течения ИБС с погодными факторами, представляют собой либо ретроспективный статистический анализ эпидемиологических данных, либо, значительно реже, проспективное наблюдение за пациентами. При изучении литературы нами не найдено исследований, в которых бы были сопоставлены в пределах одного региона результаты ретроспективного анализа и проспективного наблюдения за пациентами в рамках определенной нозологии. Кроме того, в настоящее время активно развиваются телеметрические технологии, однако в литературе нам встретилось только одна работа с применением методов с дистанционного наблюдения за пациентами ИБС при различных погодных условиях [20]. Применение и разработка методов дистанционного наблюдения за больными является особенно перспективными в изучении влияния погодных факторов на ССЗ, т.к. передача данных может производиться самим пациентом непосредственно в момент изменения состояния атмосферы.

В настоящее время изучение влияния погодных и климатических факторов на течение болезней системы кровообращения и разработка профилактических мероприятий, а также просветительская деятельность проводится во всем мире в рамках международных и национальных проектов. Среди них проект Всемирного Банка «Изменение Климата», программа ВОЗ «Изменение климата и здоровье

людей», а также проект Европейского регионального бюро ВОЗ «Изменение климата и стратегии адаптации к нему в интересах охраны здоровья населения» (сCASHh) и др. В 1988 г. была создана Межправительственная группа экспертов по изменению климата (IPCC, МГЭИК), в задачи которой также входит оценка риска глобального изменения климата.

Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии состояния атмосферы на течение ИБС весьма противоречивы, механизмы влияния погодных факторов остаются неясными. Поэтому работа по данному направлению остается актуальной задачей современной науки.

**Цель исследования:** изучить влияние изменения погодных факторов на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и динамику ряда лабораторно-инструментальных показателей у больных ИБС.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать связь числа госпитализаций по скорой медицинской помощи больных с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, проживающих в г. Москве, со временем года и изменением основных показателей состояния атмосферы.

2. Изучить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС в зависимости от времени года и основных показателей состояния атмосферы и их изменений.

3. Выделить наиболее значимые показатели состояния атмосферы, влияющие на состояние больных с стабильной ИБС.

4. Оценить связь динамики некоторых маркеров воспаления, показателей системы гемостаза и гемоконцентрации со временем года и изменением погодных факторов.

5. С помощью методов дистанционного контроля оценить связь состояния больных ИБС с возникновением экстремальных погодных условий и изменением метеорологических параметров.



### **Научная новизна**

Впервые связь числа госпитализаций по поводу ОКС с показателями состояния атмосферы, а также волнами жары в различных группах по полу и возрасту изучена на территории всего московского региона, выявлены наиболее неблагоприятные метеоусловия. По данным проспективного наблюдения, волны жары и холодное время года (ноябрь – март) оказались наиболее неблагоприятными периодами для больных стабильной ИБС. При сопоставлении показателей variability ритма сердца у больных ИБС с среднесуточной температурой воздуха обнаружено статистически значимое снижение pNN50, RMSSD, HF (отражающих активность парасимпатической нервной системы) при среднесуточной температуре воздуха  $< -2^{\circ}\text{C}$  и  $> +21^{\circ}\text{C}$ , а также снижение LF и LF/HF (отражающих чувствительность барорефлекса) при среднесуточной температуре воздуха  $> +21^{\circ}\text{C}$ .

### **Практическая значимость**

Предложен метод комплексного дистанционного контроля состояния пациентов с ИБС в различных погодных условиях. Для изучения связи динамики показателей variability ритма сердца со временем года и показателями состояния атмосферы предложен метод, основанный на самостоятельной дистанционной регистрации ЭКГ пациентами.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Динамика госпитализаций по поводу ОКС в г. Москве характеризуется сезонной цикличностью, наибольшее количество случаев имеет место зимой, наименьшее – летом. Разброс между максимальным и минимальным числом госпитализаций составляет 19–22%. На фоне волн жары общее число госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС значимо не увеличивается.

2. Для пациентов с ИБС в г. Москве наиболее благоприятным периодом является лето вне жары, число жалоб пациентов в это время минимально, ССО в изучаемой группе пациентов не наблюдалось. Большинство жалоб пациентов, а также ССО, включая ОКС, имеет место в холодное время года и в периоды волн жары.

3. У больных ИБС в холодное время года отмечается повышение уровня тромбокрита, гематокрита и гемоглобина, что обусловлено гемоконцентрацией и является одним из предрасполагающих факторов тромбообразования зимой. Также в холодное время года отмечается увеличение в крови уровня коэффициента анизотропии эритроцитов (КАЭ). У больных со стенокардией число лиц с повышенным содержанием предикторов неблагоприятных сосудистых событий: С-реактивного белка и КАЭ зимой растёт. Во время жары отмечено повышение концентрации креатинина и снижение концентрации калия крови.

4. При дистанционном мониторинге ЭКГ, как в периоды волн жары (среднесуточная температура воздуха  $> 21^{\circ}\text{C}$ ), так и в холодное время года (среднесуточная температура воздуха  $< -2^{\circ}\text{C}$ ), отмечается достоверное снижение показателей variability ритма сердца  $\text{pNN50}$ ,  $\text{RMSSD}$  и  $\text{HF}$ , отражающих активность ПНС; также на фоне волн жары имеет место значимое снижение  $\text{LF}$  и  $\text{LF/HF}$ , что соответствует ослаблению чувствительности барорефлекса. Самостоятельная дистанционная регистрация ЭКГ пациентами может быть применена для комплексного дистанционного наблюдения за состоянием пациентов в различных погодных условиях и сопоставления динамики показателей variability ритма сердца с изменениями метеофакторов.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработкой полученных результатов. Статистическая обработка данных произведена с помощью пакета программ STATISTICA 13. Учитывая существование взаимосвязи между метеорологическими факторами, перед построением дисперсионных и регрессионных моделей в ретроспективной части исследования предварительно был проведен отбор факторов и регрессоров. С целью решения проблемы *мультиколлинеарности* из матрицы парных

*корреляций* в анализ были взяты факторы с коэффициентом корреляции менее 0,3. Исключение сделано для сезона и температуры (коэффициент корреляции 0,54). Исходя из соображения, что температура воздуха является более гибким фактором, она также была включена в годовую модель. Отдельные модели были составлены для каждого сезона. В дальнейшем отбор наиболее существенных объясняющих переменных проводился на основе методов исключения, применяющих *F-критерий*. В проспективной части достоверность различий дихотомических показателей оценивалась с помощью Q-критерия Кохрена. При сопоставлении парных измерений с непараметрическим распределением применялся тест Вилкоксона. При анализе показателей ВРС, полученных при дистанционном мониторинге, использовался тест Манна-Уитни. Уровень значимости был принят 0,05. Для расчета спектров использовали сглаживающее окно Тьюки (известное также как “сглаживающий косинус”) и дискретное преобразование Фурье без применения алгоритмов (“быстрое преобразование Фурье”). Это позволило анализировать фрагменты нестрого одинаковой продолжительности и с числом отсчетов, кратным степеням числа 2.

Положения и результаты проведенного исследования изложены в диссертации в полном объеме. Полученные в работе данные являются оригинальными.

Материалы диссертационной работы были доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Москва, 2013 г.) и на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной кардиологии» (Москва, 2014 г.).

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования. Также результаты опубликованы в сборнике тезисов IX Национального конгресса терапевтов (Москва, 2014 г.).

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании апробационной комиссии Института клинической кардиологии имени

А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России от 17.03.2016 г., протокол № 29.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ***1.1. ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ГОДА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА***

Большинству процессов в природе свойственна цикличность. Определенная ритмика проявляется в периодическом изменении активности солнечного излучения, геомагнитного поля, чередовании времен года, фаз лунного цикла, смене дня и ночи. Процессы, происходящие в организме человека, сокращения сердца, поддержание АД, дыхание, функция эндокринной системы, мышечная активность, сперматогенез и овуляция, сон и бодрствование и др., – также подчиняются этому закону. Существование базовых биологических ритмов (преимущественно метаболических) не зависит от воздействия внешних факторов (эндогенные ритмы) и обеспечивается экспрессией ряда генов. Синхронизация эндогенных ритмов организма с экологическими ритмами, в том числе метеорологическим, опосредована механизмами вегетативной и гуморальной регуляции (экзогенные ритмы). Физиология и заболевания сердечно-сосудистой системы могут быть рассмотрены с позиций биоритмологии и хрономедицины [21].

Динамика заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, в том числе хронических и острых форм ИБС, изучаемая в рамках эпидемиологических исследований, также имеет полугодовую (холодное полугодие-теплое полугодие) [5, 22–28], сезонную [6, 29–41], недельную [42–45] и суточную [46–48] цикличность.

При изучении связи течения ИБС с погодно-климатическими факторами наибольший интерес, несомненно, представляет сезонный ритм ССО (Рисунок 1, Таблица 1), однако важно учитывать, что влияние времени года на состояние организма определяется не только внешними воздействиями, но и внутренними биологическими ритмами. Влияние погоды на организм зависит не только от метеорологических параметров, но и от момента времени, в который они воздействуют.

### 1.1.1. Сезонная динамика смертности от ССЗ, ИБС и ИМ, заболеваемости и летальности при ОКС. Основные тенденции

Сезонность общей смертности с максимумом в холодное время года и минимумом в теплое была впервые отмечена шведским астрономом Пером Вильгельмом Варгентином в 1767 г. [49], а сердечно-сосудистой смертности – немецким ученым А. Ольдендорфом в 1889 г. [50]. Рост смертности от «окклюзии коронарной артерии» впервые был отмечен в 1926 г. [51].

В настоящее время по данным большинства исследований, проводившихся в различных регионах земного шара, наибольшая смертность от ИБС и ИМ отмечается в холодное время года, преимущественно зимой, и наименьшая – летом [5, 14, 52, 53]. Таковы результаты проекта MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease), охватившего 24 популяции в 21 стране за период 1980–1985 гг [5], работы S. Nayha (1981), включившей данные о смертности в Финляндии за 30-летний период [14], исследований, проведенных на территории США (1937–1991) [52], Японии (1970–1999) [53], Норвегии и Ирландии (1985–1995) [54] и других. В отдельных исследованиях смертность от ИБС и ИМ максимальна осенью [55], весной [29, 37], летом [23].

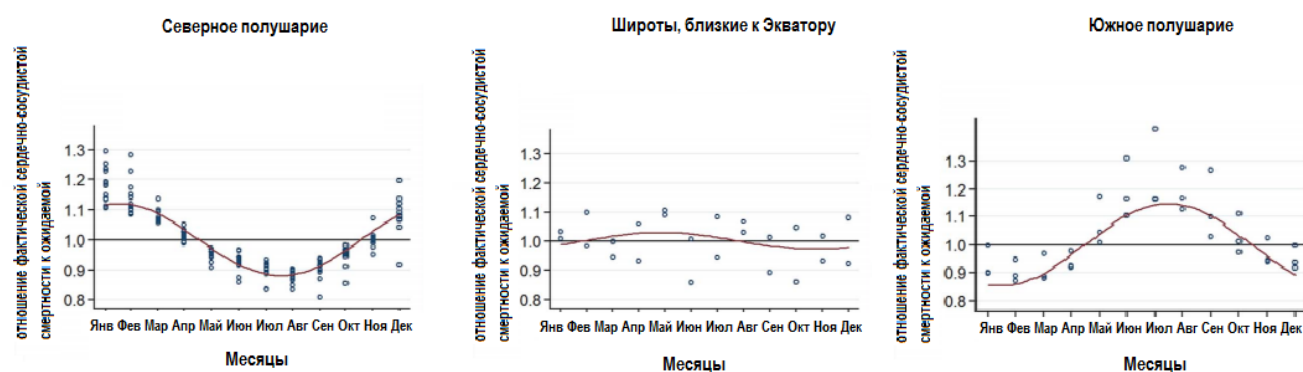


Рисунок 1. Сезонные изменения отношения фактической сердечно-сосудистой смертности к ожидаемой в различных широтах

Источник: *адаптировано из Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, et al. (2014) Seasonal Variation of Overall and Cardiovascular Mortality: A Study in 19 Countries from Different Geographic Locations. PLoS ONE 9(11): e113500. doi:10.1371/journal.pone.0113500*

Таблица 1. Сезонная вариабельность отношения фактической и ожидаемой сердечно-сосудистой смертности (максимум-минимум) и процент вариации, определяемый косинусоидальной функцией ( $R^2$ )

Страна	Максимум-Минимум	$R^2$	Страна	Максимум-Минимум	$R^2$
Финляндия	0,185	0,943	Португалия	0,466	0,899
Канада	0,216	0,968	США	0,219	0,964
Шотландия	0,243	0,834	Япония	0,384	0,946
Англия и Уэльс	0,368	0,931	Тайвань	0,266	0,851
Сев. Ирландия	0,229	0,614	Сингапур	0,108	0,366
Нидерланды	0,25	0,974	Австралия	0,292	0,947
Польша	0,215	0,971	ЮАР	0,265	0,861
Швейцария	0,254	0,92	Чили	0,409	0,883

Источник: *Адаптировано из Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, et al. (2014) Seasonal Variation of Overall and Cardiovascular Mortality: A Study in 19 Countries from Different Geographic Locations. PLoS ONE 9(11): e113500. doi:10.1371/journal.pone.0113500.*

По данным S. Nairn, в начале XX в. пик смертности от ССЗ приходился на весну и сместился к зиме в середине столетия [14]. Это смещение автор объясняет следующим образом. По-видимому, в начале века больные, чье состояние было наиболее тяжелым, умирали зимой, а менее соматически отягощенные доживали до весны. Возможно, смещение пика смертности с весны к зиме связано с тем, что относительно менее тяжелые больные, за счет которых формировался весенний пик смертности, в настоящее время благодаря достижениям современной медицины выживают. Таким образом, зимний пик ССС, возможно, формируется более тяжелыми больными [14]. Если небольшой разброс в пределах холодного времени года, по всей вероятности, связан с различной тяжестью состояния больных и способностью к адаптации, то летний пик, по-видимому, преимущественно обусловлен действием волн жары. Так, в крупном исследовании, проведенном на территории США (28 регионов с разным климатом) летние пики имели место в Чикаго и Филадельфии, – городах, наиболее подверженных действию волн жары [55].

Сезонная динамика описана как для **внегоспитальной**, так и для **внутрибольничной смертности**. В соответствии с результатами A. S. Douglas с соавторами, полученными в Шотландии (1962–1971), амплитуда сезонных изменений внегоспитальной смертности больше, чем внутригоспитальной [56].

Это наблюдение может свидетельствовать о наличии связи между временем года и летальностью на ранних стадиях ИМ.

**Сезонная динамика летальности при ИМ в различные сроки от его наступления** изучались отдельно. По данным исследований, проводившихся в США [32], Германии [57], Японии [41], Норвегии [58], Кореи [59] она также имеет сезонную цикличность с максимальным уровнем в холодное время года и минимальными значениями – в теплое. Так, по результатам анализа базы данных национального фонда медицинского страхования Кореи (1997–2006 гг., 228 601 случай), летальность в течение первых суток госпитализации по поводу ИМ летом была минимальной, данный показатель оказался выше зимой на 11%, весной на 6%, осенью на 8% [59]. По данным национального регистра ИМ США (1994–1996 гг., 259 891 случай), среди госпитализированных пациентов летальность при ИМ в течение 28 дней от начала заболевания составила 9% зимой, 8,7% осенью и летом, 8,4% весной (различия достоверны) [32]. По данным регистра ИМ г. Такашима (Япония, 1988–2003 гг.) летальность в течение 28 дней была максимальна зимой и превышала летние показатели в 2,4 раза [41].

В австралийском фрагменте исследования MONICA значимых изменений летальности в зависимости от времени года не отмечено, однако в целом полугодовая цикличность характерна как для фатальных, так и для нефатальных событий [37].

**Заболеваемость** и смертность от ОКС и ИМ имеют сходную сезонную цикличность: максимальное количество госпитализаций и вызовов СМП приходится в обоих полушариях на холодное время года: зиму [5, 30, 40, 41, 45, 46, 60], осень [37, 61], весну [37, 40, 41], – и превышает летние показатели на 22–70%. В частности, по данным национального регистра ИМ США, сезонная вариабельность заболеваемости ИМ составила 53% [32]. Максимальный сезонный прирост заболеваемости Q-образующим ИМ описан G. Rose (1966) по результатам исследования, проводившегося в Англии и Уэльсе в 1950–1962 гг.: наибольшее число случаев ИМ было отмечено зимой, наименьшее – летом, прирост составил 70% [34].



В единичных исследованиях, проводившихся в регионах с жарким климатом, описано значимое повышение уровня заболеваемости летом, что может быть связано с воздействием волн жары. Так, рекордно жарким летом 1953 г. в тexasском г. Далласе число случаев верифицированного ИМ было больше, чем зимой [62]. В столице Пакистана г. Карачи в 2011 г. показатели заболеваемости ИМ зимой (36.9%) и летом (30.3%) были сопоставимыми и почти в 2 раза превышали число госпитализаций весной (18.69%) и летом (14.02%) [63].

В некоторых исследованиях связь заболеваемости и смертности от ИМ со временем года невелика или отсутствует. Такие результаты были получены в Словении, странах, расположенных близко к Экватору, а также Заполярных областях Скандинавского полуострова, – в регионах, где погодные условия зимой и летом относительно мало отличаются [63–66].

Анализируя литературу о связи **заболеваемости** ИМ со временем года, важно учитывать, что она, как правило, изучается на основании данных о вызовах скорой медицинской помощи (СМП), госпитализациях в стационар, регистров ОКС и ИМ. По сравнению со смертностью от ИБС и ИМ, статистическая связь заболеваемости ИМ со временем года и метеорологическими факторами слабее и может не проявляться при относительно небольшом массиве данных, полученных на сравнительно небольшой территории, в нескольких стационарах и т.д. [37, 42] На результаты расчетов могут влиять критерии постановки диагноза, которые неодинаковы на этапе госпитализации и выписки. Кроме того, свой вклад в погрешность вносят случаи смерти от ИМ, наступившей прежде, чем могла быть вызвана бригада СМП: информация о них может быть получена из свидетельств о смерти и не всегда отражается в «прижизненных» источниках. По данным российских и зарубежных эпидемиологов, доля внегоспитальных смертей от верифицированного ИМ по отношению к общему числу смертей от подтвержденного ИМ составляет более 60%: около 65% в Швейцарии (2004–2007) [67], 74% в Великобритании (1994–1995) [68], не менее 61% в России [69].

### 1.1.2. Данные о связи времени года с лабораторно-инструментальными характеристиками ИМ

По данным Национального Регистра Инфаркта Миокарда США (Ornato JP, 1996) сезонная цикличность с максимумом зимой и минимумом летом характерна как для **Q-**, так и для **неQ-образующего ИМ** [70]. В исследовании, проведенном в Израиле (D Leibowitz, 2007), была проанализирована связь числа госпитализаций по поводу **ОКСбпST** (235 случаев) и **ОКСспST** (549 случаев) с сезоном. Сезонное распределение ОКСбпST с преимущественной заболеваемостью зимой (26% от общего числа ОКСбпST) оказалось статистически недостоверным, тогда как годовое распределение ОКСспST было достоверным, максимальное количество случаев ОКСспST было отмечено зимой (31% от общего числа ОКСспST) [71]. По данным, полученным в США (82 971 госпитализация в связи с ОКС в 276 ангиографических лабораторий страны с 2003 по 2008 гг.), напротив, только заболеваемость ОКСбпST (14 645 случаев) продемонстрировала достоверную сезонную динамику [72].

Kloner RA с соавторами (2001) проанализировали две базы данных: MILIS (Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size), проводившегося до внедрения тромболизиса в клиническую практику, и TIMI-4 (Thrombolysis in Myocardial Infarction-4), в котором изучалась эффективность применения тромболитической терапии [73]. Основные характеристики пациентов, а также локализация ИМ и осложнения в обоих исследованиях в различные сезоны были одинаковыми. **Размер ИМ**, определенный по площади под кривой зависимости концентрации **КФК-МВ** от времени, был минимален летом в MILIS и TIMI-4, максимальные размеры ИМ в исследовании MILIS приходились на весну, а в исследовании TIMI-4 на зиму, различия были достоверными. Возможно, таким образом сказались сезонные изменения в системе гемостаза и, как следствие, в эффективности тромболизиса. У пациентов, которым в остром периоде ОКС проводилось эндоваскулярное лечение, по наблюдению авторов из Нидерландов (De Luca G, 2005, 1548 пациентов), размеры инфаркта миокарда не коррелировали со временем года [74].

В исследовании, проведенном в Израиле и включившем данные о 1462 госпитализациях в блок интенсивной терапии по поводу ОКС с 1982 по 1986 гг., изучалась связь **локализации ИМ** со временем года (по данным ЭКГ и ЭХО-КГ) [75]. Достоверных различий выявлено не было. Оказалось, что инфаркт миокарда в бассейне левой коронарной артерии имел место чаще, чем в бассейне правой коронарной артерии в течение всего года, однако зимой это соотношение было максимальным, осенью – минимальным, с выраженной циклической тенденцией. Это наблюдение авторы объяснили большей выраженностью вегетативных парасимпатических влияний на ПКА, по сравнению с ЛКА, и, как следствие, ее большей защищенностью.

Можно предположить, что время года играет некую роль не только в развитии ИМ, но и его **осложнений**.

Isik T с соавторами (2013) наблюдали 1096 пациентов, которым в 2003–2008 гг. выполнялась экстренная ТБКА со стентированием по поводу ОКСспST [76]. Из них у 86 человек имел место **острый тромбоз стента**, причем распределение острого тромбоза имело статистически достоверно сезонный характер с максимальным количеством случаев зимой.

В литературе есть данные, свидетельствующие о большем риске фибрилляции желудочков на фоне ИМ зимой [77]. Так, американскими учеными был проведен эксперимент, моделирующий острую коронарную окклюзию у собак путем перевязывания ствола левой коронарной артерии (ЛКА). В исследование было включено 184 животных. Эксперимент проводился четырехкратно: зимой, весной, летом и осенью. У 48 животных развились желудочковые тахикардии, приведшие к летальному исходу, причем 46 из них (42%) пришлось на зиму и только 2% на лето. Выжившим животным было проведено электрофизиологическое исследование (ЭФИ), по результатам которого устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия зимой была индуцирована в большем количестве случаев, чем летом. Возможно, связь желудочковых нарушений ритма сердца на фоне острой окклюзии со временем года объясняется сезонными изменениями концентрации катехоламинов.

### 1.1.3. Связь времени года с выраженностью симптомов ИБС

Выраженность симптомов стабильной ИБС также зависит от времени года. Известно, что приступы стенокардии возникают в холодное время года чаще и при меньших нагрузках, по сравнению с летом. Так, по данным Фоминой Н.В. с соавторами (2003), наблюдавших 52 пациента с признаками преходящей ишемии миокарда, ишемическая динамика ЭКГ по данным ХМ-ЭКГ была более длительной и возникала при меньшей ЧСС у больных с безболевогой формой осенью, а у больных со стенокардией – зимой [78]. По данным J. Erikssen и K. Rodahl (1979), проводивших велоэргометрию 1835 здоровым мужчинам в Норвегии, толерантность к физическим нагрузкам у здорового человека также подвержена сезонным изменениям: уровень мощности при ВЭМ летом был достоверно больше и достигался при меньшей ЧСС, по сравнению с осенью [79].

Динамика числа обращений к терапевту по поводу **впервые выявленной ИБС и стенокардии напряжения**, по результатам исследования, включившего данные пяти клиник общей практики в Лондоне (обслуживаемое население – около 40 тыс. чел., 644 случая) за период 1993–1997гг, также имела выраженную сезонную составляющую с максимальным количеством случаев в январе [80]. По наблюдению S.Hajat и A.Haines, изучавших связь низких температур с обращаемостью к врачам общей практики в Лондоне, **количество консультаций по поводу сердечно-сосудистой патологии (первичных и повторных)** также было максимальным зимой и минимальным летом [81].

### 1.1.4. Факторы, ассоциированные с выраженностью сезонных изменений заболеваемости и смертности

В исследовании H. Marti-Soler с соавторами (2014), охватившем 19 популяций в разных регионах планеты, доказана связь выраженности сезонных изменений сердечно-сосудистой смертности **с широтой**: в Заполярье и у Экватора цикличность ССС проявляется минимально [66]. По данным S. Douglas и J. Rawles (1999), она минимальна в тех же широтах и нарастает до максимальных

значений на уровне около 35° [82]. Отмечено также, что на одной широте сезонная изменчивость ССС может варьировать в силу различных метеоусловий, которые способны оказывать самостоятельное влияние на сердечно-сосудистые события.

Одним из наиболее значимых метеорологических факторов, характеризующих сезон, является **температура воздуха**. В многоцентровых эпидемиологических исследованиях EUROWINTER и MONICA [4, 5] показано, что меньшему риску фатального и нефатального ИМ подвержены популяции, проживающие в регионах с меньшей амплитудой сезонных изменений температуры воздуха (как правило, с прохладным летом и холодной зимой), широты при этом могут быть относительно близкими. Аналогичные результаты были получены для сердечно-сосудистой смертности. Так, в северных регионах Финляндии и Швеции отмечен меньший зимний прирост сердечно-сосудистой смертности, чем в южных [14], а в Норвегии он меньше, чем в Ирландии (45% и 29% соответственно) [55].

Помимо меньшей разницы между летними и зимними температурами в северных широтах, свой вклад в снижение риска сердечно-сосудистых осложнений зимой могут вносить **стереотипы поведения**, направленные на сохранение здоровья (в литературе можно встретить термин «адаптивное поведение»): население северных регионов раньше начинает носить теплую одежду, головной убор, перчатки; находясь вне помещения, северяне более подвижны [83].

Связь зимнего прироста заболеваемости и смертности от ИМ с плохим отоплением жилого сектора была показана в ряде исследований, проводившихся в Великобритании [84], Швейцарии [85], а также в ходе крупного европейского исследования EUROWINTER [4], в котором изучался зимний прирост общей смертности, смертности от ИБС, ЦВБ, респираторных заболеваний в различных регионах за 1988–1992 гг., с учетом пола и возраста. Были отмечены следующие основные факторы, увеличивающие риск смерти и ИМ в зимнее время: возраст старше 60 лет, постоянное проживание в регионе с более мягким климатом,

низкие температуры в жилых помещениях, недостаточное отопление жилых помещений, малая подвижность или нехватка теплой одежды во время пребывания на улице. Иногда в числе возможных предрасполагающих факторов, определяющих большую чувствительность человека к смене времен года, рассматривались наличие коронарного анамнеза и пол [4-7]. В качестве группы риска в различных исследованиях были названы как мужчины, так и женщины [4–7].

С другой стороны, в исследовании W.R. Keatinge с соавторами (1989), изучавших изменения сезонности общей, сердечно-сосудистой, коронарной смертности, а также смертности от респираторных заболеваний в Англии и Уэльсе в 1964–1984 гг., увеличение распространения систем отопления не привело к значимому снижению коронарной смертности, тогда как смертность от болезней органов дыхания снизилась почти на 70% [86]. Это наблюдение позволило авторам предположить, что в данном случае в генезе коронарных осложнений на фоне низких температур в большей степени играет роль фактор экспозиции, длительность пребывания вне помещения, одежда и т.д. С этими данными согласуются результаты американского исследования 2002–2015 гг., в котором зимний прирост смертности от всех причин в сельских регионах страны почти в три раза превосходит таковой в городах [87], что было объяснено большей длительностью пребывания на холоде сельского населения, по сравнению с городскими жителями. Интересно, что между 28 городами США в различных климатических поясах различий в зимнем приросте смертности от ССЗ выявлено не было [88]. Следовательно, образ жизни и фактор экспозиции в данном случае играет большую роль, чем климат региона.

Образ жизни является важным фактором, опосредующим связь состояния здоровья человека с метеоусловиями. Ярким примером такого влияния является феномен «чистильщика снега» (“snow-shoveler’s phenomenon”): давно замечено, что значительная часть эпизодов ОКС и ВСС в местности с преобладающим частным сектором может быть спровоцирована выполнением на холоде интенсивной физической нагрузки, коей является чистка снега [89, 90].

Помимо температурного режима, широта определяет также **продолжительность светового дня**. Сезонное сокращение фотопериода может вносить существенный вклад в увеличение количества осложнений у больных ИБС зимой. В литературе встречаются наблюдения, свидетельствующие о неблагоприятном воздействии недостатка света на пациентов с ИБС. Так, в канадской университетской клинике Альберта было отмечено, что в группе больных, госпитализированных в блок интенсивной терапии по поводу ОИМ, размещенных в палатах с лучшей естественной освещенностью, летальность была ниже на 4.4%, а продолжительность лечения сократилась в среднем на 1 сутки [91]. В университетской клинике г. Лоборо (Великобритания) увеличение освещенности палаты на 100 Люкс в среднем способствовало сокращению пребывания пациентов после операции АКШ в стационаре на 7,3 койко-дня [92].

Ранее считалось, что благоприятное воздействие солнечного света на сердечно-сосудистую систему связано со снижением биосинтеза холестерина за счет конкурентного усиления синтеза витамина D [93]. Также обсуждался механизм, опосредованный действием мелатонина, продуцируемого эпифизом ночью. Как известно, мелатонин входит в число основных синхронизаторов биологических ритмов и, кроме того, имеет антиоксидантные свойства, благодаря чему участвует в процессе ишемического preconditionирования [94].

В последнее время в клетках ЦНС и кардиомиоцитах был обнаружен белок Per 2, активируемый световым воздействием на организм и в активном состоянии способствующий ишемическому preconditionированию миокарда [95]. Кроме того, было показано, что ультрафиолетовое излучение способствует активации NO-синтазы в клетках кожи и мобилизации активных форм NO из депо в эпидермисе и дерме в системный кровоток. Повышение концентрации нитритов, нитратов и аммониевых производных приводит к кратковременной вазодилатации и снижению АД на системном уровне; на уровне кардиомиоцита нитриты запускают сложный каскад биохимических реакций, что приводит к относительно длительному изменению редокс-статуса и ишемическому preconditionированию [95].

Другим погодным фактором, способствующим зимнему приросту заболеваемости и смертности от острых форм ИБС, может являться **атмосферное давление**. В частности, А.Г. Гамбурцев и Е.В. Горбаренко (2009), связали увеличение количества вызовов скорой медицинской помощи в Москве, в том числе по поводу ОКС, в зимнее время с наибольшей скоростью и контрастностью колебаний атмосферного давления в этот период, летом перепады атмосферного давления в течение суток минимальны, осень и весна занимают промежуточное положение [96]. Было установлено, что межсуточный перепад атмосферного давления более 6 мБар способствует развитию умеренных метеотропных реакций, а его изменения более 10мБар приводят к увеличению количества вызовов СМП с диагнозом «стенокардия» и «артериальная гипертония» [60]. Абсолютные значения атмосферного давления в г. Москве практически не коррелируют ни со временем года, ни с обращаемостью за медицинской помощью [96, 97].

На течение ИБС способны также оказывать влияние **факторы космической погоды и загрязнение воздуха** [98, 99]. В зимнее время имеют место более динамичные, по сравнению с летом, изменения показателей геогеомагнитной активности, отмечается сезонное повышение концентрации некоторых загрязнителей воздуха (SO<sub>2</sub>, CO, черный дым, мелкодисперсная пыль) [97, 99, 100].

Важной предпосылкой для обострения ИБС в холодное время года является **рост заболеваемости респираторными инфекциями зимой**. Известно, что ОРЗ способны провоцировать инфаркт миокарда как за счет повышенной потребности миокарда в кислороде при увеличении ЧСС на фоне лихорадки, так и в результате вызываемого инфекцией системного воспаления и активации системы коагуляции [101]. Показано также, что профилактическое вакцинирование против гриппа позволяет уменьшить потери, связанные с ОКС [101].

Кроме того, выраженность сезонных изменений заболеваемости инфарктом миокарда зависит от **сопутствующих заболеваний и приема некоторых препаратов**. Так, в исследовании, проведенном в Лондоне (1988–1994 гг.), проанализировавшем 1225 госпитализаций в стационар по поводу



подтвержденного ОКС, в группе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, а также ранее получавших бета-блокаторы и аспирин сезонная цикличность заболеваемости отсутствовала [102]. Это наблюдение позволило авторам сделать предположение об участии механизмов вегетативной регуляции в полугодовых ритмах ОКС. Интересно, что суточные ритмы ОКС также отсутствовали в данных группах больных. Отсутствие циркадианной и циркасептанной цикличности ОКС у больных с сахарным диабетом было показано и в других исследованиях [103], что может свидетельствовать в пользу единого механизма регуляции обоих ритмов.

Показана связь времени года с уровнем некоторых **гормонов**: катехоламинов, кортизола [104], тиреоидных гормонов [105].

**Некоторые факторы риска ИМ** также подвержены сезонной изменчивости. Зимой, по сравнению с летом, различными авторами показано увеличение показателей липидного профиля (как холестерина [106, 107], так и триглицеридов [107]), повышение САД [104, 108–112] и ДАД [104, 108–112], рост веса и индекса массы тела (ИМТ) [113].

В некоторых исследованиях сезонные изменения показателей липидного профиля и ЧСС оказались обратными, с более высоким уровнем летом [107]. Описанные изменения могут предрасполагать к развитию тромбоза, увеличивать гемодинамическую нагрузку на миокард, потребность миокарда в кислороде и, таким образом, участвовать в формировании сезонной цикличности сердечно-сосудистых осложнений.

Сезонная динамика с максимальным уровнем зимой и минимальным летом характерна для **факторов, ассоциированных с ССО**, в том числе для концентрации **факторов коагуляции** (фибриногена [115–119], Д-димера [116, 118], фактора свертывания VII [116], фактора Виллебранда [116, 118], тканевого активатора плазминогена-РА [116–118]) **и воспаления** (СОЭ [17], С-реактивного белка [116], интерлейкина-6 [17]).

Также зимой отмечено увеличение вязкости крови [18], снижение в крови концентрации фибринолитического фактора протеина С [117] и признаки

гемоконцентрации: увеличение гематокрита, гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [18]. Авторами из Турции (U Hodoglugil, 2001) показаны сезонные изменения эффективности фиксированной дозы гепарина (по уровню активированного времени свертывания) у 1083 больных, готовящихся к операции АКШ (1994-1997 гг.), уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) через 5 мин после введения гепарина 5мг/кг зимой оказался на 10% выше, по сравнению со средним значением, полученным за год [120]. Это наблюдение не имеет клинического значения с точки зрения коррекции дозы гепарина по сезону, однако может свидетельствовать в пользу некоторой предрасположенности коронарных больных к развитию тромбозов в зимнее время.

**Выраженность сезонных изменений в системе гемостаза здорового человека зависит от возраста.** Так, в работе U Hodoglugil с соавторами (2001) большинство пациентов были старше 45 лет, тем не менее, наиболее достоверная корреляция со временем года была получена в группе молодых (18–45 лет). В ранее упомянутом исследовании R.W.Stout с соавторами (1996) концентрация в крови протеина С и антиплазмина снижалась зимой в обеих рассматриваемых возрастных группах (18–30 и старше 75 лет), а уровень tРА и РАІ зимой возрастал только в группе пожилых [120].

Кроме того, на изменчивость факторов коагуляции оказывает **наличие коронарного атеросклероза.** Так, А. Mavri с соавторами (2001) сравнивал динамику ряда показателей системы свертывания, углеводного и липидного обмена у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (35 человек) и людей без признаков ИБС (47 человек) [121]. В соответствии с полученными результатами, ИМТ, уровень ОХС, ЛПНП, ТГ, глюкозы, инсулина, фибриногена и тромбоцитов был выше зимой в обеих группах, тогда как tРАи РАІ зимой повышались только в группе коронарных больных.

Сезонные изменения факторов риска ССО имеют место не только в регионах с выраженным контрастом погодных условий в зависимости от времени года, но и в странах с относительно ровным климатом. Более того, **амплитуда**

**сезонных изменений факторов риска сердечно-сосудистых осложнений**, в частности уровня АД и холестерина, больше в регионах, мало удаленных от Экватора, чем в средних широтах. Это совпадает с закономерностями, описанными для клинических событий. Подобные результаты получены во многопопуляционном исследовании A.G. Barnett в рамках проекта MONICA (получены на испытуемых в возрасте 35–64 лет в 25 популяциях в 16 странах мира) [113], а также в американском исследовании (1446 пациентов с гиперхолестеринемией) в северном городе Миннеаполисе и южном городе Сан-Диего [104].

Интерес представляют опубликованные в мае 2015 г. результаты крупного исследования, охватившего популяции на всех континентах земного шара [122]. В данном исследовании изучались **сезонные изменения экспрессии генов**, отвечающих за биосинтез ряда гормонов, факторов гемостаза, системного воспаления и элементов клеточного состава крови (всего 22 822 генов), **рассматриваемых в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений**. Было показано, что в популяциях как северного, так и южного полушарий экспрессия большинства указанных генов (5 136, или ~23% генов иммунной системы, 9 из 16 clock-генов) характеризуется косинусоидальной сезонной динамикой. Исключение составляет Исландия, где сезонная тенденция слаба. Из генов иммунной системы 2 826 максимально экспрессируют в холодное и темное время года (условно названы авторами «зимними»), 2 311 – в теплое и светлое полугодие («летние»), для одного гена описана цикличность с периодом более полугода. Примечательно, что экспрессия части генов имеет одинаковую динамику в Великобритании, Австралии и США, однако количество и набор генов иммунной системы, для которых была описана подобная сезонная цикличность экспрессии, несколько варьирует между разобщенными популяциями. Авторами была выдвинута гипотеза о том, что указанные различия сезонных изменений напряженности иммунитета и клеточного состава крови населения различных регионов может быть связана с эволюционными механизмами адаптации организма человека к активности возбудителей

инфекций на данной местности. Таким образом, учитывая связь маркеров гемостаза и иммунитета с развитием ССО, можно предположить, что сезонная ритмика ССО отчасти обусловлена генетически.

Возможно также, что у некоторых лиц существует **генетическая предрасположенность к развитию ОИМ** в определенное время года. Так, Figueras J с соавторами (2002) показана связь, существующая между первым и повторными инфарктами миокарда у одного пациента [123]. В исследовании было проанализировано 307 пациентов, госпитализированных по поводу повторного ИМ (не менее, чем через 1 месяц после первого). Годовое распределение первых и повторных инфарктов имело косинусоидальный характер с максимумом в январе-декабре и минимумом в июне-июле, а календарная дата первого и повторного инфаркта миокарда расходились не более, чем на 60 дней в 48% случаев. Данная зависимость оставалась статистически значимой и в тех случаях, когда интервал между двумя событиями превышал 12 месяцев, в группе пациентов моложе 60 лет статистическая достоверность описанного феномена была выше. О наличии индивидуальных ритмов функционирования сердечно – сосудистой системы и ее нарушений также говорят результаты исследований, проводившихся в Великобритании [124], Австрии [125] и других регионах, продемонстрировавших связь даты или месяца рождения с риском развития коронарного атеросклероза и ИМ в дальнейшем.

**Важным фактором, способным частично нивелировать негативные сезонные изменения в организме, являются регулярные физические тренировки.** В частности, в Нидерландах было проведено исследование с участием 40 здоровых добровольцев, в котором было показано ослабление сезонного снижения активности фибринолитической системы на фоне регулярных физических тренировок [126]. Половине испытуемых было предписано продолжать вести исходный малоподвижный образ жизни, а остальным дважды в неделю в течение 3 месяцев проводились физические тренировки на велотренажерах по стандартному протоколу. В начале исследования и через 3 месяца всем испытуемым из обеих групп были проведены тренировки со

взятием крови для определения концентрации факторов свертывающей и противосвертывающей систем перед началом и во время физической нагрузки. Оказалось, что наблюдаемое обычно сезонное снижение фибринолитической активности, отмеченное в обеих группах по истечении 3 месяцев, оказалось достоверно меньше в группе тренированных добровольцев.

**В разные периоды и в разных странах выраженность сезонных колебаний заболеваемости и смертности от ИБС и ИМ неодинакова.** Так, в Северной Ирландии в 1979–1998 гг. (всего 68683 случаев) имело место достоверное снижение смертности от ИМ и статистически незначимая тенденция к ослаблению ее сезонной цикличности [127]. По результатам американского исследования (данные о количестве смертей от ИБС за 1937–1991 гг. на всей территории США), до 1970 г. имело место снижение амплитуды сезонных изменений на 2% ежегодно, затем было отмечено ее возрастание [128]. В Японии за период 1970 по 1999 цикличность сердечно-сосудистой смертности не изменялась [53]. Сезонный ритм госпитализаций по поводу впервые возникшего ОКС в Северной Ютландии (Дания) в 1983–1999 гг. оставался неизменным [14]. Для московского региона подобные результаты не опубликованы.

Таким образом, амплитуда сезонных колебаний заболеваемости и смертности от ИБС и ИМ в различных регионах неодинакова и определяется совокупностью экологических (погода, климат, продолжительность светового дня, геомагнитная обстановка, загрязнение воздуха), социальных (доступность медицинской помощи, отопление домов, одежда, питание, необходимость самостоятельно чистить снег зимой, физические тренировки), генетических и других факторов.

## ***1.2. ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ВОЗДУХА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА***

Температура воздуха является погодным фактором, наиболее значимым для сердечно-сосудистой системы. В эпидемиологических исследованиях влияние

температуры на заболеваемость и смертность описывается ее среднесуточными, максимальными и минимальными значениями в течение суток, межсуточными перепадами, изменениями в течение дня, а также количеством часов температурного дискомфорта [13–15, 129–131]. Точность прогностической модели может увеличиваться при учете относительной влажности воздуха, скорости ветра, для чего применяются комбинированные метеорологические индексы, адаптированные к данной местности [124]. Кроме того, с частотой сердечно-сосудистых осложнений связан ряд других факторов: концентрация загрязнителей воздуха (диоксид азота, оксид серы, оксид углерода, озон, мелкодисперсная пыль), геомагнитная обстановка, сезон, день недели и др.

Графическое изображение связи сердечно-сосудистой смертности (ССС) со значениями температуры воздуха называется температурной кривой ССС. В большинстве исследований температурные кривые смертности V- или U-образные (см. Рисунок 2), т.е. существует оптимальный диапазон температур («точка максимального температурного комфорта», Б.А.Ревич, 2006), соответствующий минимальной ССС в данном регионе. Для Москвы этот диапазон составляет 18–20°C [13]. В Финляндии минимум осложнений приходится на 14°C, в Средиземноморье – на 22–25°C, в Якутске при температуре -48°C все еще не наблюдалось роста смертности [9, 129].

Увеличение или снижение температуры воздуха относительно данного уровня ведет к росту ССС в тот же день или с отсрочкой в несколько дней, называемой лагом. Наклон двух фаз кривой в любом регионе неодинаков, что объясняется различной подверженностью человеческого организма влиянию высоких и низких температур и вовлечением разных механизмов адаптации к холоду и жаре.

Значения температуры воздуха, оказавшиеся выше или ниже среднегодовых значений (климатической нормы) для данного календарного числа, принято называть аномальными, а величину отклонения температуры от нормы – аномалией (с положительным или отрицательным знаком). Дни, когда температура воздуха оказывается выше или ниже абсолютных максимальных и

минимальных значений, зарегистрированных для данного календарного числа за весь период метеорологических наблюдений, называются температурными рекордами (соответственно, максимум и минимум) [13].

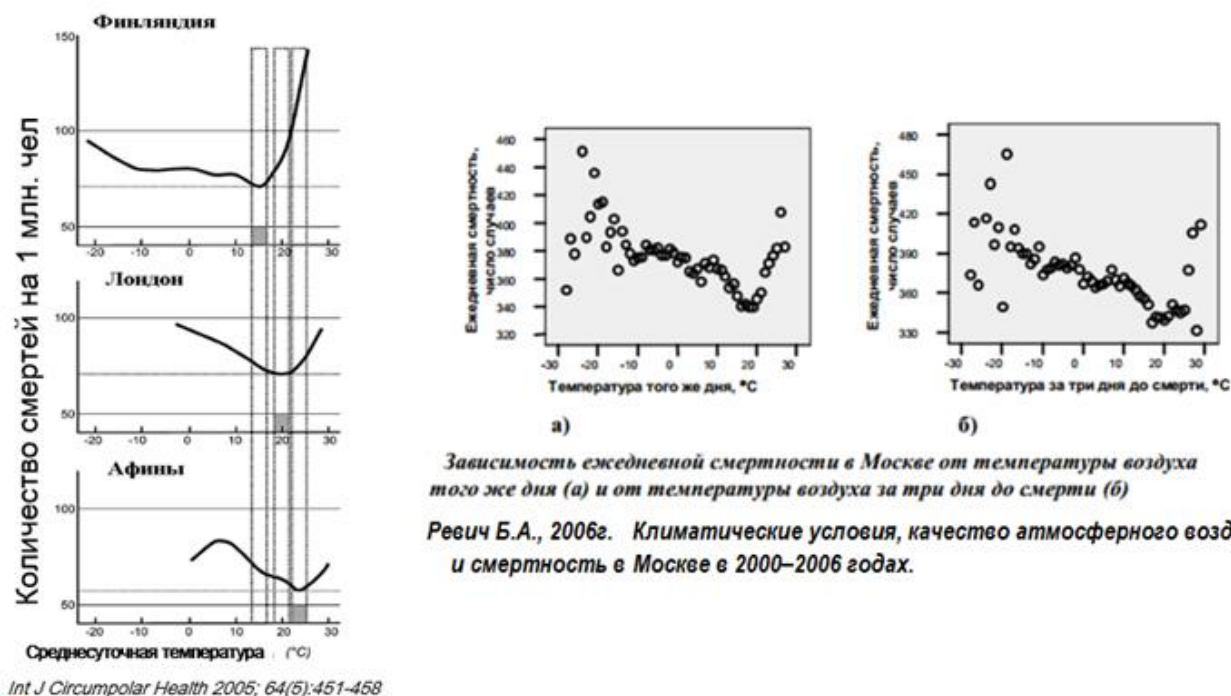


Рисунок 2. Температурные кривые смертности

Периоды, когда температура воздуха в течение нескольких дней удерживается на повышенном или пониженном уровне для данного региона в данный период времени, принято называть **волнами жары и холода**. В качестве низких температур принято рассматривать значения, соответствующие нижним центилям многолетнего распределения (1%, 3% или 5%), в качестве высоких – значения температуры, соответствующие верхним центилям (95%, 97% или 99%). Влияние волн жары и холода на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сильнее, чем влияние кратковременного воздействия высоких и низких температур (в течение одних суток). После периода увеличения числа ССО в результате холодной/тепловой волны может следовать период снижения частоты сосудистых событий: волна может вызвать смерть или развитие ИМ у

тех, с кем это могло произойти несколько позднее. Данный эффект получил в литературе название «эффект жатвы», или «смещения смертности» [13].

Кривые заболеваемости ИМ в целом имеют сходный характер с кривыми смертности: закономерности, описанные для связи ИМ с температурой воздуха в диапазоне ее низких значений, практически полностью повторяют тенденции, отмеченные для смертности. Однако в диапазоне высоких значений температуры воздуха данные о связи с заболеваемостью ИМ крайне противоречивы. По этой причине целесообразно рассматривать отдельно влияние высоких и низких температур на течение ИБС.

### **1.2.1. Влияние холода на течение ишемической болезни сердца**

Как уже было отмечено выше, снижение температуры воздуха относительно точки максимального температурного комфорта приводит к росту числа ССО.

По результатам международных исследований EUROWINTER и MONICA показано, что **снижение усредненной за 4 дня температуры воздуха на 1°C** в странах с относительно мягким климатом приводит к большему по амплитуде (почти в 2 раза) приросту частоты коронарных событий, чем в регионах с холодными зимами. В странах с холодным климатом этот прирост отмечается с большей отсрочкой: до 10 дней в Турку (Финляндия) и 11 дней в Северной Карелии. Также при понижении температуры описан больший прирост частоты фатальных осложнений по сравнению с частотой развития нефатальных. Отсюда сделан вывод о том, что суточные колебания температуры в сторону похолодания опаснее, чем в сторону потепления [4, 5]. **Факторами, повышающими вероятность коронарных событий** в случае похолодания, оказались: возраст старше 60 лет, принадлежность к женскому полу (максимально риск, обусловленный принадлежностью к женскому полу, увеличивался при проживании в регионе с мягким климатом), бытовые условия (особенно плохое отопление в домах, низкая температура в помещениях). Наличие в анамнезе ИМ не повышало вероятность коронарных осложнений. В другом исследовании, проводившемся в рамках проекта MONICA в г. Лилль, при снижении



температуры воздуха суточная заболеваемость ИМ и коронарная смертность максимально увеличивались у людей старше 55 лет и при наличии коронарных событий в анамнезе [7]. В исследовании EUROWINTER (включавшем 8 регионов с разным климатом) пол, возраст и анамнез существенно не изменяли риск смерти от ИБС на фоне похолодания, на первый план вышли особенности климата в данном регионе и бытовой фактор. В итальянском исследовании (10 городов провинции Тоскана) в ответ на увеличение количества часов холода за сутки ИМ чаще развивался у людей старше 65 лет [10].

В качестве событий, определяющих похолодание, рассматривались также **эпизоды резкого снижения температуры воздуха («temperature surge»)**, определенные как случаи снижения температуры воздуха в течение суток не менее, чем на  $8^{\circ}\text{C}$ , либо до уровня ниже  $10^{\circ}\text{C}$  (Yang et al. 2009, Тайвань). Показана связь таких случаев с ростом сердечно-сосудистой смертности [131].

Кроме того, в литературе выделяются **аномальные дни и волны холода** с экстремально низким уровнем температуры воздуха. Экстремально низкими для данного времени года в данном регионе условно считаются температуры, соответствующие нижним перцентилям многолетнего распределения. В качестве холодных дней в Москве Б. А. Ревич (2006) рассматривает дни со среднесуточной температурой воздуха ниже  $-10^{\circ}\text{C}$ , либо  $-14,4^{\circ}\text{C}$ , что соответствует 7% и 5% перцентилям многолетнего распределения. Показано, что снижение температуры воздуха в Москве на  $1^{\circ}\text{C}$  в диапазоне  $-10^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C}$  приводит к увеличению смертности в среднем на 1,6 случая в сутки, а в диапазоне  $-20^{\circ}\text{C} - -10^{\circ}\text{C}$  – на 6,9 случая. Связь экстремально низких значений температуры воздуха с заболеваемостью ИМ в Москве не изучалась.

**Волны холода** в Москве определены через 1% и 3%-е перцентили: не менее 9 дней со среднесуточной температурой ниже  $-14,4^{\circ}\text{C}$ , из которых не менее 6 последовательных дней со среднесуточной температурой ниже  $-19,3^{\circ}\text{C}$  [8]. Аналогичные определения были предложены в Голландии, Чехии и в других странах [130, 131]. Наименьшая продолжительность волны холода, встречаемая в литературе, предложена в Чехии (J. Kysely с соавторами, 2009, 3 дня) и в Швеции

(J.Roklov с соавторами, 2008, 2 дня) [131, 133]. В целом волны холода как правило более длительны, чем волны жары, рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне похолодания происходит отсроченно, но в течение более продолжительного времени. Данных о влиянии продолжительности волн холода на степень прироста ССО в литературе немного. По наблюдению Y.C.Wang с соавторами (2012), на Тайване отмечена слабая статистически достоверная связь увеличения продолжительности волны холода с числом госпитализаций в отделение реанимации по поводу ССЗ [134]. В то же время по данным Lin C. с соавторами (2011), короткие волны холода приводят к большему приросту ССС, по сравнению с длительными [135]. Первая волна холода в сезоне может приводить к большему приросту заболеваемости и смертности, по сравнению с последующими, что может говорить об адаптации организма к холодовому воздействию [132, 135, 136]. Данных о связи заболеваемости ИМ с продолжительностью волн холода, а также их кратностью в литературе не найдено.

**Волны холода и жары** по-разному влияют на динамику заболеваемости и смертности от ИМ. Увеличение количества случаев ИМ, фатальных и нефатальных, описанное во время волн холода, обычно превышает по амплитуде и достоверности прирост заболеваемости и смертности, связанный с волнами жары. В работе Alfésio L. F. Braga, анализировавшего данные о смертности в 12 городах США за 8-летний период, в городах с холодным климатом жаркие дни и волны жары приводили к 2-кратному увеличению смертности от ОИМ на нулевом лаге, по сравнению с волнами холода (6% и 3% соответственно), для ССС соотношение было обратным (1% и 5% соответственно); в южных городах прирост смертности от ОИМ в жару происходил на 4–6 сутки и составил 4%, прироста ССС не отмечалось [137]. В исследовании, проведенном в Чехии [138], смертность от ОИМ на 2-й день волны жары статистически значимо увеличивалась на 8%, однако это увеличение было связано со смещением коронарных событий, и оказалось меньше, чем во время волны холода (20%). Прирост смертности от ИБС в жару составил 15%. По результатам исследования,

проведенного в Австралии (783 935 вызовов СМП по поводу различных заболеваний, включая кардиальную патологию, за период 2000–2007 гг.) количество дополнительных вызовов, связанных с волнами холода и жары, было сопоставимым (около 0,4% на 1°C соответственно ниже и выше порогового уровня), однако воздействие волн жары реализовалось быстро и кратковременно, в противоположность холодовым эффектам, проявившимся на 5–8 сутки [139].

**Патогенез ССО**, связанных с действием температурного фактора, сложен. Вероятно, процессы, происходящие в организме при краткосрочном и регулярном длительном воздействии холода у здорового человека и пациента с ИБС неодинаковы. В ряде экспериментов с участием здоровых добровольцев при кратковременном воздействии низких температур на холодные рецепторы кожи отмечены непосредственные признаки активации симпатoadреналовой системы (повышение в крови концентрации норадреналина, уровня АД, ЧСС, вазоконстрикция), а также увеличение концентрации факторов воспаления и коагуляции (фибриноген, фактор коагуляции VII, фактор Виллебранда, Д-димер, С-реактивный белок и др.), вязкости крови, гемоконцентрация (увеличение в крови количества эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита) [4, 140, 141]. Повышение в крови концентрации фактора Виллебранда может также, как известно, свидетельствовать о дисфункции эндотелия, индуцируемой холодом. Экспериментов с определением концентрации в крови факторов коагуляции у больных ИБС на фоне искусственного холодового стресса в литературе не описано, однако при снижении температуры воздуха на 10°C в течение 3–5 дней у пациентов с коронарной болезнью сердца также отмечено повышение в крови уровня фибриногена, ИЛ-6 и С-реактивного белка [17]. В Москве во время волны холода в декабре 2012г. у пациентов ССЗ (ИБС – 40%, АГ – 95%) отмечено увеличение агрегации эритроцитов и снижение вязкости плазмы [142].

Помимо повышенной гемодинамической нагрузки и протромботического воздействия, холод посредством рефлекторного механизма также способствует повышению тонуса коронарных артерий у больных с коронарным атеросклерозом

[15, 16]. Все эти эффекты могут предрасполагать к развитию ИМ и других осложнений у пациентов с ИБС.

Предварительная адаптация к холодовому воздействию (ежедневное воздействие по 20–90 мин в течение 1–3 месяцев по данным разных авторов) ведет к снижению степени активации симпатической нервной системы в ответ на охлаждение кожных покровов у здорового человека, что может быть оценено по меньшему нарастанию концентрации норадреналина в крови и моче, а также показателей АД здоровых добровольцев на фоне охлаждения после периода адаптации [143–145]. После адаптационного периода в исследовании De Lorenzo F. с соавторами концентрация фибриногена, фактора коагуляции VII, Д-димера и количество тромбоцитов не увеличились; также было отмечено некоторое снижение концентрации фактора Виллебранда, вязкости крови и увеличение уровня PAI-1 [146].

Данных о воздействии холода на течение коронарного атеросклероза на фоне лечения в литературе не встречается.

### **1.2.2. Влияние жары на течение ишемической болезни сердца**

**Понятие жары** в климатологии определяется через верхние перцентили (95–99%) многолетнего распределения среднесуточной температуры воздуха. Продолжительность волны жары, по данным литературы, обычно составляет 2–5 дней. Показано, что принятое для расчетов определение волны жары может значительно влиять на результаты [147].

Исходя из 99% и 97% перцентилей распределения среднесуточных температур Б. А. Ревичем дано определение московских волн жары как последовательности 5 дней со среднесуточной температурой воздуха выше 22,7°C, из которых в течение 3 последовательных дней среднесуточная температура воздуха должна удерживаться выше 25°C [13]. Предложено также за пороговую величину жары в Москве принимать 23,4°C [13].

Необходимо учитывать, что действие жары, в отличие от холода, реализуется быстро, с меньшим лагом и при меньшей продолжительности волны.

По этой причине для адекватной оценки ее влияния на развитие некоторых сердечно-сосудистых осложнений, особенно инфаркта миокарда, целесообразно включать расчеты почасовых данных о температуре воздуха и количестве клинических исходов [148].

В отличие от холода, данные о связи жары с показателями заболеваемости и смертности противоречивы. Поэтому целесообразно рассматривать их отдельно.

**Связь волн жары с показателями смертности.** В крупных эпидемиологических исследованиях показано *увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС) во время жары* [149]. Данные об устойчивости населения к жаре неоднородны. В исследованиях, проводившихся в городах Европы с различными типами климата, со включением различных групп населения по полу, возрасту, сопутствующей патологии, в рамках проектов RHEWE (2008 г., 15 городов) и EuroHeat (2010 г., 9 городов) и охвативших период с 1990 по 2004 гг., во все периоды, кроме 2003 г., повышение температуры на 1°C ассоциировалось с увеличением смертности на 3,12% в южных регионах и на 1,84% в северных. Летом 2003 г. наибольшее влияние волна жары, напротив, оказала на популяции, редко подвергающиеся воздействию экстремально высоких температур [150, 151].

В целом в различных регионах земного шара выделены следующие группы риска сердечно-сосудистой смерти в жару [149–153]:

- дети до 1 года;
- взрослые старше 60 лет
- женщины (возможно, в связи с большей продолжительностью жизни)
- афроамериканцы;
- люди, живущие в центре города и работающие физически;
- малообеспеченные люди;
- одинокие люди;
- инвалиды;
- больные, прикованные к постели;
- психически больные, больные эпилепсией;

- алкоголики
- люди, принимающие транквилизаторы;
- люди, не живущие дома постоянно, живущие в казенных учреждениях, домах престарелых, детских домах;
- живущие на самом верхнем этаже;
- люди с сердечно-сосудистой патологией
- пациенты с гипотонией и получающие диуретики

Выраженность негативного влияния волн жары пропорциональна их продолжительности и интенсивности, причем длительность воздействия является более существенным фактором: ее увеличение способно приводить к увеличению суточного количества ССС в 1,5–3 раза [153]. По данным различных авторов в Европе и США наиболее выраженное негативное влияние оказывает первая волна в сезоне [149, 151], однако, в соответствии с результатами шведского исследования смертности от различных причин в 1990–2002 гг. (Rocklov J., 2011, 2014), эффекты продолжительных периодов экстремальных температурных режимов не ослабевают и к концу лета [153, 154].

Для некоторых волн жары характерен «эффект жатвы», когда видимый рост числа событий обусловлен смещением ССС у наиболее тяжелых больных. Создается ложное впечатление, что данный эффект нивелирует негативное влияние волн, однако это не совсем так: например, период «жатвы» после волны жары августа 2010 г. в Москве продолжался до конца 2011 г., т.е. продолжительность жизни наиболее тяжелых больных сократилась на срок от 2 до 17 месяцев [155]. Волна жары 2003 г. не сопровождалась периодом меньшей смертности [153, 154].

Основными причинами ССС в жару, по результатам группы исследователей из Англии (Gasparini A.с соавторами, 2012), являются сердечная недостаточность (8,3%), аритмии (5%), а также цереброваскулярные болезни (инсульт, 4,6%), в меньшей степени ИБС, острый инфаркт миокарда (1,1%). Вклад сердечно-

сосудистых заболеваний в избыточную смертность в жару составил 33,9%, органов дыхания – 24,7%, на все остальные причины пришлось 41,3% [156].

*Результаты исследований, изучающих смертность от ИБС, близки к таковым для общей смертности:* смертность от ИБС подвержена действию как низких, так и высоких температур; негативное воздействие жары реализуется быстро, иногда уже в первый день волны, длится обычно в течение нескольких дней; в некоторых случаях действие волн может быть связано с эффектом смещения, не приводя к абсолютному увеличению смертности. *Связь смертности от инфаркта миокарда с волнами жары* подтверждается не во всех исследованиях (тогда как достоверная сильная связь смертности от ИБС с волнами жары отмечена в большинстве публикаций). В исследовании, проводившемся на территории ФРГ (период 2001–2010 гг.) [157], влияние волн жары было наиболее выраженным в земле Северный Рейн-Вестфалия, наименее выраженным в юго-восточных и северо-западных землях, в том числе в Баварии. В среднем прирост смертности во время волн жары в стране составил 12,2% для ОИМ, для ИБС – 18,4%. При рассмотрении Баварии в отдельности [158] прироста смертности от ОИМ в жару не отмечено. В исследовании М. Медина-Рамон с соавт. (50 городов США, 1989–2000 гг., 7,789,655 летальных исходов) получена U-образная кривая смертности от разных причин, в том числе от ОИМ, однако прирост смертности от ОИМ в жару являлся статистически незначимым [159]. В то же время наибольший прирост смертности в этом исследовании был связан остановкой сердца.

В ряде исследований показано снижение прироста смертности во время волн жары на протяжении последних десятилетий, как за счет биологической адаптации, так и за счет мероприятий, направленных на сохранение здоровья: *внедрения систем раннего оповещения* (HeatHealthWatchWarningSystems, HHWS), адаптивного поведения, установки кондиционеров [160, 161]. Несмотря на некоторые различия в методах оценки результатов, большинством авторов отмечена эффективность подобных мероприятий [160, 161].

**Связь волн жары с показателями заболеваемости.** Во время волн жары по данным различных исследователей в Европе, Азии, США, Австралии отмечено увеличение количества вызовов скорой медицинской помощи, экстренных госпитализаций в отделения неотложной помощи, общего числа госпитализаций, амбулаторных обращений к врачу [162–170].

Наиболее частыми причинами госпитализаций во время волн жары являются респираторные заболевания, болезни почек, дегидратация, электролитные нарушения, психические заболевания [164].

В большинстве исследований заболеваемости ССЗ, так же, как в исследованиях по ССС, *наиболее частыми кардиальными причинами* госпитализаций и обращений к врачу во время жары, являются сердечная недостаточность, аритмии, ишемический инсульт, гипотония, и, по данным некоторых авторов, инфаркт миокарда [164, 168]. В Москве на фоне высоких температур отмечено снижение заболеваемости ОИМ и увеличение заболеваемости ОНМК [165]. Подобные результаты были получены Koken P.J.M при изучении причин госпитализаций пожилых людей в Денвере в 1993–1997 гг. [159], S. Lin при изучении структуры госпитализаций с ССЗ в Нью-Йорке в 1991–2004 гг. [167] и другими [168]. Ф.Т. Агеев и соавторы при наблюдении за 188 амбулаторными пациентами с ССЗ во время волны жары 2010 г. в Москве отметили учащение гипертонических кризов в наблюдаемой группе больных и связали свое наблюдение с феноменом «лекарственных каникул» [160], однако увеличения обращаемости за скорой медицинской помощью по этой причине в Москве отмечено не было [169].

Если количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, ишемического инсульта и аритмий в жару только увеличивается (или не изменяется), то *данные относительно инфаркта миокарда более разнородны*: в различных исследованиях на фоне высокой температуры воздуха показаны как рост заболеваемости ОИМ, так и ее снижение; некоторыми авторами корреляционной связи не отмечено [165]. Эти различия отчасти могут быть связаны с неоднородностью источников о заболеваемости и различиями в



критериях постановки диагноза. Кроме того, неоднозначность представлений о развитии ИМ при аномальной жаре может быть обусловлена различиями в методах расчетов. В частности, в исследованиях, проводившихся в рамках проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA, связь между количеством верифицированных случаев инфаркта миокарда, фатальных (смерть после установки диагноза в стационаре) и нефатальных, с температурой воздуха рассматривалась как линейная функция. Поскольку эффекты холода в большинстве случаев заведомо сильнее, при данном способе анализа выявлены были именно они, влияние жары нивелировалось [5]. Аналогичные результаты были получены и в отдельных фрагментах этого исследования в Лилле и в Аугсбурге [7, 57]. Кроме того, инфаркт миокарда является быстро развивающимся состоянием, поэтому воздействие жары, также являющейся быстро действующим фактором, может реализоваться в течение нескольких часов, что показано К. Bhaskaran при сопоставлении почасовых метеоданных и показателей заболеваемости в Англии и Уэльсе [148]. Несмотря на отмеченный автором эффект смещения, описанные результаты свидетельствуют в пользу наличия физиологической связи жары с коронарным тромбозом. Двух дополнительных часов «теплового дискомфорта» (превышение 90%-го перцентиля распределения эффективной температуры) во флорентийском исследовании (Morabito, 2005) оказалось достаточно, чтобы увеличить число коронарных осложнений на 3% [8]. Интерес представляет наблюдение австралийских ученых, анализировавших связь числа госпитализаций в стационары г. Мельбурна в 1993–2004 гг. с диагнозом ОИМ (верифицированным): по их результатам превышение среднегодовых значений температуры воздуха на 6–10°C весной 1994 и 2004 гг. сопровождалось увеличением числа госпитализаций на 20–80% [170]. Иными словами, даже относительно умеренный температурный режим может сопровождаться увеличением заболеваемости ОИМ, если случается несвоевременно.

Таким образом, аномальной жара, хотя и в меньшей степени, по сравнению с холодом, может представлять угрозу для больных ССЗ. В группе наибольшего

риска оказываются пациенты с сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца, в меньшей степени возрастает риск ИМ. Негативное воздействие жары реализуется быстрее, чем холода. Тем не менее, своевременное оказание помощи больным, просветительская работа, внедрение систем раннего оповещения позволяют сократить число жертв экстремальных погодных условий.

**Патогенез ССО, связанных с жарой,** изучен не полностью. Известно, что организм человека имеет ряд экстренных и долгосрочных адаптационных механизмов, позволяющих поддерживать тепловой баланс при воздействии высоких температур. ССЗ могут в различной степени приводить к нарушению этих механизмов и развитию осложнений. У людей пожилого возраста и у больных с компромитированной ССС, осложнения могут развиваться как на фоне компенсированного теплового баланса, за счет несоответствия возможностей организма потребностям экстренной адаптации, так и в связи с истощением адаптационных механизмов и перегреванием. В целом гипертермию характеризуют как гиперадренергическое состояние.

При повышении температуры воздуха теплоотдача и излучение усиливаются за счет расширения сосудов кожи, однако когда температура окружающей среды приближается к температуре кожи (33°C сухого термометра), основным защитным механизмом становится испарение пота. Для этого необходимо усиление кожного кровообращения: в термо-нейтральных условиях скорость капиллярного кровотока составляет около 3000мл/мин, в условиях гипертермии она повышается у здорового человека до 7500мл/мин, т.е. от 5–10 до 50–70% сердечного выброса [171]. В условиях сниженного венозного возврата поддержание артериального давления достигается за счет повышения сердечного выброса (максимально до 13л/мин), с увеличением как ЧСС, так и сократимости миокарда, а также за счет снижения висцерального и почечного кровотока. Механизмы терморегуляции у пожилых людей значительно ослаблены. Скорость кожного кровотока при пассивном тепловом стрессе у пожилых людей увеличивается лишь на 2700мл/мин (у молодых – на 5800мл/мин), что обусловлено ослаблением способности к перераспределению кровотока и к

увеличению сердечного выброса (2000мл/мин против 4800мл/мин) [171]. В эксперименте показано, что меньший прирост сердечного выброса (СВ) у людей пожилого возраста связан ослаблением инотропной функции; увеличение ЧСС при воздействии высоких температур одинаково у представителей разных возрастных групп. Важно учитывать, что в при одинаковой абсолютной величине ЧСС процент от субмаксимальной нагрузки при гипертермии у пожилых больше. Возможно, это один из механизмов развития ССО при наличии атеросклероза коронарных артерий (ИБС) или при снижении сократительной способности миокарда (ХСН).

Острое воздействие высоких температур способствует гемоконцентрации и увеличению вязкости крови, как показано Keatinge в эксперименте со здоровыми добровольцами [172]. Кроме того, снижение ОЦК, связанное с повышенным потоотделением, приводит к увеличению концентрации вазопрессина и изменению электролитного состава крови. Описанные явления могут лежать в основе аритмических и тромботических событий в жару. Снижение объема циркулирующей жидкости, склонность к гипернатриемии, характерные для пожилых людей, могут усиливаться за счет олигодипсии [173] и увеличивать риск осложнений в аномальном тепловом режиме.

Вместе с тем, в литературе описан опыт благотворного регулярного воздействия высоких температур при АГ, ХСН, периферическом атеросклерозе, улучшение самочувствия и показателей кровотока, стабилизация гемодинамики на фоне регулярного посещения бани и приема теплых ванн [174–177]. Эти наблюдения говорят о необходимости дальнейшего изучения процессов, происходящих в организме кардиологических пациентов, а также возможностей ослабления отрицательных и терапевтического применения положительных эффектов высоких и низких температур.

### ***1.3. ВЛИЯНИЕ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУХА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА***

Связь ухудшения течения ИБС с уровнем атмосферного давления, относительной влажности воздуха, точки росы, скоростью ветра, высотой снежного покрова рассматривались исследователями значительно реже.

В ряде работ эта связь отсутствовала или была статистически недостоверной [5, 178–180]. Также в литературе встречаются данные о положительном [7, 85, 178] и отрицательном [7, 181, 182] характере связи. Наиболее выраженный эффект оказывали не абсолютные значения **атмосферного давления**, а его **динамические изменения**. Так, в исследовании, проводившемся в Швейцарии (6560 случаев ОКС за период 1990–1994 гг.), было показано, что значительные колебания атмосферного давления в течение суток, его высокие абсолютные значения, а также высокая скорость ветра (величина, зависящая от атмосферного давления) сопровождаются увеличением частоты ОКС с однодневным лагом [85]. Интересно, что температурный фактор в этом исследовании не оказывал влияния на частоту развития ИМ. В Техасе в 1993–1996 гг. абсолютная величина атмосферного давления также не имела существенного влияния на частоту развития ОКС, значимой оказалась суточная частота колебаний атмосферного давления и их амплитуда, лаг также составил 1 сутки [183]. Наибольшая частота колебаний атмосферного давления в Техасе была отмечена зимой и осенью, в это же время в Техасе ОКС развивался чаще всего. В среднем при понижении атмосферного давления на ~8,13 мбар за сутки вероятность увеличения суточной частоты развития ОКС на 1 составляла 10%. В Москве также отмечена корреляция между увеличением интенсивности колебаний давления в диапазонах 0,1–3 и 0,1–48 ч и частотой госпитализаций по поводу ОКС [184].

Один из **механизмов** увеличения частоты возникновения ССО при изменениях атмосферного давления может быть связан с ответными колебаниями АД, особенно у больных гипертонией.

Негативные **эффекты влажности воздуха**, в отличие от атмосферного давления, по-видимому, в большей степени определяются ее **абсолютными значениями**. Так, D.V.Panagiotakos отметил корреляцию относительной влажности воздуха с суточной частотой развития нефатальных ОКС в Афинах [185]. P.Dilaveris и соавторами установили, что среднемесячная смертность от ИМ в Афинах является линейной функцией от среднемесячной влажности (связь положительная) [6]. В большинстве исследований вероятность осложнений повышалась именно при высокой влажности воздуха. Однако в некоторых исследованиях показан рост заболеваемости ИМ и ИБС при понижении влажности, причем для заболеваемости ИБС в Квебеке описана U-образная зависимость [186].

По-видимому, некий оптимальный диапазон существует у любых факторов, действующих на человека. Различие в результатах может быть связано с большей или меньшей вероятностью попадания значения давления и влажности в положительный или отрицательный диапазон U-образной кривой, что, в свою очередь, определяется климатом региона.

О **механизмах** действия собственно влажности на течение ИБС известно немного. Очевидно, что при высокой влажности затрудняется потоотделение и теплоотдача, а перегревание увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), повышая потребность миокарда в кислороде и риск развития ИМ. Кроме того, и атмосферное давление, и относительная влажность воздуха способны оказывать влияние на концентрацию кислорода в воздухе, и эта зависимость также нелинейна. Вероятно, низкое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе может предрасполагать к развитию ИМ.

Итак, погодно-климатические факторы способны оказывать существенное влияние на течение ИБС и способствовать развитию ССО. Наиболее значимым показателем состояния атмосферы для кардиологических больных, по данным большинства авторов, является температура воздуха и ее изменения. Кроме того, состояние пациентов с ИБС во многом зависит от времени года. Влияние сезона

опосредовано действием множества факторов: метеорологических, космических, экологических, генетических, биоритмологических, социальных. Организму человека свойственна адаптация к метеоусловиям, характерным для региона, в котором проживает. Поэтому связь ССЗ с погодой и временем года целесообразно изучать применительно к конкретной местности. Ранее в г. Москве не проводилось исследований, изучающих связь заболеваемости ОКС на территории всего региона с метеорологическими факторами. Кроме того, в данной работе впервые разрабатываются методы дистанционного наблюдения за пациентами с ИБС в условиях быстро изменяющихся погодных условий.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### **2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ О ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ В СТАЦИОНАРЫ Г. МОСКВЫ В 2009–2012 ГГ. ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

#### **2.1.1. Материал исследования**

Материал исследования – посуточные данные о количестве госпитализаций мужчин и женщин старше 40 лет с диагнозом «инфаркт миокарда» и «нестабильная стенокардия» в стационары г. Москвы по скорой медицинской помощи и метеорологические данные за период с 01.01.2009 по 31.12.2012 гг.

**Данные о госпитализациях.** Посуточные данные о количестве госпитализаций мужчин и женщин старше 40 лет с диагнозом «инфаркт миокарда» и «нестабильная стенокардия» в стационары г. Москвы по скорой медицинской помощи за период с 01.01.2009 по 31.12.2012 гг. были предоставлены Центральной станцией скорой и неотложной помощи им. А.С. Пучкова. Диагноз устанавливался врачами бригад скорой медицинской помощи (СМП) на догоспитальном этапе в соответствии с действовавшими в г. Москве в изучаемый период нормативными документами: «Методические рекомендации по неотложной помощи при острой сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном этапе» [187] и «Алгоритмы оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами службы скорой медицинской помощи города Москвы» [188].

Для постановки диагноза «острый инфаркт миокарда» на догоспитальном этапе, помимо типичного болевого синдрома, необходимо наличие электрокардиографических признаков ишемии (динамика сегмента ST либо появление остроконечных отрицательных зубцов T не менее, чем в двух смежных отведениях). Диагноз «нестабильная стенокардия» в большей степени опирается на клиническую картину, анамнез и оценку жалоб пациента, которые к моменту осмотра могут купироваться; тем не менее, высокий риск развития ИМ является серьезным основанием для госпитализации таких больных с последующим уточнением диагноза в условиях стационара. Таким образом, помимо пациентов с

истинной коронарной патологией, в данную категорию могут попадать и больные с болями в грудной клетке некардиальной этиологии.

Данные, полученные от СМП, были исходно объединены по группам: мужчины 40 – 50 лет, 51–60 лет, 61–70 лет, старше 70 лет; женщины 40–50 лет, 51–70 лет, старше 70 лет.

**Метеорологические данные.** ФГБУ «Гидрометцентр России» предоставило результаты измерений *температуры* (в °С), *относительной влажности воздуха* (в %), *атмосферного давления* (в гПа), *точки росы* (в °С), *скорости ветра* (в м/с), производившихся на метеорологической станции ВДНХ каждые 3 часа (восьмикратно в течение суток) за период с 01.01.2009 по 31.12.2012 гг. Для анализа были выбраны *среднесуточные, максимальные и минимальные величины указанных показателей состояния атмосферы в течение суток, а также суточный и межсуточный перепад.*

Агрометеорологическая станция Москва, ВДНХ, является реперной (опорной) климатической и информационной метеостанцией Москвы. Данные этой метеостанции являются официальными и используются органами Росгидромета для расчета текущих норм температуры и осадков за 30-летний период, а также публикации фактической погоды и температурных рекордов в регионе [189].

Протяжённость Москвы (без учёта чересполосных участков) с севера на юг в пределах МКАД — 38 км, за пределами МКАД — 51,7 км, с запада на восток — 39,7 км. Таким образом, расстояние от станции ВДНХ до любой точки в Москве не более 50 км, что соответствует требованиям «Методических рекомендаций по оценке риска и ущерба от климатических изменений, влияющих на повышение уровня заболеваемости и смертности в группах населения повышенного риска» (2012 г.) [189].

### **2.1.2. Статистический анализ**

Статистическая обработка данных произведена с помощью модулей «Общие линейные модели», «Временные ряды и прогнозирование» и «Основные



описательные статистики» в статистическом пакете STATISTICA 13. Уровень значимости был принят  $P < 0.05$ . Проведен разведочный анализ связи погодных факторов и их изменчивости с событиями ОКС в целом и в сравнении по сезонам, как в момент их изменений, так и с отсрочкой, лагом до 10 дней. Включение в анализ лагов более 10 дней не проводилось, поскольку в данном случае могут вмешиваться другие факторы.

Была рассмотрена суточная, недельная, сезонная и годовая динамика госпитализаций. Кроме того, были изучены волны жары и холода, для которых было принято определение Б.А. Ревича: Волны холода – периоды продолжительностью не менее 9 дней с среднесуточной температурой ниже  $-14,4^{\circ}\text{C}$ , из которых не менее 6 последовательных дней – со среднесуточной температурой ниже  $-19,3^{\circ}\text{C}$ ; волны жары – периоды продолжительностью не менее 5 последовательных дней со среднесуточной температурой воздуха выше  $22,7^{\circ}\text{C}$ , из которых не менее 3 последовательных дней – со среднесуточной температурой воздуха выше  $25^{\circ}\text{C}$  [13].

*Методами дисперсионного анализа* для каждого времени года определен наиболее значимый погодный фактор, полученные результаты объединены в таблицы, схемы и представлены в виде графиков взвешенных средних. Учитывая существование взаимосвязи между метеорологическими факторами, перед построением дисперсионных и регрессионных моделей предварительно был проведен отбор факторов и регрессоров. С целью решения проблемы *мультиколлинеарности из матрицы парных корреляций* в анализ были взяты факторы с коэффициентом корреляции менее 0,3. Исключение сделано для сезона и температуры (коэффициент корреляции 0,54). Исходя из соображения, что температура воздуха является более гибким фактором, она также была включена в годовую модель. Отдельные модели были составлены для каждого сезона. В дальнейшем отбор наиболее существенных объясняющих переменных проводился на основе методов исключения, применяющих *F-критерий*. Модель дисперсионного анализа включала такие факторы, как год, сезон, день недели, а также все показатели состояния атмосферы (для каждого метеофактора были

рассмотрены максимальные, минимальные значения за сутки, среднесуточная величина, а также изменения в течение суток и межсуточные). Для каждого фактора была определена величина MS, называемая средним квадратом фактора, а также средний квадрат ошибки MSош. В качестве значимых рассматривались те факторы, у которых MS значительно превышал MSош, а уровень значимости P был  $<0,05$ . Также учитывалось соотношение MS изучаемого фактора с остальными, включенными в статистическую модель. Кроме того, нами применялся *интервальный метод*, оценивающий выраженность расхождения доверительных интервалов сравниваемых величин.

Для удобства расчетов произведена *категоризация* всех рассматриваемых показателей состояния атмосферы с выделением нескольких диапазонов значений. Каждая метеорологическая переменная категоризировалась следующим образом:

- 1) вычислялись среднее значение ( $A$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) переменной;
- 2) строились 7 интервалов:  $(-\infty; A-2,5\sigma)$ ,  $(A-2,5\sigma; A-1,5\sigma)$ ,  $(A-1,5\sigma; A-0,5\sigma)$ ,  $(A-0,5\sigma; A+0,5\sigma)$ ,  $(A+0,5\sigma; A+1,5\sigma)$ ,  $(A+1,5\sigma; A+2,5\sigma)$ ,  $(A+2,5\sigma; +\infty)$ ;
- 3) полученным интервалам приписывалось категориальное значение – целое число от -3 до +3 (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Категоризация наиболее значимых показателей состояния атмосферы

Метеофактор	категория -3		категория -2		категория -1		категория 0		категория 1		категория 2		категория 3	
	лев. гр.	прав. гр.	лев. гр.	прав. гр.	лев. гр.	прав. гр.	лев. гр.	прав. гр.	лев. гр.	прав. гр.	лев. гр.	прав. гр.	лев. гр.	прав. гр.
Темп. ср.-сут.	-23,65	-22,55	-22,55	-10,99	-10,99	0,57	0,57	12,14	12,14	23,7	23,7	30,73		
Темп. сут. перепад	0	0,87	0,87	4,84	4,84	8,8	8,8	12,76	12,76	16,73	16,73	20		
Темп. межсут.изм.	-10,58	-6,4	-6,4	-3,8	-3,8	-1,28	-1,28	1,28	1,28	3,83	3,83	6,39	6,39	11,26
Давл. ср.-сут.	956,69	972,55	972,55	982,3	982,3	992,06	992,06	1001,81	1001,81	1011,56	1011,56	1021,32	1021,32	1030,15
Давл. макс. сут.	964,4	976,34	976,34	985,6	985,6	994,87	994,87	1004,13	1004,13	1013,39	1013,39	1022,65	1022,65	1032,5
Давл. межсут. изм.	-23,94	-14,52	-14,52	-8,72	-8,72	-2,91	-2,91	2,9	2,9	8,7	8,7	14,51	14,51	23,35
Влажность макс. сут.	56,58	75,02	75,02	81,56	81,56	88,1	88,1	94,64	94,64	101,18	101,18	107,72	107,72	125,58

*Для оценки эффекта волн жары и холода на динамику госпитализаций по поводу ОКС нами предложен метод, основанный на сравнении наблюдений перед волной и после нее.*

Рассмотрим волну, набор лагов ( $L_1, L_2, \dots$ ) и набор размеров выборок ( $N_1, N_2, \dots$ ). Сравним среднее число госпитализаций двух выборок ( $X_1$  и  $X_2$ ) одинакового размера  $N$ . Первая выборка состоит из  $N$  наблюдений до волны, вторая выборка состоит из  $N$  наблюдений после волны с лагом  $L$ . Найдем среди всевозможных пар  $(L_i, N_j)$ , где  $L_i$  принадлежит  $(L_1, L_2, \dots)$ , а  $N_j$  принадлежит  $(N_1, N_2, \dots)$ , такую пару  $(L_0, N_0)$ , что  $p$ -значение гипотезы «средние выборок  $X_1$  и  $X_2$  одинаковы» минимально (гипотеза проверяется с помощью  $t$ -теста). Затем оценим результаты  $t$ -теста для пар  $(L_0, N_i)$ , где  $N_1 \leq N_i < N_0$ . Если для всех таких пар  $t$ -тест отверг гипотезу ( $p$ -значение меньше 0,05), волна влияет на обострение болезни. В этом случае считаем средние выборки  $X_1$  и  $X_2$  при  $(L_0, N_1)$ . Если среднее выборки  $X_2$  больше, чем среднее  $X_1$ , то считаем, что волна влияет негативно. Целесообразно рассматривать размеры выборок от 15 до 20 наблюдений (при размере выборки менее 15 наблюдений тест нечувствителен, более 25 – велико влияние сезонности), лаги от 1 до 7.

## ***2.2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА 100 ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА***

Настоящая работа была выполнена в отделе ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Протокол испытания был одобрен на заседании Учёного совета института и локальным этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Все больные дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании.

### **2.2.1. Критерии включения**

В исследование были последовательно включены мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет с ИБС, наблюдающиеся амбулаторно в РКНПК, получающие оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями Российского Кардиологического Общества (РКО) не менее нескольких месяцев. Критериями включения явились:

верифицированная ишемия миокарда и/или ИМ в анамнезе и/или ТБКА или АКШ в анамнезе и/или наличие по данным коронароангиографии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (стеноза ствола левой коронарной артерии более 50 % или любой другой коронарной артерии более 70%). В исследование не включались пациенты, перенесшие сосудистое событие или реваскуляризацию в течение последних 3 мес. до начала наблюдения, а также готовящиеся к реваскуляризации; пациенты с выраженной клиникой недостаточности кровообращения (III–IV ФК по NYHA); пациенты с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма сердца; с аритмиями и тромботическими состояниями, требующими назначения антикоагулянтов; пациенты с имплантируемыми антиаритмическими устройствами; пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца; пациенты с выраженной дыхательной, почечной, печеночной недостаточностью, с онкологическими заболеваниями. Включение пациентов проводилось в сентябре – октябре 2012 г.

### 2.2.2. Дизайн проспективного исследования

1. Всем пациентам в теплое (с конца мая до начала сентября) и холодное время года (с конца ноября до начала марта) планомерно проводилось амбулаторное обследование в РКНПК, включавшее:

- общеклиническое обследование: осмотр, определение биометрических показателей, веса и окружности талии, сбор анамнеза, заполнение опросника (см. Приложение А), учитывающего жалобы и переносимость различных погодных условий, самоконтроль АД и пульса;
- инструментальные методы:
  - стандартная ЭКГ в 12 отведениях (регистрировалась с помощью электрокардиографов General Electric Mac 1200 st и General Electric Mac 400) – в анализ были взяты вольтажные показатели зубцов и интервалы ЭКГ;
  - ХМ-ЭКГ в 3 отведениях с использованием аппаратуры «Astrocard Holversystem-2F» ЗАО «Медитек (Россия)» – учитывались ЧСС, ишемические эпизоды (количество эпизодов за сутки, общая продолжительность, максимальная

глубина депрессии сегмента ST), нарушения ритма сердца (желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы и пробежки, паузы, пароксизмы ФП), а также временные и спектральные показатели variability сердечного ритма, предусмотренные разработчиком оборудования;

- стандартное лабораторное обследование: общий и биохимический анализ крови (липидный профиль, глюкоза крови, электролиты, креатинин, билирубин, печеночные трансаминазы);
- определение уровня факторов гемостаза: фибриногена, фактора Виллебранда, Д-димера;
- определение уровня воспалительных маркеров сыворотки крови: вЧС-рб, эозинофильного катионного белка, нейтрофильной миелопероксидазы, BNP;

Всего за 3-летний период наблюдения было проведено 6 плановых визитов в клинику (визиты проводились дважды в год): 3 в теплое и 3 в холодное время года (Рисунок 3).

2. Всем пациентам проводился опрос по телефону весной, осенью (в промежутках между визитами в клинику) и во время волн жары. В качестве порога жары летом нами была принята среднесуточная температура воздуха  $+22,7^{\circ}\text{C}$ , весной в качестве жарких рассматриваются дни с превышением климатической нормы на  $5^{\circ}\text{C}$  (аномалия  $+5^{\circ}\text{C}$ ) [13, 189].

В ходе опроса по телефону больным предлагался специально разработанный опросник самочувствия, с помощью которого нами была получена информация о жалобах пациентов, их выраженности в различное время года и переносимости различных метеоусловий, периодах наихудшего самочувствия, условиях работы, проживания, образе жизни больных, а также о принимаемой терапии и параметрах гемодинамики.

3. В период длительной волны жары летом 2014 г. двадцати трем пациентам были проведены дополнительные летние визиты в РКНПК с обследованием по плану, указанному в пункте (1).



Рисунок 3. Дизайн проспективного исследования

4. Все пациенты производили ежедневный самоконтроль АД и ЧСС утром и вечером с помощью автоматического измерителя АД OMRON M3 Expert ежедневно, а также в случае плохого самочувствия и при возникновении экстремальных погодных условий. Результаты измерений фиксировались в дневнике самоконтроля АД и ЧСС, вместе с оценкой самочувствия и указанием жалоб.

5. В ходе данной работы была разработана методика дистанционного контроля состояния пациентов в различных метеоусловиях, который включал динамическое наблюдение за самочувствием пациентов, параметров гемодинамики и одноканальной ЭКГ (включая параметры variability ритма сердца – BPC), а также изучение связи этих показателей с показателями состояния атмосферы.

Сорок восемь пациентов осуществляли самостоятельную регистрацию ЭКГ с помощью выданных в РКНПК дистанционных мобильных одноканальных регистраторов ЭКГ ААТОС ЭКГ – MT-WBAUSB-1-ECG (Финляндия, оператор

РМТ). Полученный материал послужил для анализа связи времени года и среднесуточной температуры воздуха с показателями ВРС при самостоятельной дистанционной регистрации ЭКГ пациентами. Данные о среднесуточной температуре воздуха в течение периода наблюдения были получены в ФГБУ «Гидрометцентр России». Методика регистрации и обработки ЭКГ, а также программное обеспечение, применявшееся для анализа ВРС, были разработаны ведущим научным сотрудником лаборатории регуляции сердечно-сосудистой системы НИИ Экспериментальной Кардиологии ФГБУ РКНПК Е.В. Лукошковой. При анализе изменений ВРС учитывались изменения лечения, имевшие место в ходе исследования.

**6.** На протяжении всего периода наблюдения в случае плохого самочувствия пациенты связывались с лечащим врачом по телефону, при необходимости проводилась коррекция лечения, дополнительное, внеплановое, обследование в РКНПК, амбулаторно и в условиях стационара. 17 пациентам по клиническим показаниям была выполнена реваскуляризация миокарда.

### **2.2.3. Статистический анализ**

Статистическая обработка данных производилась с помощью статистического пакета STATISTICA 13. Достоверность различий дихотомических показателей оценивался с помощью Q-критерия Кохрена. Распределение небинарных показателей оценивалось на предмет сферичности критерием Моучли. При значении критерия Моучли менее 0,05 достоверность динамики изучаемых показателей по визитам оценивалась методом дисперсионного анализа повторных измерений Фишера, при значении критерия Моучли  $\geq 0,05$  – с помощью непараметрического дисперсионного анализа Фридмана. При сопоставлении парных измерений с непараметрическим распределением применялся тест Вилкоксона. Уровень значимости был принят 0,05. Данные о показателях, имеющих параметрическое распределение, представлены в виде  $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$  или  $\text{среднее [ДИ -95\%; ДИ +95\%]}$ . Данные о показателях с непараметрическим распределением

представлены в виде медианы (Me) и перцентилей [25; 75] и диаграмм размаха. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Из анализа были исключены данные, полученные на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний. Также в анализ не принимались показатели системы гемостаза у пациентов, которым в ходе исследования по клиническим показаниям были назначены антикоагулянты, и показатели ХМ-ЭКГ и дистанционного мониторинга (ЧСС, аритмические события, временные и спектральные показатели variability ритма сердца) у пациентов, которым проводилась коррекция ритм-урежающей и антиаритмической терапии.

#### **2.2.4. Методика анализа variability ритма сердца при телеметрии ЭКГ и аппаратура, применявшаяся при регистрации и обработке ЭКГ**

Регистрация ЭКГ (в одном отведении, аналогичном V5) проводилась пациентами самостоятельно, в домашних условиях, за 2 часа до еды, в состоянии покоя, лежа, на фоне произвольного дыхания, в течение 30 мин дважды в неделю в фиксированные дни и часы (по средам и пятницам), а также по просьбе врача при возникновении экстремальных погодных условий и в случае ухудшения самочувствия. Таким образом, предполагается, что съемка ЭКГ всей группой осуществлялась в одно и то же время. Курение в течение 2 часов до регистрации ЭКГ исключалось. Перед началом регистрации ЭКГ проводилось измерение АД.

Система телемониторирования состояла из компактного регистратора ААТOS (Финляндия, Mega Electronics), смартфона и сервера (см. Рисунок 4.). ЭКГ с регистратора поступает на смартфон по каналу связи Bluetooth, а затем посредством GPRS/3G-связи – на сервер.

В дальнейшем из полученных записей для анализа показателей variability ритма сердца были отобраны стационарные участки продолжительностью не менее 3 мин, в которых количество эпизодов нарушений ритма сердца составляло не более 10% от общего числа зарегистрированных кардиоциклов (экстрасистолы или пробежки учащения ритма до 5 комплексов).





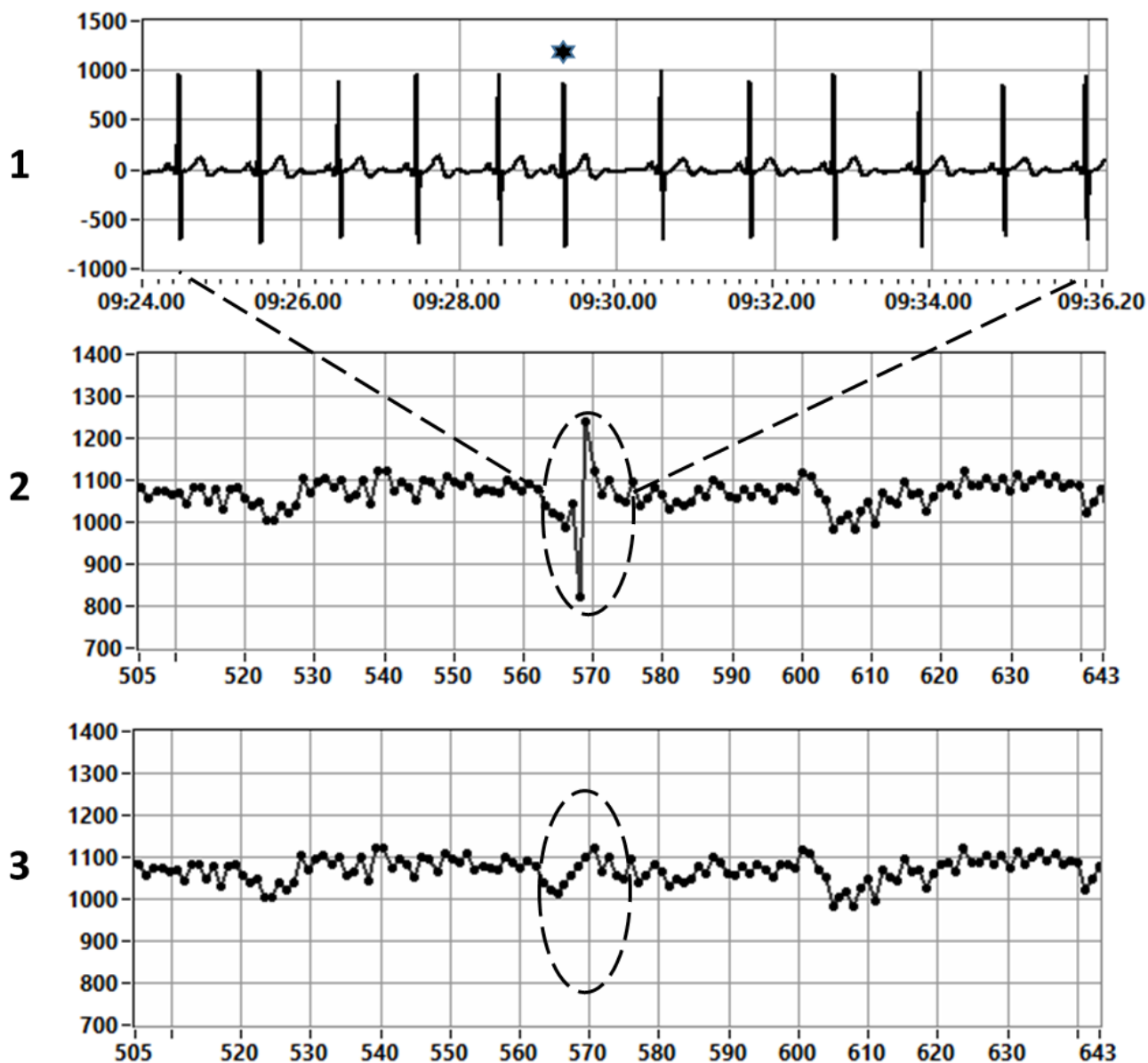
Рисунок 4. Дистанционный регистратор ААТОС ЭКГ – МТ-WBAUSB-1-ECG

Учитывая значительное снижение ВРС у людей пожилого возраста, и особенно, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также относительно большой период квантования в приборах ААТОС, 4 мс, для повышения точности определения длительностей последовательных RR интервалов положение вершины R-зубца каждого QRS комплекса рассчитывали методом полиномиальной интерполяции (Рисунок 5, 6) [190].

На рисунках вертикальные шкалы показывают величину сигнала ЭКГ в мВ (1) и длительности последовательных RR интервалов в мс (2 и 3), горизонтальные шкалы – текущее время от начала записи в секундах (2 и 3) и в формате мм:сс, с указанием секунд с точностью до 10 мс.

Кроме того, в анализируемых ритмограммах имели место кратковременные эпизоды ускорения синусового ритма на 20–30 уд./мин, повторявшиеся каждые 1–

3 минуты, вносящее значительный (до 40%) вклад в оценку мощности колебаний в низкочастотном диапазоне.




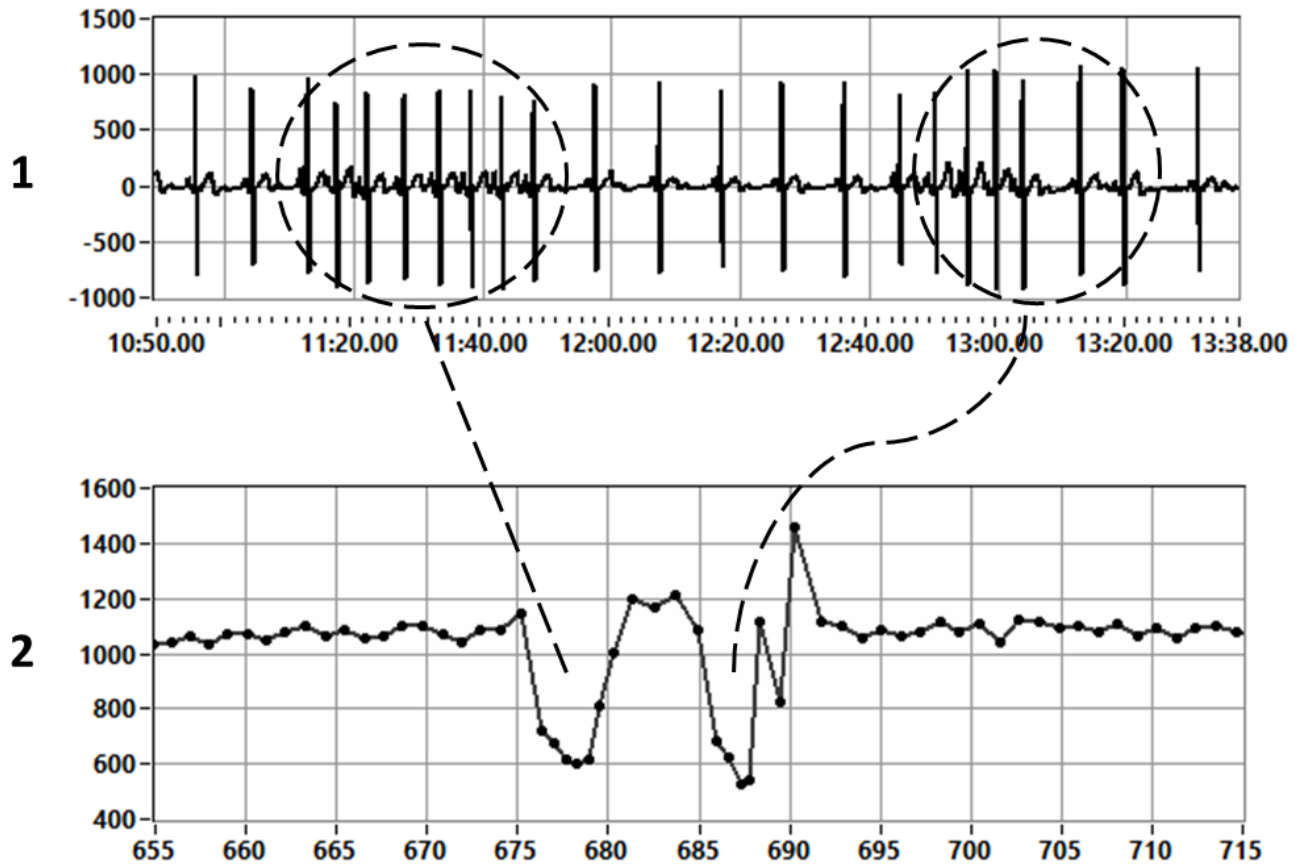
*Пояснения:* 1 – фрагмент записи ЭКГ, экстрасистола отмечена знаком  ; 2 и 3 – соответствующий фрагмент (отмечен овалом) тренда RR интервалов до (2) и после (3) его редактирования. Запись ЭКГ получена в процессе телемониторирования.

Рисунок 5. Иллюстрация метода редактирования тренда RR интервалов при появлении одиночных экстрасистол



*Пояснения:* 1 – фрагмент записи ЭКГ, 2 – соответствующий фрагмент тренда RR интервалов. Запись получена у того же пациента и в том же сеансе, что и показанная на Рисунке 5. Все шкалы как на Рисунке 5

Рисунок 6. Иллюстрация метода редактирования тренда RR интервалов при появлении более значительных изменений в тренде RR интервалов (вероятно, сопровождающих эпизоды глотания).

Данный феномен был ранее описан В.М. Хаютиным с соавторами у молодых здоровых добровольцев на фоне произвольного сглатывания слюны [191, 192]. Для подтверждения связи описанных эпизодов ускорения ритма с актами глотания больным проводилось однократное исследование в лаборатории экспериментальной патологии сердца НИИ Экспериментальной Кардиологии «РКНПК». Протокол В.М. Хаютина был модифицирован и включал пробу с произвольным дыханием (ритм дыхания задавался с помощью звуковых сигналов, генерируемых звуковой платой персонального компьютера с ЧДД 14 в 1 мин), глотанием, питьем, регистрацию ЭКГ на фоне разговора и ортостатической пробы.

Регистрация ЭКГ в лаборатории производилась в одном отведении, аналогичном V5, с помощью системы, состоящей из 4-канального блока электрокардиографических усилителей РПКА-2-01 (Медасс, Москва), 16-разрядного аналого-цифрового преобразователя (NationalInstruments) с частотой преобразования 1000Hz и персонального компьютера (ПК) с пакетом прикладных программ. В ходе эксперимента исследователь контролировал качество сигналов и изменения тренда ЧСС на мониторе ПК. Сопоставление динамики ритмограммы с актами глотания проводилось визуально в момент исследования и при анализе видеозаписи пробы (эксперимент фиксировался кинокамерой). Группа контроля включала 30 здоровых добровольцев в возрасте 25–60 лет.

Подтверждение одинаковой природы ускорения ритма, наблюдавшегося в данной работе и в исследовании В. М. Хаютина с соавторами, позволило проводить предварительное редактирование данных фрагментов путем сглаживания таких эпизодов на основе расчета более низкочастотного тренда с использованием методов вейфлет-преобразования [190].

Анализ ВРС проводился по семи основным параметрам: среднее значение длительностей RR интервалов, RRAVG; три временных показателя – SDNN, p50, RMSSD; три спектральных параметра – значения мощностей в высоко- (HF) и низкочастотном (LF) диапазонах (в условных единицах) и их отношение, LF/HF.

На основании сведений о среднесуточной температуре (Тсут.) атмосферного воздуха по каждому дню телемониторинга все отобранные фрагменты ЭКГ были распределены на группы с одинаковым температурным режимом. Различия между группами оценивались с помощью теста Манна-Уитни. Для расчета спектров использовали сглаживающее окно Тьюки (известное также как “сглаживающий косинус”) и дискретное преобразование Фурье без применения алгоритмов (“быстрое преобразование Фурье”). Это позволило анализировать фрагменты нестрого одинаковой продолжительности и с числом отсчетов, кратным степеням числа 2.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ О ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ОСТОРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

#### 3.1.1. Метеорологическая обстановка в изучаемый период. Изучение погодных факторов

За изучаемый период с 2009 по 2012 гг. значения температуры воздуха варьировали в диапазоне от  $-25,9^{\circ}\text{C}$  до  $+37,8^{\circ}\text{C}$ , уровень атмосферного давления изменялся в пределах от 957 гПа до 1030 гПа (718 – 773 мм рт.ст.), относительная влажность воздуха в пределах 43-100%. Минимальная температура воздуха за изучаемый период составила  $-25,9^{\circ}\text{C}$ , максимальная -  $+38,2^{\circ}\text{C}$  (см. Таблицу 3.). Все 38 температурных рекордов, зарегистрированных в течение этого времени, являлись максимумами, минимумов не наблюдалось (Приложение Б).

Таблица 3. Температура воздуха и атмосферное давление: средние, максимальные и минимальные величины за месяц в изучаемый период (2009–2012 гг.) и референтные значения (1961–1990 гг.)

	1 Январь	2 Февраль	3 Март	4 Апрель	5 Май	6 Июнь	7 Июль	8 Август	9 Сентябрь	10 Октябрь	11 Ноябрь	12 Декабрь
2009												
Р ср.мес	995,11	997,57	994,22	998,59	995,22	997,30	993,84	996,68	999,12	996,49	998,34	998,66
Т ср.мес	-5,66	-5,32	-0,57	5,16	13,64	17,30	18,82	15,58	13,73	5,74	2,24	-6,56
Т макс	1,30	2,20	7,90	24,90	25,50	28,20	28,60	25,60	24,80	16,50	7,90	8,90
Т мин	-18,70	-22,10	-7,70	-7,00	0,40	7,40	7,00	7,30	3,30	-2,60	-5,30	-25,90
2010												
Р ср.мес	1008,15	1000,14	993,17	999,63	994,67	995,07	998,13	994,47	999,15	999,25	991,45	995,31
Т ср.мес	-14,51	-8,41	-1,08	8,33	16,56	18,77	26,08	21,69	11,69	3,83	2,79	-7,66
Т макс	-4,80	3,30	12,60	17,90	27,30	33,40	37,80	36,60	24,40	13,90	14,30	3,40
Т мин	-25,90	-19,80	-15,60	-1,40	6,70	7,60	12,50	4,00	-0,80	-5,50	-21,10	-23,60
2011												
Р ср.мес	998,52	998,75	997,67	993,88	999,18	993,52	994,84	996,65	992,56	998,28	1000,55	993,06
Т ср.мес	-7,48	-11,00	-1,99	6,47	14,61	18,72	22,96	18,69	12,04	6,61	0,16	-0,13
Т макс	1,30	1,40	7,40	22,10	27,00	28,10	32,90	31,30	18,30	20,80	8,10	7,80
Т мин	-19,00	-25,70	-16,30	-8,80	2,60	8,30	14,60	7,30	4,70	-0,20	-9,90	-7,10
2012												
Р ср.мес	1002,16	1005,18	990,87	990,83	997,81	992,98	996,64	995,12	995,47	995,09	999,14	1004,92
Т ср.мес	-6,91	-11,61	-3,13	8,20	15,10	17,09	20,93	17,69	12,87	6,48	1,61	-8,67
Т макс	2,90	1,00	5,10	28,60	27,80	25,00	30,00	32,00	23,50	17,80	10,00	4,10
Т мин	-21,40	-28,30	-14,20	-5,90	2,80	5,80	9,60	5,60	4,30	-3,20	-6,00	-24,10
1961-1990												
Р ср. мес. (1961-1990)	993,40	995,10	993,80	991,80	993,00	989,80	989,10	990,90	992,00	993,70	992,10	990,90
Т ср. мес. (1961-1990)	-9,40	-7,70	-2,20	5,80	13,30	16,80	18,40	16,70	11,10	4,90	-1,40	-6,20
Т макс (1961-1990)	5,80	7,40	17,30	17,30	28,00	31,80	33,70	36,50	36,80	32,30	24,40	6,60
Т мин (1961-1990)	-42,10	-38,20	-32,40	-21,00	-21,00	-7,30	-2,30	1,30	-1,20	-6,20	-20,30	-38,80

В зимнее время в 2009–2012 гг. зарегистрировано 2 волны холода и 3 волны жары. Волны холода: 1) 20.01.10 – 01.02.10; 2) 15.12.12 – 24.12.12. Волны жары: 1) 22.06.10 – 27.06.10; 2) 5.07.10 – 18.08.10; 3) 19.07.11 – 30.07.11 (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика волн жары и холода 2009–2012 гг.

Волна холода/жары, даты, продолжительность	Диапазон Т, °С	Диапазон Т среднесуточных, °С	Т волны средняя, °С
20.01.2010-01.02.2010 12 дней	-25,9 - +4,2	-22,9 - -14,4	-17,7
15.12.2012-24.12.2012 10 дней	-25,3 - -12,4	-20,9 - -14,4	-17,8
22.06.2010-27.06.2010 6 дней	+14,1 - +33,6	+22,7 - +25,0	24,3
05.07.2010-18.08.2010 45 дней	+14,8 - +38,2	+22,7 - +30,8	26,6
19.07.2011-30.07.2011 12 дней	+16,4 - +33,8	+22,7 - +27,7	24,9

### 3.1.2. Характеристика пациентов, госпитализированных с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в Москве в 2009–2012 гг.

В работу включены данные о 225 228 случаях ОКС, в том числе 63 412 случаях госпитализаций с диагнозом ОИМ (28%) и 161 816 с диагнозом НС (72%) в стационары г. Москвы в 2009–2012 гг. Среди пациентов, госпитализированных с диагнозом ОИМ, число мужчин оказалась достоверно больше, чем женщин (53% против 47%, или в среднем за все годы  $23.2 \pm 6.5$  и  $20.2 \pm 5.7$  пациента мужского и женского пола за сутки соответственно;  $p < 0,0001$ ). В структуре госпитализаций по поводу НС, напротив, преобладали женщины (52% против 48%, или в среднем за все годы  $57.5 \pm 0,8$  женщин и  $53,2 \pm 0,8$  мужчин за сутки;  $p < 0,0001$ ). По результатам анализа матрицы парных корреляций Пирсона метеофакторов и дисперсионного анализа, был сделан вывод, что первичными и определяющими всю погодную обстановку являются температура воздуха и атмосферное давление.

### Острый коронарный синдром (n=225 228)

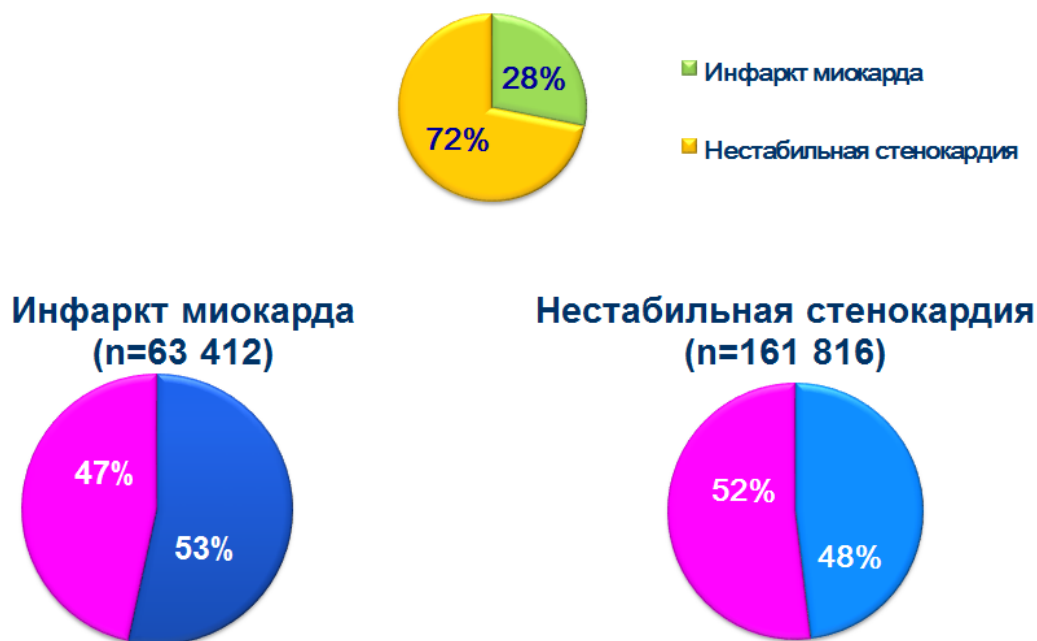


Рисунок 7. Характеристика больных, госпитализированных по поводу ОКС в г. Москве в 2009–2012 гг.

Среди мужчин с ОИМ и НС доминирующей группой явились пациенты в возрасте 50–70 лет (44,5% и 51,3% соответственно), а среди женщин с ОИМ и НС – старше 70 лет (71,5% и 61,7% соответственно). С увеличением возраста до 70 лет отмечается рост доли госпитализаций мужчин среди всех пациентов с ОКС: в группе 40–50 лет число пациентов с ОИМ мужского пола больше, чем женщин в 1,9 раза, в группе 50–70 лет – в 3,2 раза ( $p < 0,0001$ ), а в группе старше 70 лет соотношение полов становится обратным; среди пациентов 40–50 лет с НС соотношение числа мужчин и женщин составляет 1,1, в возрастной группе 50–70 – 2,2, старше 70 лет – 0,43. Распределение пациентов по полу и возрасту группам представлено в Таблице 5.

Динамика госпитализаций с диагнозом ОКС в Москве в 2009–2012 гг. характеризуется небольшим, но статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) уменьшением числа случаев в период 2009–2011 гг., к 2012 г. их число вернулось к исходному уровню. Число больных, поступавших в стационары г. Москвы с

диагнозом «нестабильная стенокардия», росло на протяжении всего изучаемого периода.

Таблица 5. Число госпитализаций с стационары г. Москвы с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия с стационары Москвы в 2009–2012 гг.

<b>Число госпитализаций с диагнозом ОИМ в стационары Москвы в 2009-2012гг.</b>					
<b>Пациенты</b>	<b>Возраст, годы</b>	<b>2009г.</b>	<b>2010г.</b>	<b>2011г.</b>	<b>2012г.</b>
<b>Мужчины</b>	40 - 50	1575	1514	1479	1462
	50 - 70	4501	4460	4238	4549
	> 70	2543	2449	2427	2672
<b>Женщины</b>	40 - 50	835	766	721	774
	50 - 70	1421	1347	1232	1332
	> 70	5338	5117	5052	5308
<b>Число госпитализаций с диагнозом НС в стационары Москвы в 2009-2012гг.</b>					
<b>Пациенты</b>	<b>Возраст, годы</b>	<b>2009г.</b>	<b>2010г.</b>	<b>2011г.</b>	<b>2012г.</b>
<b>Мужчины</b>	40 - 50	3428	3635	3849	4469
	50 - 70	89383	9085	9883	11919
	> 70	4877	4994	5544	7122
<b>Женщины</b>	40 - 50	3099	3207	3379	4308
	50 - 70	4172	4127	4316	5565
	> 70	10990	11335	12589	16941

Динамика госпитализаций имеет выраженную недельную (уменьшение числа госпитализаций в выходные дни в среднем на 25%, по сравнению с буднями) и сезонную (увеличение числа госпитализаций зимой и уменьшение летом) цикличность. Летом число случаев ОКС в среднем на 19–22% меньше, чем в другие периоды. Указанная цикличность не нарушалась и аномально жарким летом 2010 г., в том числе по сравнению с другими летними сезонами (Рисунок 8.).

На фоне сезонно обусловленного большего числа случаев ОКС в конце года (декабрь – январь) существует короткий период значительного уменьшения числа госпитализаций, который затем, в начале года, после новогодних каникул сменяется столь же резким увеличением числа госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС (Рисунок 8.).





Рисунок 8. Динамика госпитализаций больных с ОКС в г. Москвы в 2009–2012 гг.  
Сезонная и недельная цикличность

Таблица 6. Выраженность сезонного компонента в динамике госпитализаций в стационары Москвы с диагнозом ОИМ и ИС в 2009–2012 гг.

Сезонный компонент в динамике госпитализаций - ОИМ								
Пациенты	Зима, %	Весна, %	Лето, %	Осень, %	Минимум	Максимум	Размах	Амплитуда, %
Всего	+6	+5	-14,3	+2,4	14089	17421	3332	20
М 40-50	+1,6	+4,5	-6,3	+0,2	1413	1575	162	11
М 51-60	+7,5	+2,2	-12,6	+2,8	2199	2705	506	20
М 61-70	+8,9	+8,8	-18,2	100,5	1572	2093	521	27
М > 70	+8,1	+5,5	-17,5	+4	2081	2726	645	26
Ж 40-50	+6,5	+5,3	-8	-3,7	712	824	112	14
Ж 51-70	+11,6	+9,4	-23,3	+2,3	1023	1487	464	35
Ж > 70	+4,3	+6,2	-14,2	+3,7	4531	5606	1075	20
Сезонный компонент в динамике госпитализаций - ИС								
Пациенты	Зима, %	Весна, %	Лето, %	Осень, %	Минимум	Максимум	Размах	Амплитуда, %
Всего	+5,7	+5	-17,1	+6,5	35546	45669	10123	24
М 40-50	+6,4	+4,5	-11,2	+0,3	3415	4093	678	18
М 51-60	+8,2	+2,5	-15,1	+4,4	4832	6162	1330	23
М 61-70	+5,9	+7	-19,6	+6,7	3435	4575	1140	27
М > 70	+4,1	+7,6	-19,7	+6,9	4583	6065	1482	26
Ж 40-50	+5,8	+7	-9	+6,3	2834	3742	908	26
Ж 51-70	+9,5	+7,6	-14,6	+7,5	3426	4977	1551	34
Ж > 70	+3,6	+3,4	-16,1	+9,1	10875	14147	3272	25

Примечание: М – мужчины, Ж – женщины, 40–50, 51–60, 60–70, >70 – возраст (годы). Столбцы 1 – 4 – изменение числа госпитализаций в % от среднего по временам года. Столбцы 5 и 6 – минимальное и максимальное число госпитализаций в год (усреднено за период 2009–2012 гг.). Столбец 7 – разница между максимальным и минимальным значениями госпитализаций. Столбец 8 – та же разница в % от среднего. Цветом выделены наибольшие значения по сезону и амплитуде для мужчин и женщин.

В группе лиц до 50 лет сезонная цикличность динамики ОИМ и НС минимальна. Наибольший разброс между максимальным и минимальным количеством вызовов СМП с диагнозом ОИМ и НС отмечается у мужчин старше 60 лет и у женщин 50–70 лет. Затем с увеличением возраста эта тенденция ослабевает (Таблица 6).

В большинстве изучаемых групп наибольший прирост числа госпитализаций отмечается зимой, исключение составляют женщины старше 70 лет, у которых отмечается тенденция к смещению пика госпитализаций по поводу ОИМ на весну, НС – на осень, а также мужчины старше 60 лет, среди которых большинство госпитализировалось по поводу НС осенью. Из пациентов, госпитализированных с ОИМ и НС летом, большинство составляют мужчины в возрасте 40–50 лет.

### **3.1.3. Связь числа госпитализаций с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардии с метеорологическими факторами**

С целью исключения вклада сезонной цикличности был проведен поиск наиболее значимых метеофакторов отдельно для каждого времени года. При этом в большинстве случаев наиболее значимым фактором оказалась температура воздуха ( $p < 0,05$ ). Летом также выявлена статистически значимая связь числа госпитализаций мужчин с диагнозом ОИМ с межсуточными перепадами температуры: максимальное число случаев соответствует повышению и снижению среднесуточной температуры летом в течение одного дня на 4–6 °С ( $p < 0,01$ ). Осенью отмечается отрицательная связь числа госпитализаций мужчин с уровнем среднесуточного атмосферного давления ( $p = 0,043$ ), см. Таблицу 7.

Таблица 7. Время года и метеорологические показатели, наиболее значимые для динамики госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС

Метеофакторы, наиболее сильно связанные с числом госпитализаций с диагнозом ОИМ в зависимости от времени года		
Сезон	Мужчины	Женщины
Зима	не выявлен	не выявлен
Весна	t среднесут. (p=0,08)	t среднесут. (p=0,019)
Лето	t среднесут. (p=0,0016)	t среднесут. (p<0,0001)
	t межсут. изм. (p=0,007)	P среднесут. (p=0,010)
Осень	t среднесут. (p=0,01)	не выявлен
	P среднесут (p=0,043)	
t-температура воздуха, P - атмосферное давление, Н - относительная влажность воздуха		
Метеофакторы, наиболее сильно связанные с числом госпитализаций с диагнозом НС в зависимости от времени года		
Сезон	НС у мужчин	НС у женщин
Зима	t среднесут. (p=0,009)	t среднесут. (p=0,017)
Весна	t среднесут. (p<0,0001)	t среднесут. (p<0,0001)
		P среднесут. (p=0,004)
Лето	t среднесут. (p=0,0001)	t среднесут. (p<0,0001)
	P среднесут. (p=0,046)	t межсут. изм. (p=0,020)
Осень	t среднесут. (p=0,002)	не выявлен
t-температура воздуха, P - атмосферное давление, Н - относительная влажность воздуха		

Также были рассмотрены отдельные дисперсионные модели для каждой группы по полу и возрасту, включившие, помимо показателей состояния атмосферы, сезон и день недели. Наиболее значимой, по-прежнему, остается среднесуточная температура воздуха, в отдельных группах заметен эффект динамических изменений температуры и атмосферного давления (см. Приложение В).

Связь среднесуточной температуры воздуха и ее максимальных значений в течение суток с числом госпитализаций в связи с ОИМ и НС отрицательная: чем теплее, тем меньше госпитализированных пациентов. Если корреляция коронарных событий с температурой воздуха существует на всем диапазоне ее значений, то связь числа госпитализаций по поводу ОИМ с перепадами температуры и давления в Москве становится достоверной только тогда, когда они принимают крайние значения, наиболее высокие и наиболее низкие (Рисунок 9). Умеренные изменения погоды не вызывают значимого роста числа госпитализаций.

Потепление на 6 °С и более, по сравнению с предшествующим днем, сопровождается значимым ростом показателей госпитализации среди мужчин старше 70 лет; похолодание не приводит к подобным результатам. Число женщин в возрасте старше 50 лет, госпитализированных с ОИМ, значимо увеличивалось при резком снижении атмосферного давления на 14,5гПа в течение суток и более, а также при его повышении на 8 гПа и более; в большей степени зависимость от изменений атмосферного давления выражена у более пожилых женщин.

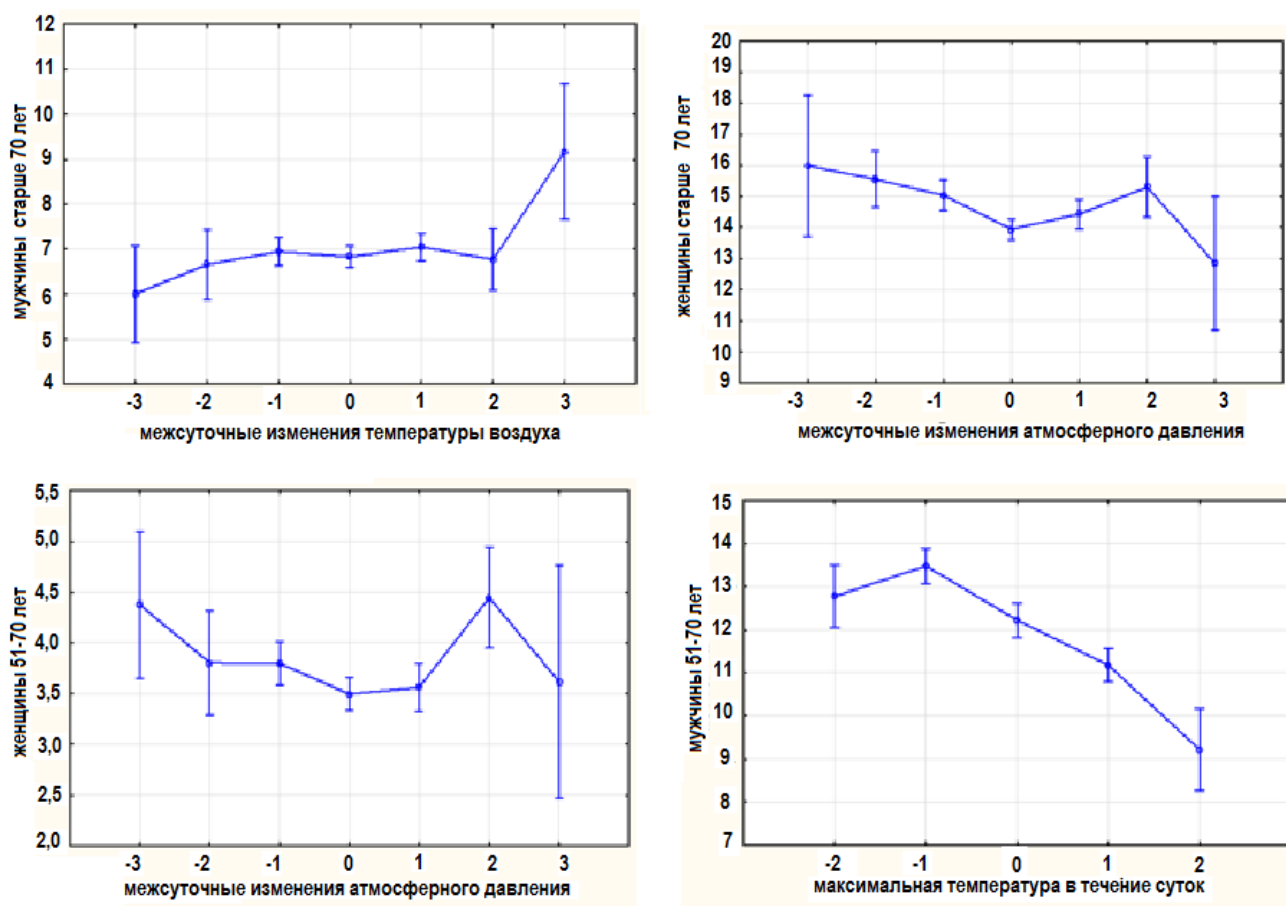


Рисунок 9. Динамические изменения погодных факторов и госпитализации с диагнозом ОИМ в г. Москве в 2009–2012 гг.

В ходе исследования также были изучены тенденции, характеризующие связь абсолютных значений атмосферного давления и относительной влажности воздуха с числом госпитализаций по поводу ОКС. Их значение для создания прогностических моделей невелико, учитывая слабую корреляцию при многофакторном анализе.

Характер связи V-, или U-образный (см. Рисунок 10): существует диапазон значений метеофактора, соответствующий минимальному числу госпитализаций; повышение или снижение его уровня относительно «оптимального» приводит к росту числа случаев ОКС. Оптимальный уровень максимального атмосферного давления в течение суток составил 995–1004 гПа, среднесуточного атмосферного давления – 982–992 гПа. В наибольшей степени тенденции, связанные с уровнем атмосферного давления, проявляются через 8–10 дней от начала воздействия.

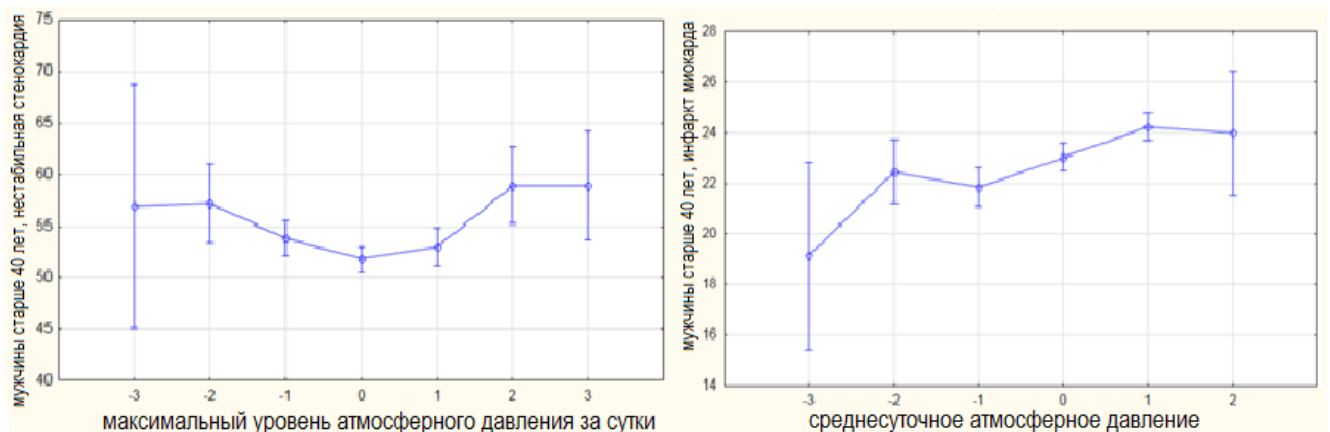


Рисунок 10. Связь числа госпитализаций по поводу ОИМ и НС с абсолютными значениями атмосферного давления: V-образные тенденции

Температурная кривая госпитализаций с догоспитально установленным диагнозом ОИМ и НС (графическое изображение связи среднесуточной температуры воздуха с клиническими событиями) представлена на рис. 11. В диапазоне положительных температур выявлена отрицательная связь среднесуточной температуры воздуха и коронарных событий ( $P < 0,0001$ ). В диапазоне отрицательных температур коронарные осложнения возникали достоверно чаще и не зависели от температуры воздуха.

Наибольшая корреляция температурного фактора с развитием ОИМ отмечается в группах мужчин 51–70 лет и женщин старше 70 лет, с развитием НС – в группах мужчин и женщин 51–70 лет. Действие температуры воздуха максимально реализуется на 3–5-й день (Таблица 8).

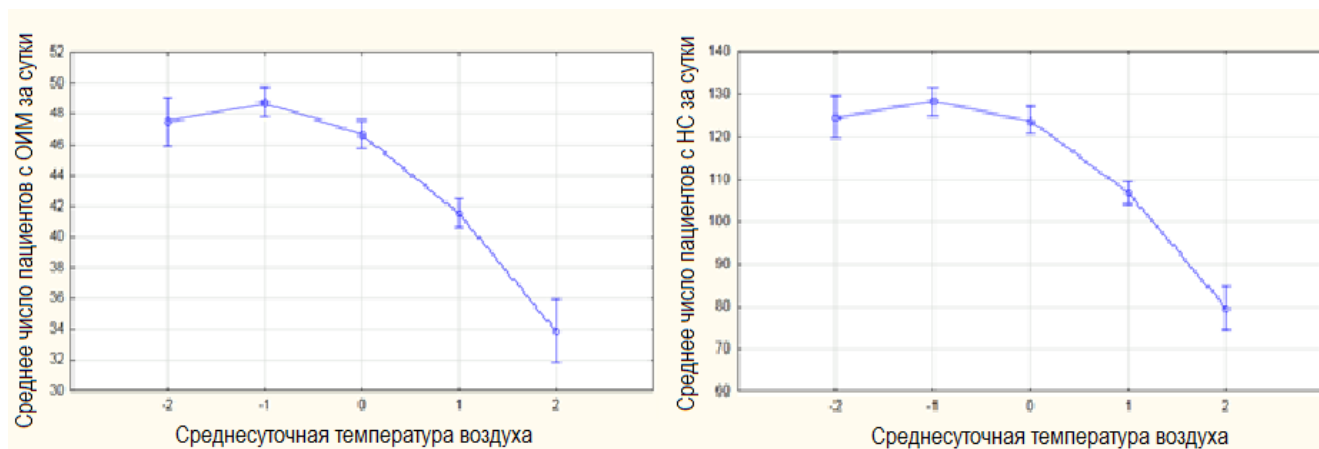


Рисунок 11. Госпитализации больных с ОИМ и НС и температура воздуха. Температурные кривые

Таблица 8. Среднесуточная температура воздуха и госпитализации по поводу ОКС. Коэффициент корреляции и лаги

Коэффициент корреляции среднесуточной температуры воздуха и числа госпитализаций по поводу ОИМ									
Лаг	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Всего		-0,325	-0,346	-0,363	-0,371	-0,372	-0,368	-0,355	-0,352
Мужчины	>40 лет	-0,290	-0,310	-0,320	-0,323	-0,320	-0,312	-0,303	-0,301
	40-50 лет	-0,076	-0,080	-0,079	-0,083	-0,081	-0,082	-0,080	-0,078
	51-70 лет	-0,245	-0,263	-0,268	-0,274	-0,271	-0,266	-0,256	-0,259
	>70 лет	-0,224	-0,239	-0,253	-0,248	-0,247	-0,236	-0,232	-0,225
Женщины	>40 лет	-0,264	-0,277	-0,295	-0,304	-0,306	-0,307	-0,296	-0,293
	40-50 лет	-0,062	-0,060	-0,068	-0,077	-0,086	-0,878	-0,082	-0,082
	51-70 лет	-0,216	-0,216	-0,221	-0,230	-0,231	-0,231	-0,229	-0,227
	>70 лет	-0,222	-0,241	-0,259	-0,263	-0,262	-0,263	-0,250	-0,248
Коэффициент корреляции среднесуточной температуры воздуха и числа госпитализаций по поводу НС									
Лаг	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Всего		-0,324	-0,339	-0,353	-0,363	-0,362	-0,359	-0,354	-0,349
Мужчины	>40 лет	-0,305	-0,321	-0,336	-0,346	-0,343	-0,335	-0,331	-0,329
	40-50 лет	-0,192	-0,203	-0,213	-0,213	-0,208	-0,209	-0,204	-0,214
	51-70 лет	-0,299	-0,313	-0,326	-0,337	-0,330	-0,317	-0,318	-0,311
	>70 лет	-0,231	-0,244	-0,259	-0,269	-0,274	-0,271	-0,264	-0,260
Женщины	>40 лет	-0,308	-0,320	-0,333	-0,342	-0,343	-0,343	-0,337	-0,331
	40-50 лет	-0,292	-0,237	-0,243	-0,245	-0,239	-0,249	-0,251	-0,246
	51-70 лет	-0,320	-0,331	-0,343	-0,347	-0,344	-0,345	-0,343	-0,340
	>70 лет	-0,245	-0,256	-0,268	-0,279	-0,285	-0,280	-0,271	-0,265

При дисперсионном анализе отмечается связь между числом госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС как с тепловыми, так и с холодными волнами. Лаги, соответствующие минимальным значениям р-уровня, мы определили как лаги волн:

- для ИМ: жара – 2-й, холод – 5-й день;
- для НС: жара – 9-й, холод – 6-й день.

Результаты обобщены в Таблице 9. Красным цветом обозначен эффект увеличения числа госпитализаций, зеленым – его уменьшения.

Наиболее показательные графики временных рядов среднесуточной температуры воздуха и динамики госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС во время волн жары и холода представлены в Приложении Г.

Важно учитывать, что ввиду относительно небольшой продолжительности исследуемого периода полностью исключить влияние сезонного фактора не представляется возможным. Обращает внимание, что наибольшая разница между средним выборки после волны жары и до нее, а также наибольшая достоверность этого различия, отмечены для второй волны жары, в августе 2010 г. Эта волна была не только самой продолжительной, но самой поздней в сезоне.

Таблица 9. Результаты дисперсионного анализа связи волн жары и холода с числом госпитализаций по поводу ОКС в г. Москве в 2009–2012 гг.

Волна	Дисперсионный анализ	ИМ	НС
Первая волна жары 22.06.10 - 27.06.10	Р мин.	0,002	0,036
	Лаг	1	1
	Размер выборки	16	22
	Среднее выборки до волны	45,76	125,7
	Среднее выборки после волны	35,65	133,41
Вторая волна жары 5.07.10 - 18.08.10	Р мин.	0,001	0,006
	Лаг	7	5
	Размер выборки	19	15
	Среднее выборки до волны	36,15	133,37
	Среднее выборки после волны	44,25	112,18
Третья волна жары 19.07.11 – 30.07.11	Р мин.	0,012	<0,00005
	Лаг	7	7
	Размер выборки	20	16
	Среднее выборки до волны	31	168,88
	Среднее выборки после волны	37,38	142,58
Первая волна холода 17.01.10 – 29.01.10	Р мин.	0,006	–
	Лаг	3	–
	Размер выборки	17	–
	Среднее выборки до волны	43,11	совпадают на всех парах
	Среднее выборки после волны	51,33	лаг-размер выборки

Итак, количество госпитализаций больных с диагнозом ОИМ и НС в г. Москве имеет сезонную составляющую, минимальное количество событий приходится на лето, максимальное – на зиму. Летом большинство

госпитализированных с ОИМ и НС составляют мужчины 40–50 лет. Амплитуда сезонных колебаний числа госпитализаций в среднем составляет 19–22% от уровня лета и максимальна в возрастной группе мужчин и женщин 50–70 лет. Кроме того, динамика госпитализаций по поводу ОКС имеет недельную цикличность: количество вызовов СМП в будние дни в среднем на 25% больше, чем в выходные дни. Погодными факторами, определяющими метеорологическую обстановку в Москве и в наибольшей степени связанными с числом случаев ОИМ и НС, являются температура воздуха и атмосферное давление. При анализе наиболее значимых погодных факторов для каждого времени года эти метеорологические элементы также оказываются основными. Однако фактор, в наибольшей степени связанный с числом ОИМ зимой, на представленном материале 2009–2012 гг. не выявлен. Наибольшая корреляция количества ОИМ и НС с показателями состояния атмосферы отмечена в группе мужчин 50–70 лет и женщин старше 70 лет. При отрицательной среднесуточной температуре воздуха количество вызовов СМП по поводу ОКС достоверно выше, чем при температуре выше 0°C, лаг в различных группах варьирует в пределах 3–5 дней. Также отмечена связь волн жары и холода с динамикой госпитализаций по поводу ОИМ и НС (хотя она не нарушает сезонную цикличность), для ОИМ лаги составляют 2 (жара) и 5 (холод) дней. Кроме того, число вызовов СМП значимо увеличивается при выраженных перепадах температуры воздуха и атмосферного давления. Связь абсолютных значений атмосферного давления с событиями ОИМ и НС несколько слабее и проявляется на 8–10 день, характер связи U-образный.

### ***3.2. ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА 100 ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА***

Из 100 пациентов, включенных в исследование, к моменту его окончания продолжали наблюдаться 96 человек (у 4 пациентов в ходе исследования были выявлены онкологические заболевания, в связи с чем результаты их обследования не включались в анализ). Состояние 48 из них оставалось стабильным в течение всего периода наблюдения, у остальных 48 отмечались: дестабилизация АД –



100,0%, развитие симптомов недостаточности кровообращения (НК) – 4,2%, развитие пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) – у 29,2%, ОКС – 20,8%, появление или учащение приступов стенокардии<sup>1</sup> – 33,4%.

85 пациентов обращались дополнительно по телефону в связи с ухудшением самочувствия, из них 55 прошли внеочередное амбулаторное обследование в РКНПК. 48 человек было госпитализировано; из них 40 пациентам по поводу стенокардии и ОКС была проведена коронароангиография (КАГ), 25 выполнено чрескожное вмешательство (ЧКВ). Также среди причин госпитализации были АГ, НК, нарушения ритма сердца. Кроме того, одна пациентка была госпитализирована в эндокринологическое отделение для коррекции нарушений углеводного обмена, двум пациентам проведена операции эндартерэктомии. Одному пациенту проводилось стационарное лечение по поводу обострения язвенной болезни 12-перстной кишки.

### **3.2.1. Погодные условия за период наблюдения**

Абсолютные значения температуры воздуха в г. Москве в 2012–2015 гг. варьировали в диапазоне  $-28,5^{\circ}\text{C}$  –  $+32,7^{\circ}\text{C}$ , среднесуточная температура воздуха составляла  $-21,4^{\circ}\text{C}$  –  $+26,4^{\circ}\text{C}$ , атмосферное давление было в пределах 719–776 мм рт. ст., относительная влажность воздуха - 22 – 100%. В целом изучаемый период может быть охарактеризован как «теплый». Температурные рекорды в течение 2012–2015 гг. во всех 38 случаях, как в теплое, так и в холодное время года, превышали климатическую норму (Приложение Д).

Изучаемый период охватил 3 теплых и 3 холодных сезона. Кроме последней декады декабря 2012 г. (15.12.2012 – 25.12.2013 – волна холода в соответствии с определением Б.А. Ревича), холодные периоды 2012–2015 гг. характеризовались превышением климатической нормы и были сходными по температурному режиму (Таблица 10).

---

<sup>1</sup> Возобновление или учащение исходно имевшихся приступов стенокардии, имевшее место у 16 больных, рассматривается в рамках стабильной ИБС, т.к. пациенты предъявили жалобы более, чем через 1 месяц от начала ухудшения.

Таблица 10. Температура воздуха 2012–2015 гг. в Москве

Месяц	Темп. возд., °С	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Июн	Июл	Авг	Сен	Окт	Ноя	Дек
2012	ср.- мес.	-6,8	-11,7	-3,1	8,2	15,1	17,1	20,9	17,7	12,9	6,5	1,6	-8,6
	макс.	2,9	1,2	6	28,9	28,6	25,9	30,5	31,4	23,8	18,3	10,1	4,6
	мин.	-21,9	-28,5	-15,2	-6,2	2,4	5	9,2	8,1	4,2	-3,7	-5,9	-25,3
2013	ср.- мес.	-8,5	-3,5	-6,6	6,1	16,9	19,8	18,9	18,3	10,3	6,6	4	-1,7
	макс.	1,1	4,3	6,7	22,1	29,8	32	30,1	30,2	19,3	15,1	16,2	4
	мин.	-18,3	-15,4	-19,1	-4,7	2,4	8,7	9,5	7,1	-0,8	-5,2	-6,3	-16,8
2014	ср.- мес.	-8,6	-1,9	2,8	7	16	16,1	21,1	19,2	12,3	3,7	-1,3	-3,9
	макс.	4,1	3,8	19,7	23,2	29,5	32,2	32,7	33	23,8	17,6	8,8	4,9
	мин.	-25,4	-18,5	-13,9	-7,8	2,8	6,3	10,4	7,4	2,3	-11,7	-12,5	-18,5
2015	ср.- мес.	-4,4	-2,2	2	6,1	14,3	18	18,3	17,6	13,8	4,4	0,8	0,2
	макс.	3,4	5,6	13,6	24,9	29,3	28,6	29,5	28,9	27,9	17,8	11	9,2
	мин.	-20,4	-14,2	-10,6	-3,1	2,1	7,8	9	7,3	3,5	-6	-8,8	-11,9

Теплые сезоны, как видно из Таблицы 14, отличались по продолжительности и интенсивности теплового воздействия. Наиболее жаркими были *май 2013 г.* и *лето 2014 г.* (средняя температура – +17,0°С и +18,8°С, соответственно); в течение лета 2014 г. было зафиксировано 52 дня с среднесуточной температурой воздуха +25°С и выше (в норме около 30) и 14 дней с среднесуточной температурой +30°С и выше (в норме 3 – 5). Самыми прохладными в течение изучаемого периода оказались май и лето 2015 г. (+14,2°С и +17,9°С, соответственно).

В соответствии с принятым в проспективном исследовании определением волн жары, в изучаемый период имело место 4 волны жары продолжительностью не менее 5 дней (Таблицы 11, 12): 7 – 20 мая 2013 г., 18 – 27 мая 2014 г., 26 – 30 июня 2013, 26 июля – 6 августа 2014 г. Периодов, достигающих критериев волны жары по Б.А. Ревич, в летние месяцы 2015 г. не отмечалось [13].

В течение изучаемого периода отмечались частые колебания температуры воздуха и атмосферного давления: так, в октябре 2014 г. 06.10.2014 зарегистрировано рекордное повышение атмосферного давления до 765,3–771 мм рт.ст. (аномалия +17мм рт.ст.), а уже 11.10.2014 – его рекордное понижение до

719 мм рт ст. Аналогичный эпизод резких изменений атмосферного давления имел место в конце месяца, 26.10.2014.

Таблица 11. Количество жарких дней по различным критериям жары\*

Календарный период	Аномалия +5°C	Т возд. среднесут. > +22,7°C	Т возд. макс. > 29°C
Май 2013	12	2	3
Май 2014	10 (11)	4	5
Май 2015	0	0	0
Июнь 2013	4 (6)	5 (6)	5 (6)
Июнь 2014	8	2	5 (8)
Июнь 2015	2 (3)	2	0
Июль 2013	1	4	4
Июль 2014	4 (5)	4 (10)	4 (8)
Июль 2015	1	2 (3)	1
Август 2013	1 (2)	2	3
Август 2014	6 (7)	6 (8)	3 (7)
Август 2015	1	3	1

\* число последовательных жарких дней (общее число жарких дней за календарный период)

Таблица 12. Характеристика волн жары в Москве в 2012–2015 гг.

Волна жары, даты, продолжительность	Диапазон Т, °С	Диапазон Т среднесуточных, °С	Т волны средняя, °С
07.05.2013 - 20.05.2013 14 дней	+7,2 - +30,2	+16,4 - +22,7	19,7
18.05.2014 - 27.05.2014 10 дней	+11,2 - +29,5	+19,3 - +23,5	23,3
26.06.2013 - 30.06.2013 5 дней	+17,2 - +32,0	+22,8 - +25,1	24,2
26.07.2014 - 06.08.2014 12 дней	+20,0 - +32,7	+21,0 - +26,1	24,2

Примечание: среднесуточная температура – среднее арифметическое всех измерений температуры в течение суток; средняя температура волны – среднее арифметическое среднесуточных температур всех дней волны.

### 3.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 100 мужчин и женщин со стабильной ИБС, ранее проходивших обследование и лечение в НИИ Клинической Кардиологии им. А. Л. Мясникова (Таблица 13).

Таблица 13. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество во больных (N=100)
Возраст, лет	63,4 ± 9,5
Мужчины/Женщины	75%/25%
Курение в анамнезе	19%
Стенокардия (напряжения/покоя)	26% (24%/2%)
Артериальная гипертония (в том числе кризового течения)	84% (11%)
Целевой уровень АД (клиническое САД<140мм рт.ст., ДАД<90 мм рт. ст.)	60%
ИМ в анамнезе	58%
ФВ по Симпсону <55%	4%
ЧКВ в анамнезе	62%
Операция КШ в анамнезе	13%
Атеросклеротическое поражение в других сосудистых бассейнах (стенозы > 40%)	30%
Сахарный диабет 2 типа	28%
Нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак	24 (25%)
<b>Факторы риска ССО</b>	<b>Уровень</b>
Средний уровень клинического САД/ДАД, мм рт.ст.	140/90
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±1,0
ЛПНП, ммоль/л	2,7±0,3
Холестерин, ммоль/л	4,5 ± 0,9

Средний возраст пациентов составил 63,4 ± 9,5 года. У 58% включенных больных в анамнезе был инфаркт миокарда. У четверых также имело место снижение глобальной сократимости сердца вследствие ранее перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), без симптомов НК на момент включения в исследование. 75% пациентов ранее подвергалось инвазивному лечению (ТБКА, КШ), однако у 26% адекватная реваскуляризация не была достигнута в связи с особенностями поражения коронарного русла и/или высоким риском вмешательства. У больных этой группы было более тяжелое поражение коронарного русла и на фоне подобранного медикаментозного лечения

сохранялся синдром стенокардии. У 84% больных была артериальная гипертензия (АГ), у 52% были нарушения углеводного обмена: сахарный диабет 2 типа (СД 2), нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак. Целевой уровень АД был достигнут у 60% пациентов с АГ, целевой уровень липидов крови – у 65%, целевой уровень глюкозы – у 80%.

Всем больным была подобрана терапия в соответствии с рекомендациями РКО: аспирин и статины были назначены 100% больных, бета-блокаторы – 92%, нитраты – 26%, антагонисты кальция – 41%, ИАПФ/сартаны – 80%, диуретики – 19%.

### **3.2.3. Сезонное распределение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и жалоб за период наблюдения**

При рассмотрении сезонного распределения основных сердечно-сосудистых событий и жалоб больных, имевших место в период наблюдения (Таблицы 14, 15, Рисунок 11), в состоянии пациентов отчетливо выделяются три времени года: лето вне жары, жара (весенняя и летняя), холодное время года (осень, зима, весна вне жары).

Наиболее благоприятным сезоном было лето вне жары (Таблица 14) *События*, связанные с ухудшением ИБС, преимущественно происходили в холодное время года (2 – зимой, 2 – осенью, 1 – ранней весной), а также в период аномальной жары (4 эпизода). Все события, связанные с развитием симптомов НК, в том числе оба случая, потребовавшие госпитализации, происходили во время продолжительной жары весной и летом 2014 г. Практически все впервые зарегистрированные пароксизмы ФП были отмечены в жару 2014 г. (4 из 6). Из 11 пациентов, у которых за период наблюдения имели место гипертонические кризы, у четверых эти события происходили во время жары 2014 г. (6 эпизодов из 30) и были спровоцированы физической нагрузкой и ухудшением качества сна во время жары (в отсутствие кондиционера). У двоих пациентов отмечалось развитие гипертонических кризов весной и осенью. Достоверная связь числа неблагоприятных событий с сезоном отмечена только в отношении гипертонических кризов ( $p < 0,003$ ), см. Рисунок 12.

Таблица 14. Сезонное распределение основных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (количество случаев)

Время года	ОКС		Декомпенсация НК	Пароксизм ФП		Гипертонический криз*
	ОИМ	НС		Первый	Повторный	
Лето (вне жары)	-	-	-	-	-	-
Осень	-	2	-	1	2	8
Весна (вне жары)	-	1	-	1	1	7
Зима	-	2	-	-	2	2
Жара весенняя	1	4	-	1	1	8
Жара летняя	-	-	2	3	2	5

\* p<0,05

Таблица 15. Основные причины вызовов СМП в аномально жаркие периоды

Время года	Пароксизм ФП	Ощущение перебоев в работе сердца (экстрасистолия)	Одышка, отеки (НК)*	Стенокардия*	Повышение АД*	Жалобы некардиального характера*
Лето (вне жары)	-	-	-	-	1	10
Осень	3	4	1	10	18	16
Весна (вне жары)	2	4	-	1	12	10
Зима	2	1	-	26	16	4
Жара весенняя	2	1	1	5	6	11
Жара летняя	5	1	4	6	4	10

\* p<0,05

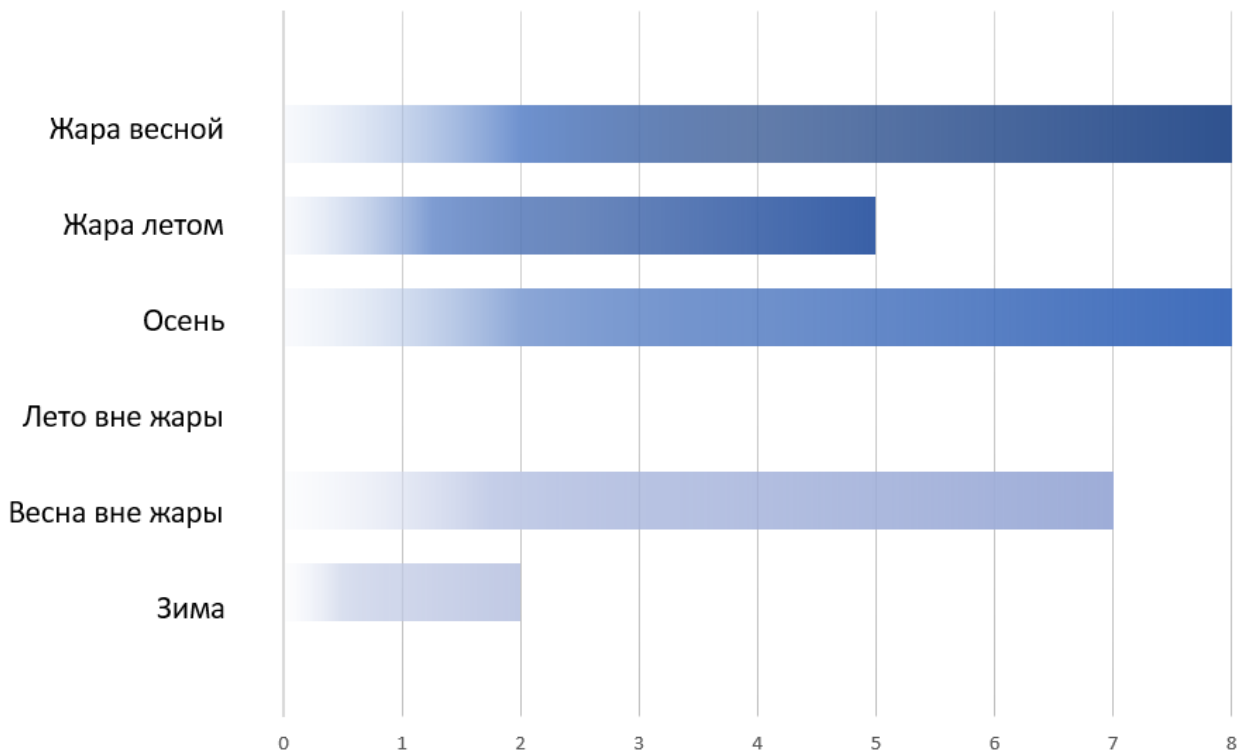


Рисунок 12. Сезонное распределение гипертонических кризов в исследуемой группе пациентов

Таким образом, во время волн жары произошли все случаи впервые возникших симптомов НК, 4 из 6 впервые зарегистрированных пароксизмов ФП, были гипертонические кризы. Причины обращений в СМП во время жары обобщены в таблице 15.

**Структура жалоб пациентов в зависимости от сезонов по данным опросников** представлена на Рисунке 13. На холодное полугодие (осень – ранняя весна) приходилось в 1,9 раза больше жалоб, чем на теплое (65,8% против 34,2%). Обращения в периоды жары составили 28,3% от общего числа. После исключения жалоб некардиального характера (головная боль, остеохондроз, артралгии, сонливость, обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, всего 32,6%) это соотношение увеличивается до 3 (75,4% против 24,6%), доля обращений в жару составляет 24%.

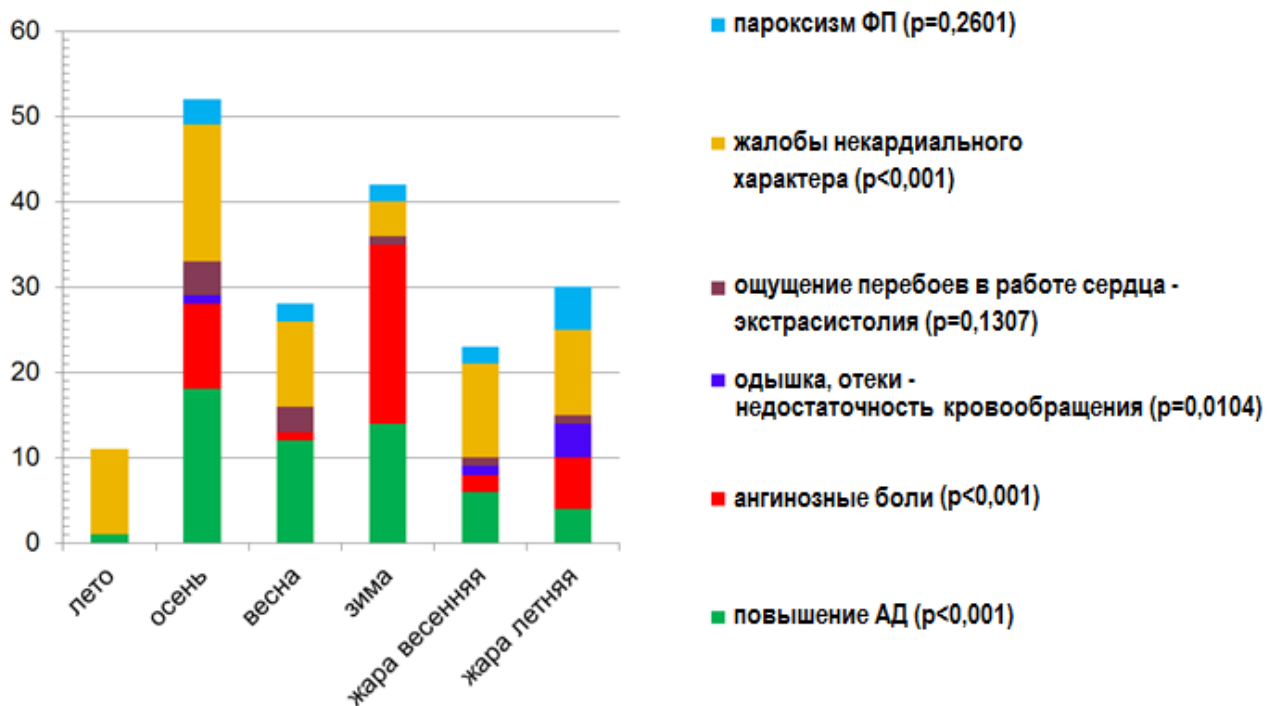


Рисунок 13. Структура жалоб пациентов в зависимости от сезонов по данным опросников, N=96

Стенокардитические боли за грудиной преобладали в структуре жалоб в холодное время года, особенно зимой (55,2% кардиальных жалоб в этот сезон). Осенью большинство пациентов предъявляли жалобы на дестабилизацию АД и

ухудшение течения стенокардии (50% и 27,8% кардиальных жалоб соответственно). Весной и в жару большинство жалоб были некардиальными (75% от общего числа жалоб весной и 39,6% – в жару), со стороны сердечно-сосудистой системы основной причиной ухудшения была дестабилизация АД (10 пациентов) и головная боль, однако большинство пациентов отмечали улучшение самочувствия. В целом, по сравнению с периодом аномальной жары лета 2013 г., в летнюю жару 2014 г. в наблюдаемой нами группе пациентов отмечалась тенденция к улучшению переносимости больными высокой температуры воздуха: уменьшилось количество таких жалоб, как дестабилизация АД, ощущение перебоев в работе сердца, головная боль, а также потребность в коррекции терапии (Рисунок 14). Возможно, это наблюдение отражает влияние коррекции терапии на протяжении двухлетнего периода наблюдения.

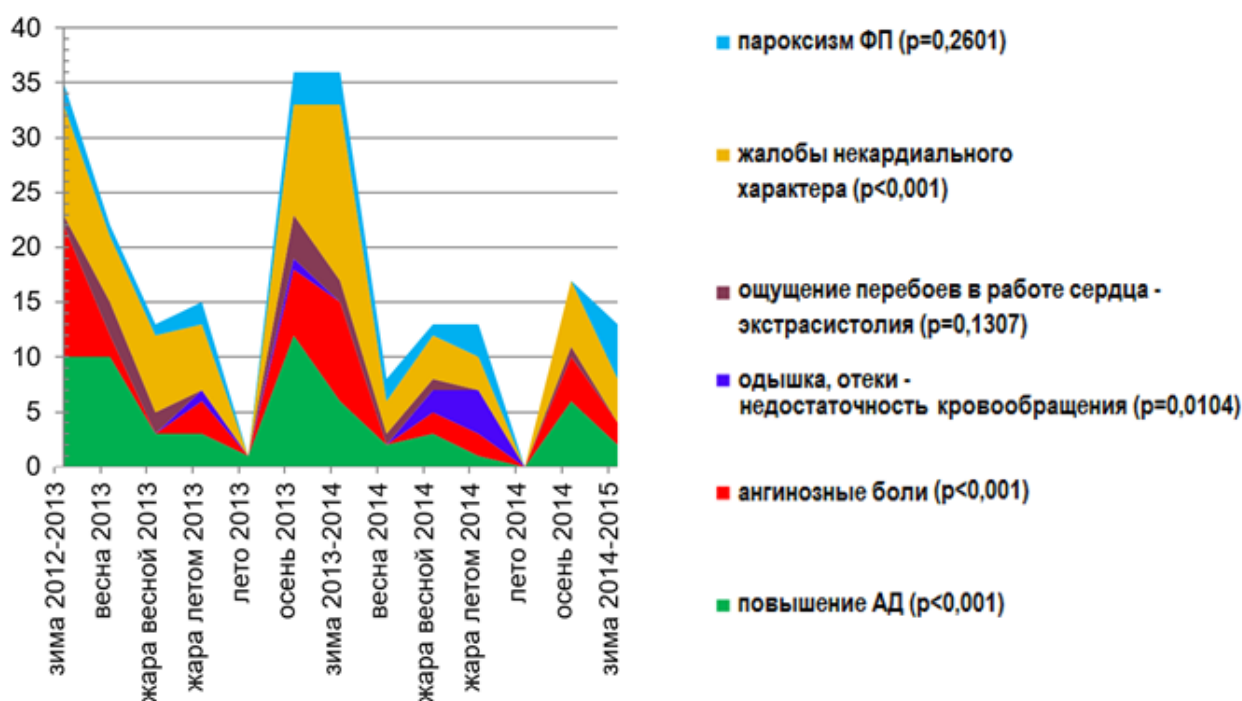


Рисунок 14. Динамика обращений и жалоб пациентов со стабильной ИБС за период наблюдения

Тем не менее, во время весенней и летней жары четверо пациентов отмечали появление одышки, связанной с явлениями НК, и ее наибольшую выраженность, в том числе с учетом коррекции терапии.



Жалобы на боли ангинозного характера исходно предъявляли 26 пациентов (группа «со стенокардией»), не подлежащих реваскуляризации в силу особенностей поражения коронарного русла и высокого риска оперативного вмешательства; кроме того, в ходе исследования 15 пациентов предъявили жалобы на учащение или появление/возобновление приступов стенокардии во время планового визита в РКНПК или при телефонном опросе, что потребовало госпитализации с последующей реваскуляризацией<sup>2</sup>. Из них наибольшую выраженность стенокардии зимой отметили 51,2% больных, осенью – 24,4% больных, весной (вне жары) – 4,9% больных, ухудшение в жару (весной и летом) отметили 19,5% больных. Таким образом, большинство жалоб на ухудшение стенокардии приходилось на холодное время года и особенно в периоды резкого похолодания и сильных морозов в декабре 2012 г. В летнее время вне жары усиления стенокардии не отметил никто из пациентов. 2 из 6 больных, отметивших ухудшение стенокардии в жару, выделяли непосредственно первый день волны жары, когда происходило резкое потепление.

Из 81 пациента с АГ дестабилизация АД за период наблюдения имела место у 48 человек (55 дополнительных обращений, потребовавших коррекции терапии). Из них 25,5% обращений имели место зимой, 21,8% – весной (вне жары), 32,7% – осенью, 1,8% – летом (вне жары), 18,2% – в жару. Большинство жалоб в осенний период пришлось на первый эпизод колебаний температуры воздуха и атмосферного давления в первой декаде октября 2014 г. (около 70%), во время второго эпизода (через неделю) обращений было значительно меньше. В теплое время года у большинства пациентов отмечалась тенденция к снижению АД в пределах нормальных значений, восьми больным потребовалось снижение доз антигипертензивных препаратов в жару. Повышение АД в жару преимущественно отмечалось у больных с кризовым течением артериальной гипертензии ( $\chi=0,75$ ).

---

<sup>2</sup>В связи с тем, что жалобы на учащение или появление/возобновление приступов стенокардии больные предъявляли более, чем через 1 месяц от момента их появления, эти жалобы рассматривались в рамках стабильной ИБС

Из 10 больных, предъявлявших жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, связанное с экстрасистолией, четверо отмечали наибольшую выраженность жалоб осенью, трое – весной, двое – в жару, один пациент – зимой.

Достоверная связь со временем года была отмечена для жалоб на дестабилизацию АД (преимущественно осенью и зимой), ухудшение течения стенокардии (зимой и осенью), недостаточности кровообращения (в жару), а также проблемы некардиального характера (осенью). В целом отмечалась явная тенденция к увеличению числа жалоб в начале наблюдения и его уменьшению с середины исследования.

В целом в динамике отмечалась тенденция к увеличению числа обращений и жалоб в начале исследования и заметное уменьшение начиная с середины (Рисунок 14).

Итак, состояние больных ИБС подвержено сезонным изменениям. Наиболее благоприятным временем года для пациентов с ИБС явилось лето вне жары: в этот период жалобы носили преимущественно экстракардиальный характер, их число было минимальным; ССО не отмечено.

На холодное полугодие пришлось основное число жалоб, из них со стороны сердечно-сосудистой системы самыми распространенными явились дестабилизация АД и учащение приступов стенокардии напряжения. Повышение АД превалировало в структуре кардиальных жалоб осенью, количество гипертонических кризов в это время года было наибольшим ( $p < 0.05$ ). Наибольшая выраженность синдрома стенокардии отмечалась в период первого похолодания осенью и во время сильных морозов зимой. Также в числе жалоб, имевших место в холодное время года, - экстрасистолия (преимущественно весной и осенью) и некардиальные проблемы (осенью). Кроме того, на холодное полугодие пришлось 5 из 10 случаев ОКС, 2/3 гипертонических кризов, 5 из 8 повторных пароксизмов ФП.

Помимо сезона, состояние больных ИБС также изменяется под воздействием волн холода и жары. Если волны холода имеют место зимой, в

заведомо неблагоприятный период, то волны жары случаются летом и, таким образом, нарушают сезонную ритмику, приводя к ухудшению самочувствия и неблагоприятным событиям в теплое время года.

В период аномальной жары произошли все случаи впервые возникших симптомов НК (у четверых пациентов, из них двое были госпитализированы), 4 из 6 впервые зарегистрированных пароксизмов ФП, 5 из 10 эпизодов ОКС, включая один ОИМ, а также имели место гипертонические кризы (спровоцированные физической нагрузкой и нарушением режима сна и бодрствования). Кроме того, в жару некоторые пациенты отмечали кратковременное ухудшение течения стенокардии, преимущественно в первый день волны. Примечательно, что случаи ОКС и ухудшение стенокардии на фоне жары имели место во время первого в сезоне, достаточно резкого (более, чем на  $10^{\circ}\text{C}$ ), весеннего потепления. Связь дестабилизации АД, ухудшения стенокардии, появления клиники НК, а также симптомов, не связанных с сердечно-сосудистой системой, со временем года статистически достоверна.

Таким образом, как холодное время года, так и волны жары способны приводить к ухудшению самочувствия, однако причины ухудшения неодинаковы. Если в холодное время года стенокардия преобладает в структуре жалоб, то в жару доминирующими проблемами являются нарушения ритма сердца и появление/декомпенсация клиники НК. Жара также способна провоцировать усиление стенокардии, однако этот эффект является кратковременным и реализуется преимущественно в первые сутки. В ходе исследования отмечалась тенденция к уменьшению числа жалоб, что может быть связано с коррекцией терапии и обучением самоконтролю.

#### **3.2.4. Результаты лабораторно-инструментального обследования**

*Липидный спектр.* В течение всего периода наблюдения в изучаемой группе пациентов на фоне лечения статинами отмечалась явная тенденция к снижению уровня ОХС, ЛПНП, ТГ, а также к росту ЛПВП ( $p=0,055$ ). Динамика показателей липидного профиля представлена на Рисунке 15.

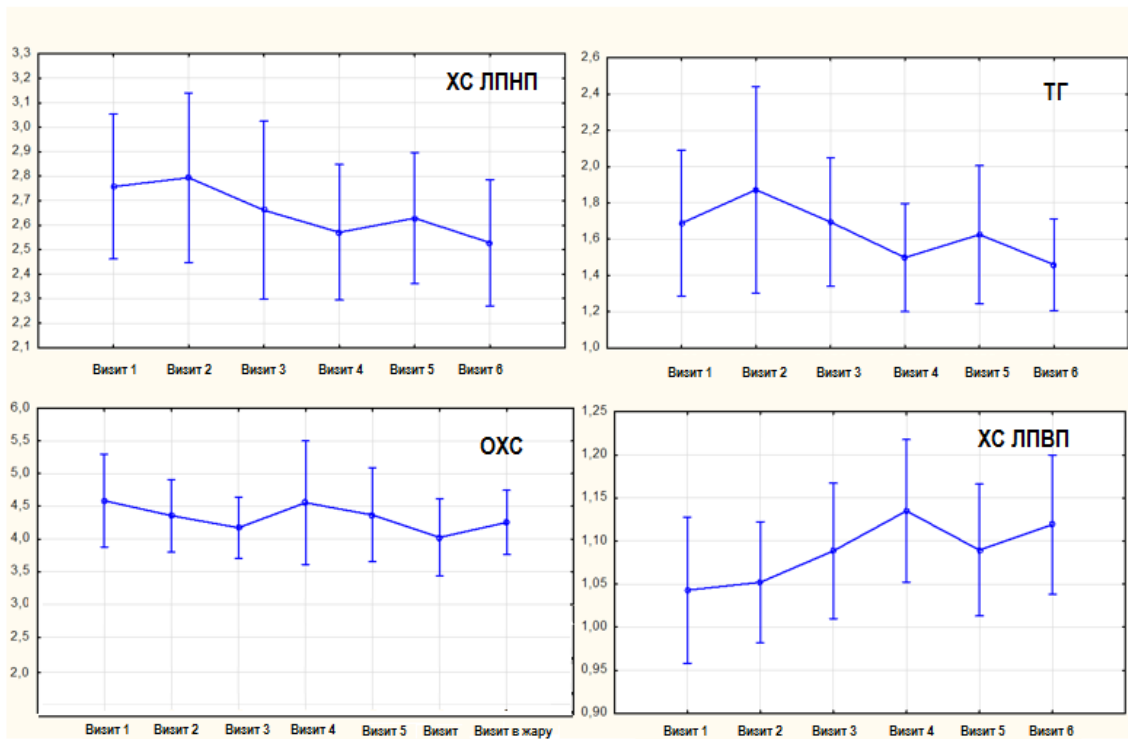


Рисунок 15. Динамика показателей липидного профиля по визитам (N=96).

Факторы риска ССО, маркеры гемостаза и воспаления Фактором, в наибольшей степени связанным со временем года и погодными условиями, оказался фибриноген. Его уровень в теплое время года оказался в среднем на 9,83% выше, чем в холодное ( $p=0,005$ ), Рисунок 16. Описанная сезонная динамика уровня фибриногена также оказалась статистически достоверной при рассмотрении в отдельных группах: по полу (у мужчин и у женщин), возрасту (у лиц моложе 60 лет, 60–65 лет, старше 65 лет), у пациентов, отягощенных и не отягощенных нарушениями углеводного обмена (включая сахарный диабет) и стенокардией.

Уровень фибриногена у пациентов со стенокардией и нарушениями углеводного обмена достоверно выше, чем у больных без соответствующей отягощенности ( $p<0.05$ ), независимо от времени года.

При сопоставлении данных, полученных в период аномальной жары летом 2014 г. и в теплое время года в целом, достоверных различий по уровню фибриногена не отмечено (N=23). Однако при рассмотрении пациентов,

проходивших визит в РКНПК в июле 2014 г. (продолжительный жаркий период) и относительно прохладным летом 2015 г. (N=51), оказалось, что в жару концентрация фибриногена в крови достоверно выше ( $p < 0.0005$ ), в том числе во всех группах по наличию и отсутствию стенокардии ( $p = 0,01$ ,  $p < 0.0005$ ) и нарушений углеводного обмена ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,001$ ), при высоком уровне значимости.

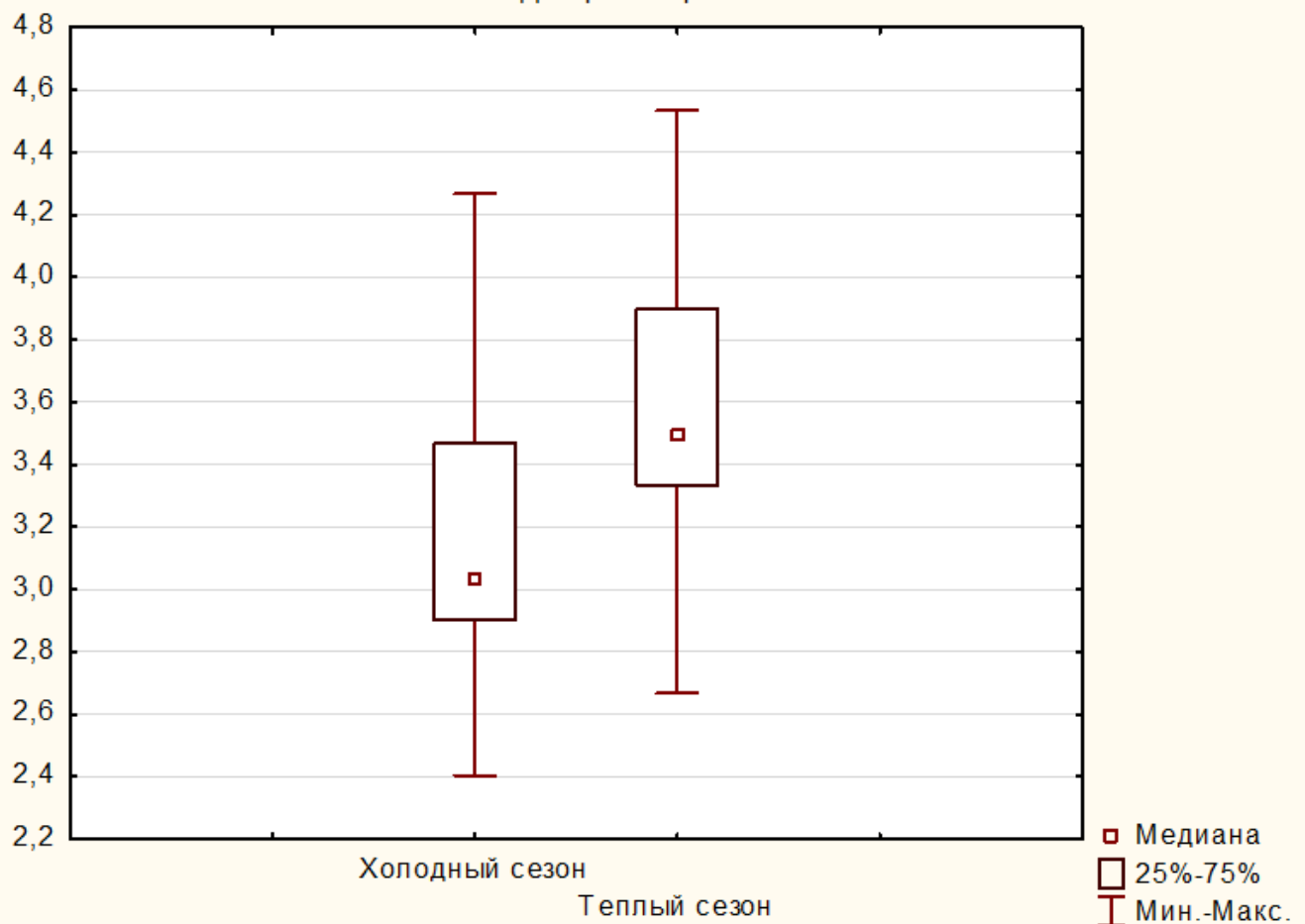


Рисунок 16. Концентрация фибриногена в крови пациентов в холодное и теплое время года

В изучаемой группе больных уровень фибриногена достоверно коррелирует с среднемесячной температурой воздуха ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.05$ ), Рисунок 17.

Концентрация *фактора Виллебранда* в плазме крови пациентов была значимо выше жарким летом 2014 г., по сравнению с умеренным летом 2015 г., среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании ( $p = 0,009$ ), а также у

больных без стенокардии ( $p=0,04$ ) и без нарушений углеводного обмена ( $p=0,008$ ),  
Рисунок 18.

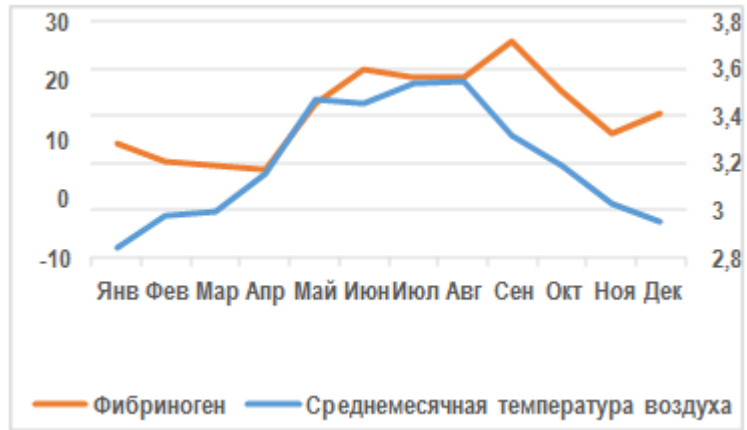


Рисунок 17. Динамика среднемесячной температуры воздуха и концентрации фибриногена плазмы в 2013–2015 гг. ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ).

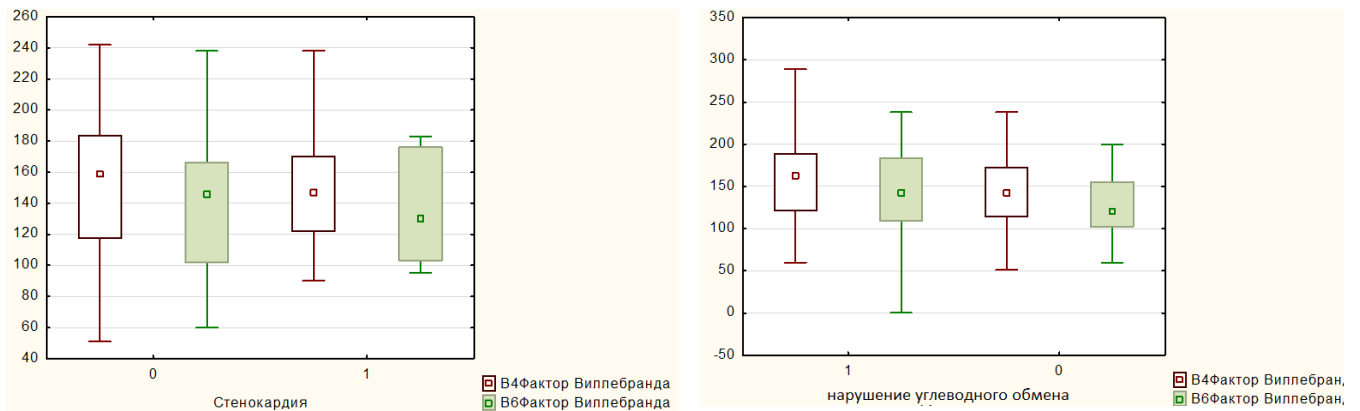


Рисунок 18. Уровень фактора Виллебранда у пациентов, отягощенных и не отягощенных стенокардией и нарушениями углеводного обмена жарким летом и при умеренном температурном режиме

Также в теплое время года, и особенно в наиболее жаркий период июля 2014 г., по сравнению с холодным, отмечена тенденция к повышению СОЭ ( $p=0,08$ ).

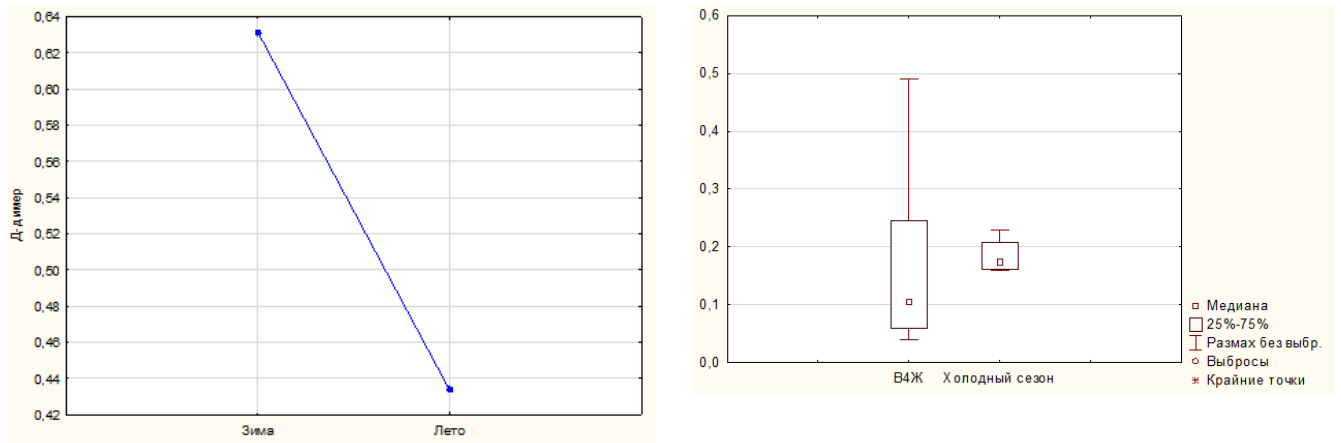


Рисунок 19. Уровень Д-димера в крови пациентов при сопоставлении холодного и теплого времени года, холодного времени года с жарой

Уровень Д-димера в холодное время года был в среднем на 0,2 нг/мл выше, чем в теплое. Тест Вилкоксона дает  $p=0,025$  при сопоставлении данных, полученных во время жары и в холодное полугодие. Однако соотношение между квантилями позволяет говорить, скорее, о тенденции к снижению концентрации Д-димера в крови при увеличении температуры воздуха (Рисунок 19).

Достоверных различий между концентрацией С-реактивного белка в крови пациентов в холодное и теплое время года выявить не удалось (хотя подобная тенденция была отмечена,  $p=0,06$ ), однако по сравнению с жарой 2014 г., уровень С-рб холодное полугодие оказался выше в среднем на 0,05 мг/дл ( $p=0,044$ ). Кроме того, в подгруппе больных с ИБС со стабильной стенокардией отмечалась тенденция к увеличению доли пациентов с повышенным уровнем С-рб зимой ( $p=0,06$ ), Рисунок 20.

Значимой связи уровня BNP со временем года в изучаемой группе больных не выявлено.

Сезонные отличия также были отмечены для коэффициента анизотропии эритроцитов (КАЭ): 14,8 [14,0; 15,4] зимой и 14,5 [13,5; 15,2] летом, причем в группе больных с ИБС со стабильной стенокардией отмечалось увеличение доли пациентов с повышенным КАЭ в зимнее время ( $p=0,03$ ), Рисунок 21.

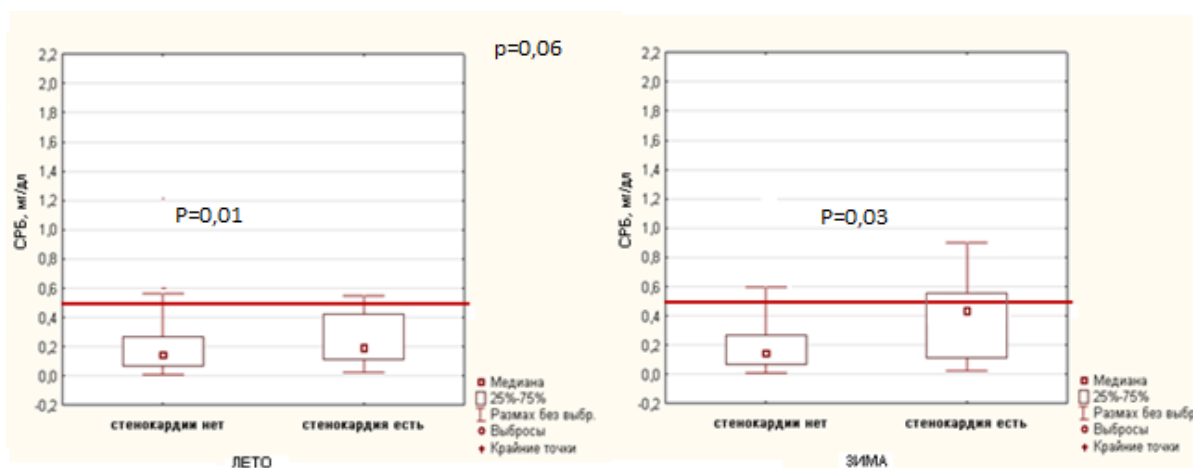
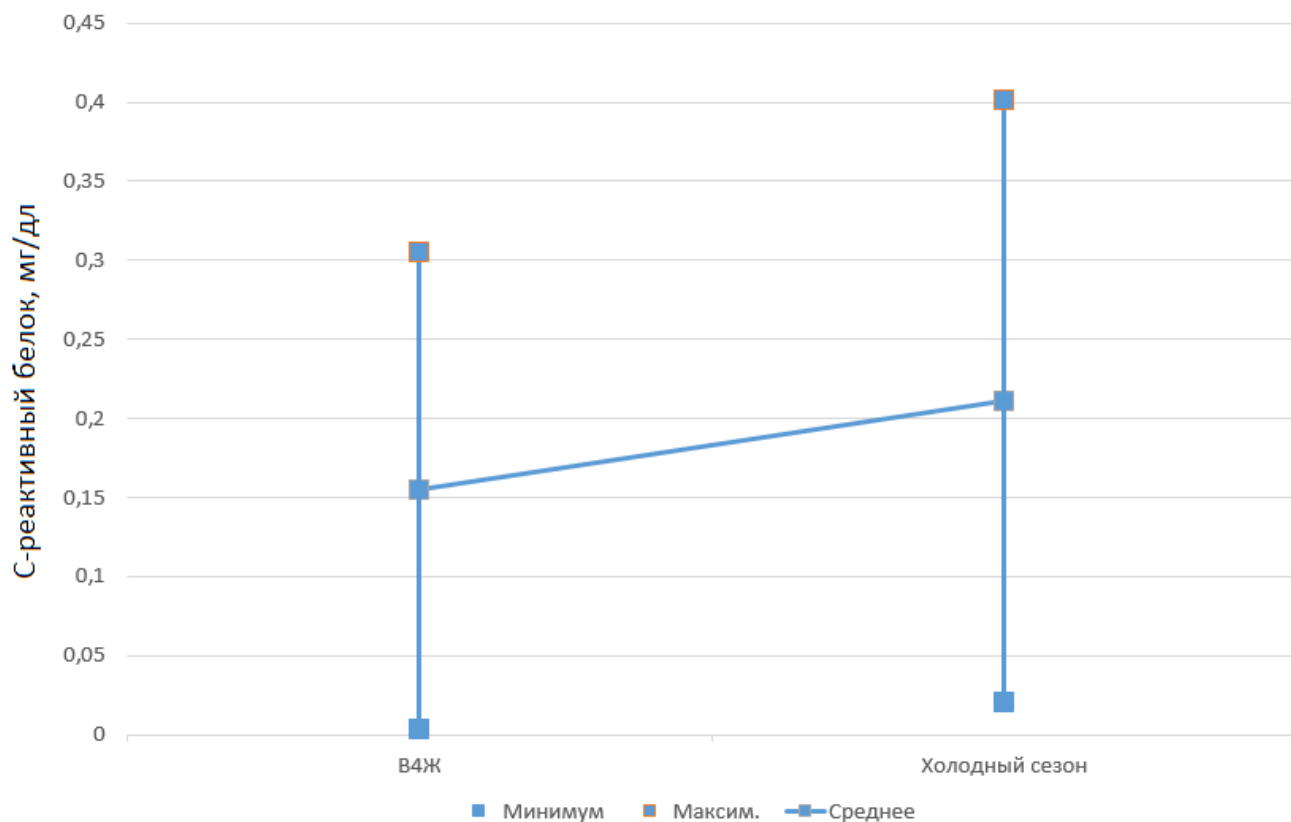


Рисунок 20. Динамика уровня С-реактивного белка в зависимости от времени года и наличия стенокардии напряжения

Гемоконцентрация и форменные элементы крови. При однофакторном анализе в холодное время года отмечались более высокие уровни большинства показателей клинического анализа крови, по сравнению с теплым полугодием: лейкоцитов, гематокрита, гемоглобина, тромбоцитов, тромбокрита, моноцитов, лимфоцитов, базофилов, эозинофилов. В теплое время года отмечается тенденция к увеличению числа эритроцитов.



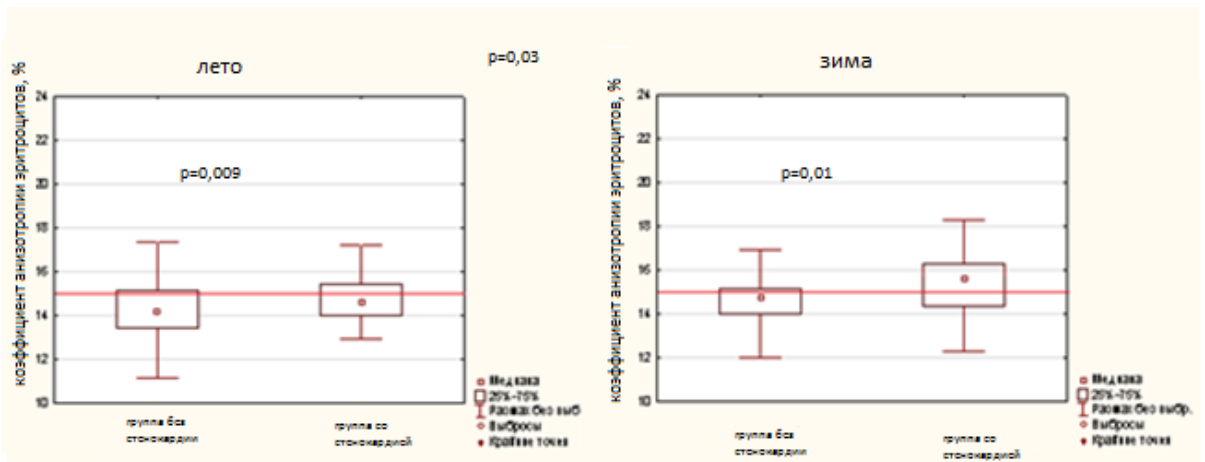


Рисунок 21. Сезонная динамика коэффициента анизотропии эритроцитов

Однако при многофакторном анализе связь с сезоном подтвердилась в отношении меньшего числа показателей: гематокрита (42,8 [ДИ 95% 41,7; 43,9] в холодное время года в сравнении с 42,6 [ДИ 95% 41,6; 43,5] в теплое,  $p < 0,005$ ); гемоглобина (15,3 [ДИ 95% 13,9; 16,6] г/л и 14,5 [ДИ 95% 14,0; 15,0] г/л, соответственно,  $p = 0,006$ ); тромбокрит (0,19 [0,17; 0,23] в холодное и 0,18 [0,15; 0,21] в теплое время года,  $p = 0,01$ ). Различия по уровню тромбокрита в холодном и теплом полугодии были статистически достоверными также в группе мужчин, пациентов в возрасте 60–65 лет, пациентов, не отягощенных сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Значимой зависимости количества тромбоцитов от времени года и погодных условий в данной работе выявить не удалось, однако ширина распределения тромбоцитов была достоверно больше во время жары в июле 2014 г., по сравнению с остальными теплыми сезонами: 20,4 [CI 95% 18,42; 22,38] в период жары в июле 2014 г. в сравнении с 18,1 [CI 95% 17,1; 19,5] летом 2013 г. и 19,94 [CI 95% 15,27; 21,61] летом 2015 г. при уровне  $p = 0,02$ , Рисунок 21.

Функция почек и электролиты (Рисунок 22). В соответствии с полученными данными, уровень креатинина крови у пациентов со стабильной ИБС в теплое время года значимо выше, чем в холодное, 77 [70,8; 88,8] мкмоль/л и 74 [69,6; 81,2] мкмоль/л, соответственно ( $p = 0,04$ ). При сопоставлении двух теплых периодов 2013 и 2015 гг. с волной жары в июле 2014 г. уровень креатинина во время волны жары 2014 г. оказался значимо выше: 76,8 [72,0; 87,0] мкмоль/л в

сравнении с 71,3 [67.2; 78.3] мкмоль/л ( $p < 0.005$ ). Указанные различия были достоверны также в группах пациентов, отягощенных и не отягощенных стенокардией и нарушениями углеводного обмена ( $p < 0,02$ ), причем у неотягощенных сезонная динамика уровня креатинина крови была выражена больше, как по амплитуде, так и по показателям значимости.

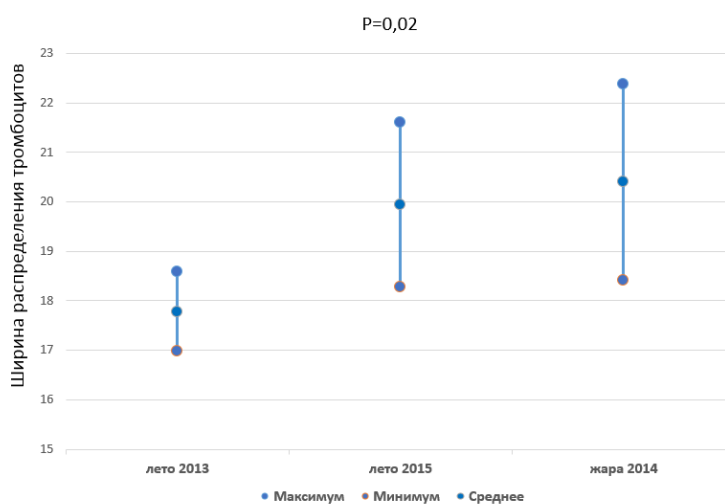


Рисунок 21. Ширина распределения тромбоцитов в теплое время года и в жару

Концентрация натрия во время аномальной жары достоверно выше, по сравнению с умеренным летом 2013 и 2015 гг. (142,6 [138,0; 149,0] в сопоставлении с 141,6 [136,0; 147,0] ммоль/л,  $p < 0.005$ ). Сезонные отличия по концентрации натрия между холодным и теплым полугодиями выражены в меньшей степени ( $p = 0,04$ ).

Во время аномальной жары отмечается статистически значимое снижение уровня калия: 4,4 [4.2; 4.6] ммоль/л умеренным летом 2013 и 2015 гг. в сравнении с 4,1 [4,0; 4,2] ммоль/л жарким летом 2014 г. ( $p = 0,035$ ). Интересно, что у троих пациентов, у которых жарким летом 2014 г. развился первый пароксизм ФП, летний уровень калия действительно был ниже зимнего: 1) 4,9 – 4,1 ммоль/л; 2) 4,4 – 4,2 ммоль/л; 3) 4,1 – 3,7 ммоль/л зимой и летом, соответственно.

Динамика концентрации ионов калия отрицательно связана с динамикой креатинина ( $r = -0.30$ ), однако данная тенденция не достигает критериев значимости ( $p = 0,06$ ). Концентрация ионов хлора обратно пропорциональна

концентрации креатинина ( $r=-0.4$ ,  $p=0.04$ ): в холодное время года уровень хлора плазмы составляет 105,2 [104.0; 106.3] ммоль/л, максимально 109,3 ммоль/л, в теплое время года – 101,7 [100,7; 102,5] ммоль/л, в жару – 100 [99,0; 101,0] ммоль/л, минимально – 98,0 ммоль/л. Снижение концентрации хлора плазмы в пределах нормальных значений статистически достоверно во всех изучаемых группах пациентов ( $p<0.01$ ), но в наибольшей степени выражено у пациентов с нарушениями углеводного обмена ( $p < 0.0005$ ).

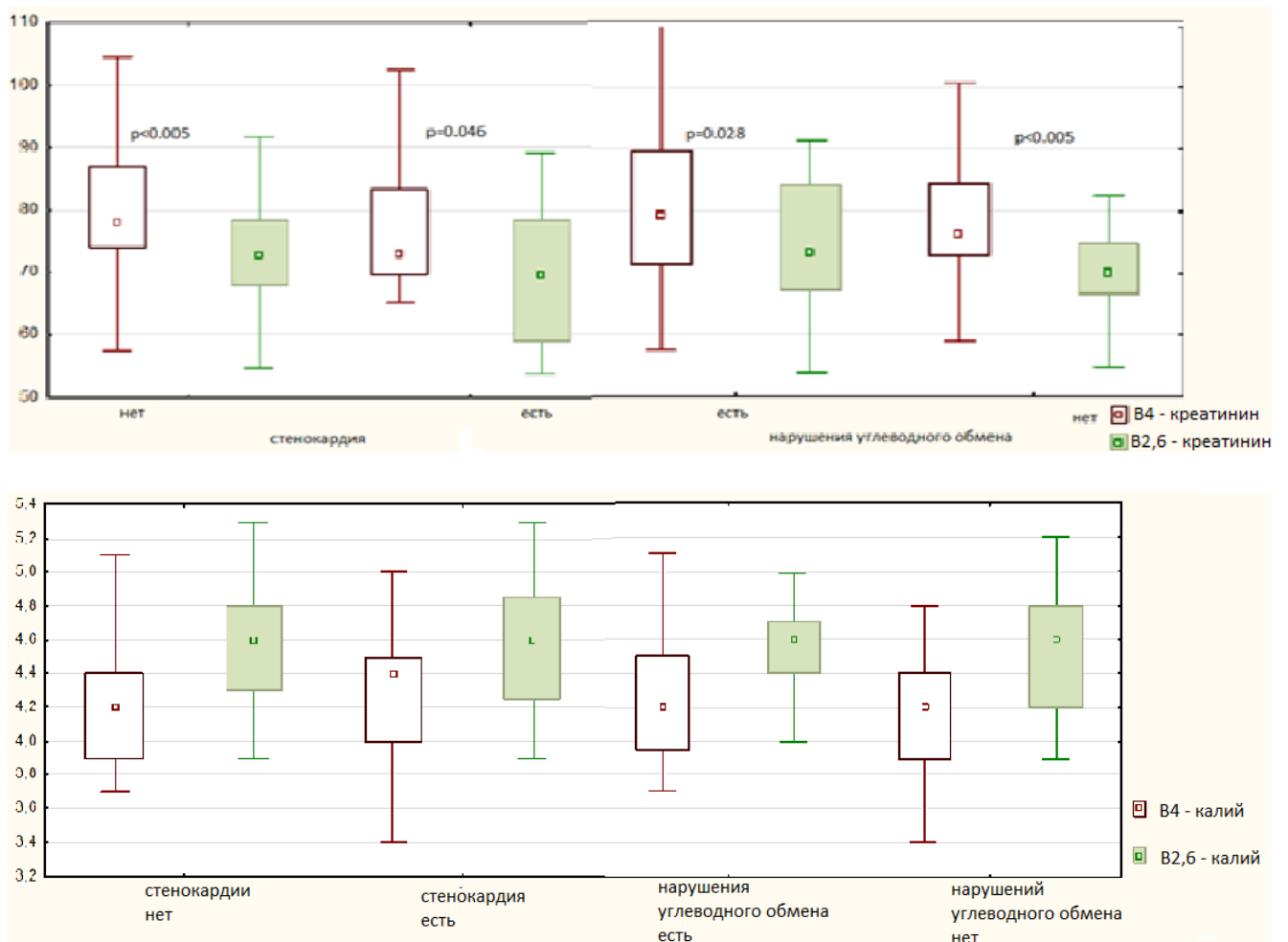


Рисунок 22. Уровень калия и креатинина крови в жару и теплое время года в разных группа пациентов

### Показатели холтеровского мониторинга ЭКГ.

Статистически значимыми оказались различия по максимальной глубине депрессии сегмента ST (мм), которая оказалась в холодное время года ожидаемо большей по сравнению с теплым:  $3\pm 1$  мм и  $1\pm 0,5$  мм в тепхолодное и теплое

время года, соответственно ( $p = 0,01$ ). Ишемическая динамика в жару была зарегистрирована у значительно меньшего числа пациентов, чем зимой, и, хотя ее выраженность у этих пациентов в жару была сопоставима с зимним уровнем, критерии статистической достоверности в данном случае не были достигнуты ( $p=0,8$ ).

Таблица 15. Изменения лабораторных показателей в зависимости от времени года и волн жары в 2013–2015 гг. (N=96)

Показатель	Холодное время года (Х)	Теплое время года (Т)	Жара (Ж)	Группа пациентов (значимые различия)
Фибриноген	3,0 [2,8; 4,3]	3,5 [2,9; 4,5]	3,4 [3,3; 3,6]	Все пациенты (Х-Т, Т-Ж)
	3,3 [3,0; 3,6]	3,5 [3,0; 4,2]	3,8 [3,7; 4,2]	Со стенокардией (Х-Т, Т-Ж)
	3,1 [2,9; 3,3]	3,2 [3,0; 3,6]	3,6 [3,7; 4,2]	Без стенокардии (Х-Т, Т-Ж)
	3,3 [2,9; 3,6]	3,4 [3,0; 3,7]	3,6 [3,1; 3,8]	С нарушениями углеводного обмена (Х-Т, Т-Ж)
	3,1 [2,8; 3,6]	3,3 [2,9; 3,7]	3,6 [3,1; 4,0]	Без нарушений углеводного обмена (Х-Т, Т-Ж)
Фактор Виллебранда	131 [100; 155]	133 [102; 168]	150 [119; 185]	Все пациенты (Т-Ж)
	140 [102; 160]	146,5 [102; 166]	149 [119; 182]	Без стенокардии (Т-Ж)
	119 [100; 148,5]	121 [102; 155,5]	141 [116; 172]	Без нарушений углеводного обмена (Т-Ж, Х-Т)
вСрб	0,27 [0,02; 0,62]	0,21 [0,07; 0,39]	0,07 [0,01; 0,53]	Со стенокардией (Х-Т)
КАЭ	14,8 [14,0; 15,4]	14,5 [13,5; 15,2]	14,0 [11,6; 15,3]	Со стенокардией (Х-Т)
Гематокрит	42,8 [41,7; 43,9]	42,6 [41,6; 43,5]	42,6 [41,2; 43,8]	Все пациенты (Х-Т)
Гемоглобин	15,3 [13,9; 16,6]	14,5 [14,0; 15,0]	14,4 [13,8; 15,4]	Все пациенты (Х-Т)
Тромбоцит	0,19 [0,17; 0,23]	0,18 [0,15; 0,21]	0,18 [0,14; 0,23]	Все пациенты (Х-Т)
Ширина распределения тромбоцитов	20,2 [15,8; 22,4]	19,02 [16,1; 20,33]	20,4 [18,42; 22,38]	Все пациенты (Т-Ж)
Калий	4,3 [4,1; 4,8]	4,5 [4,1; 4,9]	4,1 [3,8; 4,4]	Все пациенты (Т-Ж)
Хлор	105,2 [104,0; 106,3]	101,7 [100,7; 102,5]	100,0 [99,0; 101,0]	Все пациенты (Т-Ж)
	105,3 [103,0; 107,2]	102,0 [101,3; 106,5]	100,0 [97,0; 106,0]	С нарушениями углеводного обмена (Т-Ж)
Натрий	142,5 [139,3; 145,3]	141,6 [136,0; 147,0]	142,6 [138,0; 149,0]	Все пациенты (Т-Ж)
Креатинин	74,0 [69,6; 81,2]	77,0 [70,8; 88,8]	84,3 [65,8; 104,6]	Все пациенты (Т-Ж, Х-Т)
	71,3 [56,9; 95,4]	75,9 [59,7; 98,3]	79,8 [65,8; 96,4]	Без нарушений углеводного обмена (Т-Ж, Х-Т)

Примечание: данные о показателях, имеющих параметрическое распределение, представлены в виде среднее [ДИ -95%; ДИ +95%]; данные о показателях с непараметрическим распределением представлены в виде медианы (Me) и перцентилей [25; 75].

В теплое полугодие количество одиночных ЖЭС у пациентов изучаемой группы в среднем вдвое больше, чем в холодное (800 [400; 1100] в сравнении с 400 [300; 600],  $p=0,09$ ). Жарким летом 2014 г. количество ЖЭС, зарегистрированное у пациентов без нарушений углеводного обмена, оказалось на 36,4% больше, чем умеренным летом 2013 и 2015 гг. ( $p=0,04$ ).

В теплое время года, по сравнению с холодным, при многофакторном анализе сохраняется тенденция к снижению SDNN:  $121 \pm 31$  мс в сопоставлении с  $117 \pm 32$  мс ( $p=0,09$ ). В наибольшей степени эта тенденция выражена в группе пациентов со стенокардией напряжения. В целом в этой группе наиболее отягощенных больных SDNN на 30 мс ниже, по сравнению с остальными пациентами ( $p < 0,05$ ). Летом в изучаемой группе пациентов (также, по-видимому, за счет больных со стенокардией) увеличивается доля больных со значением

SDNN менее 100мс ( $p=0,09$ ), что является предиктором риска внезапной сердечной смерти (ВСС).

При сопоставлении NN50 во время жаркого лета 2014 г. с летними сезонами 2013 и 2015 гг., в жару в группе пациентов со стенокардией и в группе больных с нарушениями углеводного обмена (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) отмечается его статистически значимое снижение ( $p<0,01$ ). NN50 является временным показателем ВРС. Его значение соответствует количеству смежных кардиоциклов, отличающихся по продолжительности более, чем на 50мс, что отражает активность парасимпатического отдела ВНС. По сравнению с SDNN, они являются более динамичными.

### 3.2.4. Дистанционный контроль состояния пациентов и ВРС

Регистрация дистанционных ЭКГ продолжалась с ноября 2013 г. по октябрь 2015 г., за этот период было получено 5642 записей, из них технически успешными признаны 4250 (Рисунок 23). Около 3000 фрагментов были пригодны как для расчета значений ЧСС и продолжительности основных временных интервалов ЭКГ, так и для спектрального анализа. Оставшиеся записи подходили только для оценки ЧСС и продолжительности основных кардиоинтервалов, а также для определения характера нарушений ритма сердца.

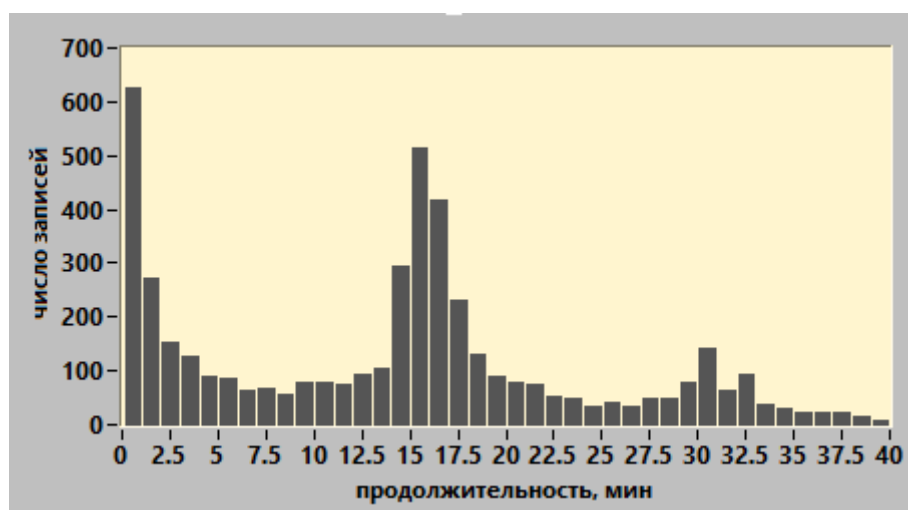


Рисунок 23. Распределение числа записей ЭКГ по их продолжительности.

С учетом температурного режима в дни регистрации ЭКГ полученные ритмограммы были распределены по 4 группам: зарегистрированные в «холодные»  $-(2-10)^{\circ}\text{C}$ , «прохладные»  $+(2-10)^{\circ}\text{C}$ , «тёплые» –  $+(11-17)^{\circ}\text{C}$  и «жаркие» – (выше  $+21^{\circ}\text{C}$ ) дни.

Результаты сопоставления основных показателей ВРС и значений ЧСС по группам холодных и прохладных дней и по группам теплых и жарких дней представлены в таблицах 19, 20.

Таблица 19. Параметры variability ритма сердца в «прохладные» ( $T_{\text{сут.}}$  от  $+2$  до  $+10^{\circ}\text{C}$ ) и «холодные» ( $T_{\text{сут.}}$  от  $-2$  до  $-10^{\circ}\text{C}$ ) дни.

Параметры	$T_{\text{сут.}} = +(2-10), n=197$		$T_{\text{сут.}} = -(2-10), n=58$		Достоверность различия
	Медианы	Квартили	Медианы	Квартили	
ЧСС	61.1	56.0/65.8	62.9	54.6/68.3	<u>нет</u>
RR_SD	20.9	14.0/31.1	20.7	13.3/28.2	<u>нет</u>
$p_{50}$	3.41	1.31/10.72	0.48	0.00/3.59	<b>0.0001</b>
RMSSD	20.8	13.8/27.7	15.5	11.4/25.2	<b>0.005</b>
RR_HF	72.6	34.1/133	43.0	20.6/84.7	<b>0.005</b>
RR_LF	116	53.8/312	125	44.7/238	<u>нет</u>
RR_LF/HF	1.82	1.13/2.80	2.06	0.94/2.84	<u>нет</u>

Таблица 20. Параметры variability ритма сердца в «теплые» ( $T_{\text{сут.}}$  от  $+10$  до  $+17^{\circ}\text{C}$ ) и «жаркие» ( $T_{\text{сут.}} > 21^{\circ}\text{C}$ ) дни.

Параметры	$T_{\text{сут.}} = +(10-17), n=209$		$T_{\text{сут.}} > 21, n=101$		Достоверность различия
	Медианы	Квартили	Медианы	Квартили	
ЧСС	60.2	56.4/66.0	59.5	55.7/67.1	<u>нет</u>
RR_SD	22.1	13.8/30.6	20.0	13.0/30.5	<u>нет</u>
$p_{50}$	2.77	0.43/8.64	0.58	0.00/3.37	<b>0.0001</b>
RMSSD	20.8	13.1/29.5	16.8	11.6/23.2	<b>0.02</b>
RR_HF	69.5	27.0/137	48.3	27.9/85.2	<b>0.004</b>
RR_LF	123	51.2/238	90.9	46.4/150	<b>0.04</b>
RR_LF/HF	2.05	1.02/3.58	1.48	0.82/2.84	<b>0.02</b>

По группам «прохладных» и «теплых» дней статистически значимых различий не выявлено. Статистически значимые различия значений ЧСС и параметра RR\_SD, отражающего общую интенсивность колебаний ритма

сокращений сердца, по сопоставляемым группам измерений («прохладные» – «холодные» и «теплые» – «жаркие») также не обнаружены. Вместе с тем, выявляется существенное и высоко достоверное различие всех параметров, отражающих интенсивность дыхательных колебаний ЧСС (p50, RMSSD, RR\_HF): в «холодные» и «жаркие» дни эти параметры оказались ниже, чем в «теплые» и «прохладные». Такой результат может отражать ослабление парасимпатических влияний на синусовый водитель ритма сердца при относительно холодной и при жаркой погоде.

Изменение параметров, которые принято связывать с интенсивностью симпатических влияний на ритм сердца или с эффективностью барорефлекторных влияний (RR\_LF и RR\_LF/HF), обнаружено только в «жаркие» дни. Однонаправленность изменения интенсивности высоко- и низкочастотных колебаний ЧСС позволяет рассматривать ослабление низкочастотных колебаний как отражение ослабления, прежде всего, парасимпатических влияний на водитель ритма сердца и, возможно, снижения эффективности барорефлекторных влияний.

Таким образом, изменения, происходящие в организме при воздействии факторов, связанных с холодным временем года и волнами жары, неодинаковы. В холодное время года, по сравнению с теплым сезоном и жарой, отмечается более высокий уровень Д-димера, С-реактивного белка, КАЭ (особенно в группе пациентов со стенокардией). Кроме того, по сравнению с теплым временем года, в холодное полугодие в крови отмечается повышение уровня гематокрита, гемоглобина, тромбоцита, а при холтеровском мониторинге – усугубление преходящей ишемии миокарда.

В жару, по сравнению с теплым и холодным временем года, отмечается повышение концентрации фибриногена и фактора Виллебранда; снижение концентрации калия и хлора плазмы крови (особенно у пациентов с нарушениями углеводного обмена), повышение концентрации натрия и креатинина (связь уровня креатинина с сезоном была больше выражена в группе без нарушений

углеводного обмена). В теплое полугодие, включая периоды жары, по сравнению с холодным, отмечается явная тенденция к снижению уровня SDNN (особенно в группе со стенокардией), увеличению числа одиночных ЖЭС. Кроме того, по сравнению с периодами умеренного лета, в жару во всей изучаемой группе отмечено достоверное увеличение ширины распределения тромбоцитов, у пациентов со стенокардией также обнаружено статистически значимое снижение показателей NN50, NN100, NN200, а у пациентов с сахарным диабетом – NN100, NN200.

Как в холодное время года, так и в периоды аномальной жары, по сравнению с умеренным температурным режимом, имеет место достоверное снижение параметров NN50, RMSSD, HF, что может отражать ослабление парасимпатических влияний на синусовый узел. В жару обнаружено статистически значимое снижение показателей LF и LF/HF, которые принято связывать с интенсивностью симпатических и барорефлекторных влияний на водитель ритма. Однако учитывая однонаправленность изменения высоко- и низкочастотных колебаний ЧСС, данный феномен можно расценить как ослабление активности парасимпатического звена ВНС и барорефлекса.

Тенденция к усугублению преходящей ишемии миокарда в жару, по сравнению с умеренным летом, не достигает критериев значимости.



## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с нашими результатами, динамика госпитализаций по поводу ОКС и состояние пациентов со стабильной ИБС в наибольшей степени зависят от времени года и температуры воздуха. Другие метеорологические факторы также способны оказывать влияние на количество случаев ОКС и самочувствие больных ИБС, однако их действие выражено в меньшей степени.

### *4.1. Связь числа госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома и самочувствия пациентов с ишемической болезнью сердца со временем года*

Максимальное число госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС в Москве в 2009–2012 гг. имело место зимой у мужчин и женщин практически во всех возрастных группах. Этот результат согласуется с результатами исследований, проводившихся в обоих полушариях, а также с данными, полученными другими авторами для г. Москвы [32, 38, 59, 70, 193–195].

Интересно, что для этого времени года нам не удалось выявить наиболее значимый метеорологический фактор, определяющий число госпитализаций по поводу ОИМ. По-видимому, это связано с относительно однотипным характером зим в изучаемый 4-летний период. Кроме того, зимой выраженность всех негативно влияющих факторов была наибольшей: именно на это время года, по нашим данным, приходятся самые низкие среднесуточные температуры, а также самые амплитудные и частые изменения температуры воздуха и атмосферного давления.

Резкое уменьшение количества вызовов в первой декаде января с последующим его возрастанием во второй, возможно, связано с Новогодними каникулами. В праздники население имеет возможность больше отдыхать. После их окончания и выхода на работу резко увеличиваются эмоциональное напряжение, происходит резкая смена режима труда и отдыха, что, по-видимому, оказывает негативное влияние на течение ИБС.

По результатам ретроспективного анализа госпитализаций по поводу ОКС сезонная цикличность динамики ОИМ и НС в наибольшей степени выражена у женщин 50 - 70 лет. Вместе с тем, в соответствии с результатами проспективной части данного исследования и наблюдениями других авторов, наибольшая зависимость от факторов окружающей среды отмечается у людей старшего возраста [4-7, 164, 193–195]. С другой стороны, в Японии были получены данные о большей выраженности сезонного компонента заболеваемости ССО в возрастной группе 40–64 лет, по сравнению с лицами старше 64 лет [196].

Ослабление сезонной цикличности динамики ОКС в группе женщин старше 70 лет не может быть объяснено меньшим числом наблюдений в этой группе, т.к. в соответствии с полученными результатами, женщины пожилого возраста, напротив, преобладали в структуре обращений за медицинской помощью в связи с ОКС.

Возможно, данное наблюдение отражает связь сезонного ритма заболеваемости ОКС с функцией ВНС. Существуют данные, свидетельствующие о том, что подверженность человека развитию ССО в холодное время года сложилась в ходе эволюции; сезонная изменчивость факторов, определяющих прерасположенность человека к развитию ССО, опосредована механизмами автономной регуляции [197]. С возрастом эти механизмы ослабевают, вследствие чего постепенно нивелируется и сезонная ритмика всех процессов в организме, включая процессы, предрасполагающие к развитию ССО [198].

Ослабление активности ВНС ведет также к нарушению механизмов адаптации к изменениям метеоусловий. Так, в соответствии с результатами данного исследования, в группе женщин старше 70 лет связь числа госпитализаций по поводу ОКС с метеорологическими факторами наиболее сильная.

Большая часть госпитализированных с диагнозом НС и ОИМ осенью – мужчины и женщины старше 70 лет; среди женщин старше 70 лет максимальное число госпитализированных по поводу НС приходится на осень. Механизмы вегетативной регуляции в этой группе нарушены в наибольшей степени; в

результате первые заморозки могут приводить к дестабилизации АД (известно, что большинство пациентов старшей возрастной группы отягощены АГ), коронарной вазоконстрикции и развитию ОКС [198]. Кроме того, осень является периодом обострения таких заболеваний, как радикулит, дорсопатия, часто встречаемых среди пациентов старше 70 лет [193]. Эта экстракардиальная патология нередко бывает расценена на догоспитальном этапе как НС, что также вносит свой вклад в увеличение числа вызовов с диагнозом НС.

Среди пациентов, госпитализированных с ОИМ и НС летом, большинство составляют мужчины в возрасте 40 – 50 лет. Возможно, в теплое время года у представителей этой группы изменяется режим физической активности, возрастают нагрузки, связанные с работой на загородных участках, в том числе в жару; закономерное увеличение ЧСС и АД, а также сосудистый спазм, провоцируемый купанием в относительно холодной воде местных водоемов, могут приводить к развитию ОКС. В некотором смысле этот феномен является аналогом «синдрома чистильщика снега»: изменения образа жизни и режима физической активности, обусловленные сезоном, могут провоцировать ССО. Кроме того, вероятно, люди трудоспособного возраста в большей степени подвержены действию волн жары, поскольку нередко вынуждены проводить больше времени в некондиционируемом помещении, общественном транспорте, где температура воздуха существенно выше (например, летом 2010 г. температура воздуха на некоторых станциях метро достигала +34 °С). Можно также предположить, что пациенты относительно молодого возраста в меньшей степени соматически отягощены, по сравнению с пожилыми, и с большей вероятностью доживают до приезда бригады СМП. Неслучайно наибольший прирост числа госпитализаций во время волн жары также отмечен нами также среди мужчин 40–50 лет.

***4.2. Связь числа госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, а также самочувствия пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с температурой воздуха***

В соответствии с нашими результатами, в отрицательном диапазоне значений **среднесуточной температуры воздуха** число госпитализаций по поводу ОИМ и НС значимо не отличается. По-видимому, это связано с однотипным характером относительно теплых зим и малым числом дней с низкой среднесуточной температурой воздуха. При анализе более длительного периода, с 1995 по 2004 гг. в Германии снижение среднесуточной температуры воздуха зимой сопровождалось приростом заболеваемости ИМ [57].

В положительном диапазоне значений среднесуточной температуры воздуха при ее повышении отмечается уменьшение числа госпитализаций по поводу ОКС в Москве. Аналогичный результат получен авторами из Германии [57]. В Москве температурная кривая госпитализаций по поводу ОКС не оценивалась, однако в жаркие дни во время волны жары в августе 2010 г. достоверных изменений числа госпитализаций отмечено не было [193–195].

Подобный вид температурной кривой, может быть связан со вкладом сезонного компонента, а также с истинным уменьшением числа госпитализаций за счет сезонной миграции населения. Этот результат не исключает возможной связи высоких температур с развитием ОКС.

Тем не менее, нельзя исключить, что дни с высокой температурой воздуха также способны провоцировать обострение ИБС, т.к. мы обнаружили связь числа коронарных событий с волнами жары в отдельных группах госпитализированных пациентов.

***4.3. Связь динамики острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, а также самочувствия пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с волнами жары и холода***

**Волны холода.** Наибольший прирост числа госпитализаций на фоне волн холода мы отметили среди мужчин 50 – 70 лет и женщин старше 70 лет. Этот результат был ожидаем, т.к. в эти группы в целом оказались наиболее

метеочувствительными в нашем исследовании. Они также оказались подверженными негативному воздействию волн жары, хотя и в меньшей степени, по сравнению с мужчинами 40–50 лет.

**Волны жары.** В нашей работе мы предприняли попытку оценить связь волн жары с динамикой госпитализаций в Москве по поводу ОКС мужчин и женщин старше 40 лет. Полученные результаты свидетельствуют в пользу существования связи ОКС с волнами жары, однако полностью исключить вклад сезонной гармоник в увеличение количества случаев ОКС на фоне волн жары, особенно в конце лета, не представляется возможным.

Ранее В. А. Черешнев, А. Г. Гамбурцев и А. В. Сигачев (2013) а также Ф. Быков и В. Гордин (2015), анализируя динамику госпитализаций в Москве по каналу СМП с различными диагнозами, включая ОКС, за аналогичные периоды (2006–2011 гг., 2009–2013 гг.), не отметили увеличения числа вызовов по поводу ОИМ и НС на фоне волн жары [193, 194]. Однако отрицательный результат мог быть связан с методикой расчетов, не чувствительной к эффекту смещения. Известно, что жара является быстро действующим фактором, поэтому на временных рядах более заметен эффект коротких волн; при увеличении продолжительности аномального теплового режима эффект жары нивелируется за счет эффекта «жатвы». Подобное наблюдение сделано Б. А. Ревичем относительно смертности от ИБС в Москве во время волны жары августа 2010 г. [195]. Применение другого математического аппарата позволило авторам из Перми, (расположенной на широте, близкой к московской, 58° с.ш., и характеризующейся умеренно-континентальным климатом, сходным с московским), обнаружить связь между динамикой госпитализаций по поводу ОКС и воздействием волн жары и холода 2008–2010 гг. [189].

В проспективной части данного исследования наибольшее число случаев верифицированного ОКС (включая один ОИМ), имевших место за период наблюдения за пациентами, произошло именно во время волны жары (а именно в первую волну, весной), однако данная тенденция не достигала критериев

статистической достоверности ввиду малого числа наблюдений, так же, как и в работе Ф.Т. Агеева с соавторами (2012) [141].

Наибольшая значимость связи числа ОИМ с волнами жары в ретроспективной части работы, была отмечена на второй день, т.е. существенно раньше, чем с волной холода (на 5-м лаге). Подобные результаты были описаны для ОКС в других регионах, а также для ССС в Москве [8, 167–170, 195]. Для НС это соотношение оказалось обратным, что, вероятно, связано в большей степени с менее строгими критериями постановки диагноза и большей гетерогенностью пациентов, вошедших в данную группу. Клинические наблюдения проспективной части работы соответствуют результатам ретроспективного эпидемиологического исследования и в отношении лага: пациенты, отмечавшие учащение приступов стенокардии в жару, выделяли первый день волны. Особенно выраженное ухудшение больные отмечали во время волн жары в мае, тогда же имел место единственный за период наблюдения ОИМ. Этот результат вписывается в тенденции, показанные в популяционных исследованиях: во время волн жары в Европе (1990–2004 гг.), а также в Австралии (2000–2007 гг.) наибольший эффект на заболеваемость и смертность также был отмечен при первой волне сезона, в первые 2 дня [164].

Сезонные отличия в выраженности синдрома стенокардии и развития ОКС у разных больных могут объясняться различным вкладом в генез жалоб двух основных механизмов, констрикции коронарных артерий и увеличения ЧСС. Это соотношение, по-видимому, определяется механизмами вегетативной регуляции.

Литературные данные не опровергают существование связи между высокими температурами и коронарными осложнениями, однако с другими заболеваниями эта связь значительно сильнее (в отличие от холода).

Эти данные согласуются с нашими собственными наблюдениями: в наблюдаемой группе пациентов среди основных причин ухудшения самочувствия также были симптомы НК (связь статистически достоверна), 4 из 6 впервые зарегистрированных пароксизмов ФП и экстрасистолия. Кроме того, в теплое полугодие и особенно в периоды жары нами была отмечена тенденция к

снижению SDNN (в большей степени у больных со стенокардией), временных и спектральных показателей ВРС, отражающих активность парасимпатки и барорефлекса, что предрасполагает к развитию нарушений ритма сердца.

Так, по результатам ряда авторов, наиболее частыми причинами госпитализаций во время волн жары являются респираторные заболевания, болезни почек, дегидратация, электролитные нарушения, психические заболевания [164, 197]. При анализе динамики вызовов скорой медицинской помощи в Москве 2006–2011 гг. оказалось, что в наибольшей степени возросло количество ОНМК, простудных заболеваний, эпизодов гипотонии, случаев теплового удара [169].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний в числе основных причин госпитализации в жару были названы нарушения ритма сердца и декомпенсация ХСН [163]. В недавно опубликованных зарубежных исследованиях на фоне длительного поддержания высокой среднесуточной температуры воздуха во время волн жары в Италии и Франции описано увеличение числа случаев остро развивающейся АВ-блокады 3-й степени, требующей экстренной установки ЭКС [200], а также брадиаритмий, связанных с арестом синусового узла [201]. Кроме того, у больных с ИМ в анамнезе в жару отмечено значительное снижение показателей ВРС, что, как известно, является предиктором ВСС [202].

Другой возможной причиной относительно слабой выраженности влияния высоких температур на число вызовов СМП может быть массовая миграция москвичей во время волн жары за пределы города. Статистика госпитализаций по поводу ОКС зависит также от критериев постановки диагноза. В частности, Ф. Быков и В. Гордин отметили увеличение числа госпитализаций в связи с острой левожелудочковой недостаточностью в периоды волн жары. Среди этих больных могли оказаться пациенты, у которых острое развитие явлений НК было связано с острым очаговым поражением миокарда. Кроме того, в базу данных СМП не включались случаи фатального ОИМ, если летальный исход наступал до приезда бригады СМП.

#### ***4.4. Возможные причины ухудшения состояния пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечно-сосудистыми осложнениями в холодное время года и в жару***

Организм человека имеет ряд экстренных и долгосрочных адаптационных механизмов, позволяющих выживать при воздействии высоких и низких температур. ССЗ могут в различной степени приводить к нарушению этих механизмов и развитию осложнений. В данной работе основной акцент был сделан на изучении изменений лабораторно-инструментальных показателей пациентов с ИБС, связанных с долгосрочной адаптацией в холодное время года и краткосрочной адаптацией к жаре. Учитывая явные различия в механизмах развития ССО в холодное время года и при воздействии жары, целесообразно рассматривать их отдельно.

Декомпенсация ХСН и развитие аритмий в жару могут быть связаны с нарушениями баланса электролитов и вегетатики. В качестве фактора, предрасполагающего к тромбообразованию при аномально высокой температуре воздуха, может рассматриваться повышение в крови показателей активации системы гемостаза, фибриногена и фактора Виллебранда (вероятно, на фоне усугубления дисфункции эндотелия), а также увеличение ширины распределения тромбоцитов, возможно, связанное с выходом в кровоток тромбоцитов с повышенной агрегационной способностью.

#### ***4.5. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов, связанные с жарой***

Основными механизмами поддержания постоянства температуры внутренней среды в жару являются теплоотдача и потоотделение, определяющие все изменения гемодинамики на фоне воздействия высокой температуры окружающей среды. Усиление кожного кровотока ведет к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК). В результате физиологической реакции, направленной на компенсацию снижения ОЦК, происходит усиление синтеза альдостерона и вазопрессина, которые, в свою очередь, способствуют увеличению



в крови концентрации ангиотензина, снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При этом в плазме повышается концентрация креатинина, что мы могли наблюдать на наших пациентах: в соответствии с данными лабораторно-инструментального обследования, у пациентов со стабильной ИБС имеют место сезонные колебания уровня **креатинина**, летом его уровень значимо выше, чем зимой, а во время волны жары 2014 г. – выше, чем умеренно теплым летом. Подобные результаты были получены И. Е. Чазовой с соавторами на группе пациентов с артериальной гипертонией, а также М. Д. Смирновой на пациентов с различной степенью риска ССО [203–206]. Это наблюдение также согласуется с эпидемиологическими данными о том, что в жару значительно увеличивается число вызовов, связанных с заболеваниями почек, дегидратацией и нарушениями электролитного баланса [164].

Кроме того, альдостерон и вазопрессин способствуют усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. В изучаемой группе больных концентрация **натрия** во время аномальной жары действительно была достоверно выше, по сравнению с умеренным летом.

Увеличение концентрации альдостерона также способствует усилению выведения из плазмы калия. Кроме того, потеря ионов калия и хлора происходит с потом. По-видимому, по этой причине концентрация **калия и хлора** в плазме пациентов в жару ниже, чем при умеренной температуре воздуха и в холодное время года. В группе больных с нарушениями углеводного обмена отмечается большее, по сравнению с неотягощенными, снижение уровня хлора в жару, что может быть связано с большей интенсивностью потения. Гипокалиемия может быть одним из предрасполагающих факторов аритмий во время жары. Кроме того, изменения водно-электролитного баланса, даже не выходящие за пределы нормы, и активация РААС могут участвовать в генезе декомпенсации ХСН у исходно компромитированных больных [207].

Интересно, что потери электролитов с потом снижаются на фоне акклиматизации [208]. Возможно, этот феномен является одной из причин меньшего прироста аритмических ССО при повторных волнах жары в сезоне.

В соответствии с полученными результатами, уровень **фибриногена и фактора Виллебранда** в жару оказались выше, чем летом и в холодное полугодие. Учитывая отсутствие достоверной динамики гематокрита, это наблюдение связано с усилением биосинтеза фибриногена и фактора Виллебранда и не может быть объяснено гемоконцентрацией. В большинстве литературных источников описывается сезонная динамика концентрации этих веществ с максимальным уровнем в холодное время года. Однако в исследовании S. W. Tromp (Лейден, Нидерланды, 1972) отмечена обратная тенденция: уровень фибриногена крови здоровых добровольцев в летние месяцы (забор крови продолжался в течение 9 дней в июне и по 5 дней в июле и августе) оказался выше, чем в холодное время года (по 5 дней в сентябре, октябре, январе); кроме того, автором была отмечена корреляция уровня фибриногена с СОЭ и ДАД [209]. ДАД является отражением сосудистого тонуса, баланс ВНС также способен оказывать на него влияние. Более того, как сосудистый тонус, так и концентрация фибриногена (за счет усиления его образования в эндотелии) способны быстро измениться в результате реакции ВНС на воздействие жары. Стрессовое холодное воздействие, по литературным данным, также способно провоцировать увеличение концентрации маркеров дисфункции эндотелия. Однако в нашем исследовании рассматриваются эффекты продолжительного периода холодного полугодия, что предопределяет участие механизмов долгосрочной адаптации. Известно, что на фоне длительной адаптации холодное воздействие не приводит к увеличению концентрации фибриногена и фактора фон Виллебранда [146].

Другим интересным наблюдением стало **увеличение ширины распределения тромбоцитов в жару**, по сравнению с теплым временем года, без увеличения их количества. Вероятно, это может быть связано с активацией СНС и увеличением концентрации циркулирующих катехоламинов: по результатам Л.И. Бурячковой, под воздействием катехоламинов образуется особый пул больших тромбоцитов, обладающих повышенной тромбоцитарной активностью [210].

Возможно, описанные быстро развивающиеся изменения в системе гемостаза могут предрасполагать к тромбообразованию и развитию ОКС в жару.

#### ***4.6. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов, связанные с холодным временем года***

Как и при воздействии жары, в холодное время года также отмечается ослабление тонуса вагуса, по сравнению с теплым временем года. Большая продолжительность холодного полугодия определяет изменения лабораторно-инструментальных показателей, характеризующие долгосрочную адаптацию.

В нашем исследовании мы отметили признаки **гемоконцентрации** в холодное время года, по сравнению с теплым. Подобные наблюдения были описаны и ранее и связывались с повышением сосудистого тонуса за счет активации СНС и альфа1-адренорецепторов сосудистой стенки с последующим пропотеванием плазмы во внеклеточное пространство [14].

Сезонная динамика фибриногена и Д-димера имеет разнонаправленный характер. Концентрация Д-димера повышается в крови больных в холодное полугодие. Это может быть связано с тем, что он образуется под действием пламина, поэтому его уровень может зависеть не только от количества фибриногена, но и от соотношения скоростей образования (фибринолиз) и выведения из организма [211]. Пламин, в свою очередь, образуется из пламиногена, синтезируемого в печени. С-рб также синтезируется в печени. Вероятно, процессы биосинтеза в печени в большей степени определяются механизмами долгосрочной адаптации и в меньшей степени подвержены эффектам волн жары. Кроме того, биосинтез С-рб ослабляется на фоне лечения статинами. Д-димер, С-рб и КАЭ являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений [208–214]. Увеличение их уровня в холодное время года может отражать обнаруженное нами ранее неблагоприятное влияние этого сезона на больных ИБС. В соответствии с нашими результатами, существует тенденция к большему росту содержания в крови биомаркеров сосудистого риска в группе больных с более тяжелым поражением коронарного русла и клиникой

стенокардии, однако для выяснения роли данного наблюдения в патогенезе сосудистых осложнений, связанных со временем года, необходимо более длительное наблюдение.

### **Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов**

Важным звеном патологических реакций на неблагоприятные погодные условия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются **изменения баланса ВНС** [202]. Отражением баланса ВНС являются показатели ВРС. Связь ВРС с метеоусловиями описана в нескольких публикациях в группе здоровых молодых добровольцев [215–218], здоровых лиц пожилого возраста [220, 221], больных ИБС, включая пациентов с ИМ в анамнезе [20, 202, 222]. Для изучения ВРС применялись ХМ-ЭКГ [216] либо краткосрочная регистрация ЭКГ (преимущественно в течение 5 мин) в условиях стационара под контролем исследователя [216]. Изучение ВРС средствами дистанционной передачи коротких фрагментов ЭКГ, самостоятельно регистрируемых пациентами, не проводилось. Таким образом, в ходе настоящего исследования был разработан новый метод изучения динамики ВРС в сопоставлении с изменениями метеорологическими условиями.

Результаты, полученные при применении описанного метода, согласуются с опубликованными данными [20, 202, 221]: в нашем исследовании, так же как и в приведенных работах, показатели парасимпатической активности ВНС  $pNN50$ ,  $RMSSD$ ,  $HF$  оказались максимальными при среднесуточной температуре воздуха в пределах  $+(2-21)^\circ\text{C}$ ; при снижении и повышении температуры воздуха относительно «оптимальных» значений (в нашем случае, при  $T_{\text{сут.}} < -2^\circ\text{C}$  и  $T_{\text{сут.}} > 21^\circ\text{C}$ ) отмечалось значимое их снижение. Именно в эти температурные периоды нами было отмечено ухудшение состояния больных во всей исследованной группе больных стабильной ИБС, проживающих в г. Москве. Кроме того, в жару, при  $T_{\text{сут.}} > 21^\circ\text{C}$ , в наблюдаемой группе пациентов отмечалось снижение показателей  $LF$  и  $LF/HF$ , отражающих активность барорефлекса, что частично объясняет развитие ортостатических реакций и снижение переносимости физических нагрузок во время волн жары [223].

При холтеровском мониторинге на фоне воздействия жары также отмечено снижение только одного, наиболее динамичного, показателя активности ПНС – pNN50. Изменения SDNN наблюдались в группе пациентов с приступами стенокардии. Таким образом, одно из преимуществ разработанного в настоящем исследовании метода заключается в том, что анализ коротких фрагментов ЭКГ может обнаружить динамические изменения ВРС, возникающие в ответ на быструю смену погоды, нивелирующиеся при суточном мониторинге ЭКГ.

Достоверных изменений показателей ВРС, отражающих активность симпатического отдела ВНС, не отмечено. Это может быть связано с тем, что пациенты получали лечение бета-блокаторами.

**Лаговая структура изменений баланса ВНС совпадает с лаговой структурой ССО:** в нашем исследовании мы отметили достоверное снижение показателей активности ПНС в холодное время года по сравнению с теплым (долгосрочные изменения) и в жару по сравнению с умеренным температурным режимом (быстрые изменения). Наши результаты согласуются с данными Е. В. Wassermann с соавторами [222], показавших уменьшение RMSSD при снижении температуры воздуха зимой на 3-недельном лаге и при повышении температуры воздуха на лаге от 6 часов до 4 дней, что было справедливо как для расчетов за год в целом, так и посезонно.

Ослабление тонуса ПНС и повышение тонуса СНС могут иметь проаритмогенное, протромботическое и провоспалительное действие, а также способствовать дисфункции эндотелия [224, 225]. Кроме того, показана связь между уровнем RMSSD и концентрацией в крови таких факторов гемостаза и воспаления, как фибриноген и фактор Виллебранда [224, 225].

Обнаруженные изменения баланса ВНС и концентрации белков острой фазы могут predispose к ухудшению самочувствия пациентов и развитию ССО в холодное время года и периоды волн жары.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### ***ВЫВОДЫ***

1 В 2009–2012 гг. в Москве динамика госпитализаций больных по поводу острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии имела сезонную составляющую, с минимальным количеством в летнее время и максимальным – в зимнее. Данная сезонная цикличность не нарушалась аномально жарким летом 2010 г. Амплитуда сезонных колебаний лето – зима в среднем за изучаемый период составляла 19–22%.

2. Наибольшую связь с числом госпитализаций с диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия демонстрировала среднесуточная температура воздуха. Максимальное количество случаев инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в Москве наблюдалось при среднесуточных значениях температуры воздуха ниже 0°C, в положительном диапазоне значений температуры связь с числом госпитализаций отрицательная.

3. Проспективное наблюдение за пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца показало, что наиболее неблагоприятными периодами для данной группы больных являются холодное время года и волны жары. Ухудшение состояния зимой отмечали 45% больных, в осень – 36%, в период жары – 35%. В период жары наиболее частой причиной ухудшения самочувствия было повышение артериального давления (у 10% больных),  $p < 0.001$ .

4. В холодное время года, по сравнению с теплым, у больных ишемической болезнью сердца отмечены признаки гемоконцентрации – повышение уровня гематокрита на 0,2%, тромбокрита на 0,01% и гемоглобина на 0,8 г/л ( $p < 0,01$ ); у пациентов со стенокардией в крови обнаружено повышение уровня факторов, ассоциированных с риском сердечно-сосудистых осложнений: С-реактивного белка ( $p = 0,06$ ) и коэффициента анизотропии эритроцитов ( $p = 0,03$ ), а при холтеровском мониторировании электрокардиограммы – достоверное увеличение выраженности ишемической депрессии сегмента ST; статистически достоверных

изменений количества и продолжительности эпизодов преходящей ишемии миокарда не выявлено.

5. Во время волн жары у больных ишемической болезнью сердца в крови отмечен максимальный уровень фибриногена; обнаружена связь концентрации фибриногена с среднемесячной температурой воздуха ( $r=0,7$ ); также в периоды волн жары, по сравнению с теплым временем года, в наблюдаемой группе пациентов имело место повышение концентрации креатинина и снижение концентрации калия плазмы.

6. При дистанционной регистрации ЭКГ при среднесуточной температуре воздуха ниже  $-2^{\circ}\text{C}$  и выше  $21^{\circ}\text{C}$  отмечено достоверное снижение показателей variability ритма сердца pNN50 (на 81%,  $p<0,0001$ ), RMSSD (на 22%,  $p<0,05$ ), HF (на 36%,  $p<0,01$ ), характеризующих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; при среднесуточной температуре воздуха выше  $21^{\circ}\text{C}$  обнаружено снижение показателей LF (на 26%,  $p<0,05$ ) и LF/HF (28%,  $p<0,05$ ), отражающее ослабление чувствительности барорефлекса.

### ***ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ***

1. Больным стабильной ИБС целесообразно проведение дистанционного наблюдения со стороны кардиолога, включающего динамический контроль показателей ЭКГ, получаемых при регулярной самостоятельной регистрации пациентами, самоконтроль артериального давления и пульса, опрос по телефону ежеквартально и при наступлении жары с коррекцией терапии и/или госпитализацией при выявлении показаний

2. В холодное время года и при наступлении волн жары больным стабильной ИБС целесообразно проведение контроля лабораторных анализов крови, ЭКГ-12 и ХМ-ЭКГ.

3. Целесообразно создание при крупных профильных учреждениях специализированных центров дистанционного наблюдения за состоянием пациентов с ИБС.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

вчСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИАП – ингибитор активатора плазминогена

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КАЭ – коэффициент анизотропии эритроцитов

КШ – операция коронарного шунтирования (аорто-коронарного и маммаро-коронарного)

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МА – мерцательная аритмия

НК – недостаточность кровообращения

НС – нестабильная стенокардия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST



ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОРЗ – острое респираторное заболевание  
ОХС – общий холестерин  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПК – персональный компьютер  
ПНС – парасимпатическая нервная система  
РКО – Российское кардиологическое общество  
САД – систолическое артериальное давление  
СВ – сердечный выброс  
СМП – скорая медицинская помощь  
СНС – симпатическая нервная система  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ССС – сердечно-сосудистая смертность  
ТАП – тканевой активатор плазминогена  
ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТИМ – толщина комплекса интима/медия  
ТГ – триглицериды  
УО – ударный объем  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФЖ – фибрилляция желудочков  
ХМ-ЭКГ – мониторирование электрокардиограммы по Холтеру  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
HF – Power in high-frequency range (мощность спектра в высокочастотном диапазоне)

LF – Power in low-frequency range (мощность спектра в низкочастотном диапазоне)

pNN50 – Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the pairs or only pairs in which the first or the second interval is longer (количество пар последовательных RR интервалов, отличающихся более чем на 50 мс или количество пар последовательных интервалов, в которых первый или второй интервал длиннее)

RMSSD – The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (квадратный корень суммы квадратов разниц между последовательными RR интервалами)

SDNN – Standard deviation of all NN intervals (среднее квадратичное отклонение всех RR интервалов ЭКГ)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 62–72.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 Update: A report from the American Heart Association // Circulation. – 2011. – 123. – P. e18–e209.
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Приложение 2 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", 2011; 10 (6). – 64 с.
4. Keatinge W.R. for the Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease and all causes in warm and cold regions of Europe. Lancet 1997; 349: 1341–1346.
5. Barnett A.G., Dobson A.J., McElduff P. et al. for the WHO MONICA project. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. J Epid Comm Health 2005; 59: 551–557.
6. Dilaveris P., Synetos A., Giannopoulos G. et al. CLimate Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens TErritory: the CLIMATE study. Heart 2006; 92: 1747–1751.
7. Danet S., Richard F., Montayeet M. et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the lille-world Health organization MONICA project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). Circulation.1999; 100: e1–e7.
8. Morabito M., Modesti P.A., Cecchi L. et al. Relationships between weather and myocardial infarction: a biometeorological approach. Int J Cardiol 2005; 105: 288–293
9. Morabito M., Crisci A., Messeri A. et al. Environmental temperature and thermal indices: what is the most effective predictor of heat-related mortality in different geographical contexts? ScientificWorldJournal. 2014 Jan 8; 2014: 961750.

10. Morabito M., Crisci A., Moriondo M. et al. Air temperature related human health outcomes: current impact and estimations of future risks in Central Italy. *Sci Total Environ* 2012; 15 (441): 28–40.

11. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Лукьянов М.М., Худяков М.Б., Белова О.А., Романчук С.В. Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009–2013 гг. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(5): 450–458.

12. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Кляшторный В.Г. Худяков М.Б. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(6): 627–632.

13. Ревич Б.А., Шапошников Д.А. Климатические условия, качество атмосферного воздуха и смертность в Москве в 2000–2006 годах. В кн.: *Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей*. М.: АдамантЪ, 2006; с. 102–140.

14. Näyhä S. Cold and the Risk of Cardiovascular Diseases. A Review. *Int J Circ Health* 2002; 61 (4): 373–380.

15. De Servi S., Mussini A., Angoli L. Effects of cold stimulation on coronary haemodynamics during exercise in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1985; 6:239–246.

16. Lassvik C. Angina pectoris in the cold. Effects of cold environment and cold air inhalation at exercise tests. *J Int Med* 1981 (209):21–22.

17. Schneider A. Air Temperature and Inflammatory Responses in Myocardial Infarction Survivors. *Epid* 2008; 19: 391–400

18. Keatinge W.R., Coleshaw S.R.K., Cotter F. et al. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial blood pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *BMJ* 1984; 289: 1405–1408

19. Johnson J.M., Proppe D.W. Cardiovascular adjustments to heat stress. In: Fregly MJ, Blatteis CM, editors. Handbook of Physiology-Environmental Physiology. New York: Oxford University Press; 1996; 215–243
20. Hampel R., Schneider A., Brüske I. et al. Altered cardiac repolarization in association with air pollution and air temperature among myocardial infarction survivors. *Environ Health Perspect.* 2010 Dec;118(12):1755–1761.
21. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. Москва. Арнебия. 2006
22. Fischer T., Lundbye-Christensen S., Johnsen S.P., et al. Secular trends and seasonality in first-time hospitalization for acute myocardial infarction – a Danish population-based study. *International Journal of Cardiology* 2004;97(3):425–431.
23. Azegami M., Hongo M., Yazaki Y., et al. Seasonal difference in onset of coronary heart disease in young Japanese patients: a comparison with older patients. *Circulation Journal* 2005;69(10):1176–1179.
24. Kloner R.A., Poole W.K., Perritt R.L. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of more than 220 000 cases. *Circulation* 1999;100(15):1630–1634.
25. Douglas A.S., Russell D., Allan T.M. Seasonal, regional and secular variations of cardiovascular and cerebrovascular mortality in New Zealand. *Aust NZ J Med* 1990;20:669–676
26. Rosamond W.D., Chambless L.E., D., Folsom A.R.. Trends in the Incidence of Myocardial Infarction and in Mortality Due to Coronary Heart Disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339:861–867
27. Lawlor D.A, Ebrahim S. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001;323:541.
28. Edlavitch S.A., Crow R., Burke G.L., Baxter J. Secular trends in Q wave and non-Q wave acute myocardial infarction. The Minnesota Heart Survey. *Circulation.* 1991; 83: 492–503

29. Douglas A.S., Dunnigan M.G., Allan T.M., Rawles J.M. Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1995;49(6):575–582.
30. Sarna S., Romo M., Siltanen P. Myocardial infarction and weather. *Annals of Clinical Research* 1977;9(4):222–32
31. Dunnigan M.G., Harland W.A., Fyfe T. Seasonal incidence and mortality of ischaemic heart disease. *The Lancet* 1970;2(7677):793–797.
32. Spencer F.A., Goldberg R.J., Becker R.C., Gore J.M. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31(6):1226–1233.
33. Vrbova L., Crighton E.J., Mamdani M. Et al. Temporal analysis of acute myocardial infarction in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Cardiology* 2005;21(10):841–845.
34. Rose G. Cold weather and ischaemic heart disease. *British Journal of Preventive & Social Medicine* 1966;20(2):97–100
35. Kinoshita N., Imai K., Kinjo K., Naka M. Longitudinal study of acute myocardial infarction in the southeast Osaka district from 1988 to 2002. *Circulation Journal* 2005;69(10):1170–1175.
36. Marshall R.J., Scragg R., Bourke P. An analysis of the seasonal variation of coronary heart disease and respiratory disease mortality in New Zealand. *International Journal of Epidemiology* 1988;17(2):325–331.
37. Enquesselassie F., Dobson A.J., Alexander H.M., Steele P.L. Seasons, temperature and coronary disease. *International Journal of Epidemiology* 1993;22(4):632–636.
38. Loughnan M.E., Nicholls N., Tapper N.J. Demographic, seasonal, and spatial differences in acute myocardial infarction admissions to hospital in Melbourne Australia. *Int J Health Geogr.* 2008 Jul 30; 7:42.
39. Manfredini R., Manfredini F., Boari B. et al. Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. *A J EM* 2009; 27(9): 1097–1103

40. González-Hernández E., Cabadés O'Callaghan A., Cebrián Doménech J. et al. Seasonal variations in admissions for acute myocardial infarction. The PRIMVAC study. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Jan; 57(1):12–9.

41. Rumana N., Kita Y., Turin T.C. et al. Seasonal pattern of incidence and case fatality of acute myocardial infarction in a Japanese population (from the Takashima AMI Registry, 1988 to 2003). *Am J Cardiol.* 2008 Nov 15; 102(10):1307–1311.

42. Spielberg C., Falkenhahn D., Willich S.N., Wegscheider K., Voller H. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *American Heart Journal* 1996;132(3):579–585

43. Turin T.C., Kita Y., Rumana N. et al. Incidence, admission and case-fatality of acute myocardial infarction: weekend versus weekday in a Japanese population: 16-year results from Takashima AMI Registry (1988–2003). *E J Epidemiol* 2009; 24 (2): 93–100

44. Willich S.N., Löwel H., Lewis M. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation.*1994; 90: 87–93

45. Kloner R.A. Natural and Unnatural Triggers of Myocardial Infarction. *Progress Cardiovasc Disease* 2006;48(4): 285–300.

46. Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G. et al. Circadian Variation in the Frequency of Onset of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1315–1322

47. Ridker P.M., Manson J.E., Buring J.E. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation.*1990; 82: 897–902

48. Cohen M.C., Rohtla K.M., Lavery C.E. Meta-Analysis of the Morning Excess of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *Am J Cardiol* 1997; 75(11): 1512–1516.

49. Pehr Wargentín – 1767, “Uti hvilka Månader flera Människor årligen födas och dö i Sverige” [The months in which most persons are born or die each year in Sweden]. *Memoirs of the Academy of Sciences of Sweden*, Vol. XXVII, pp. 249–258.

50. Oldendorf A. Die periodischen Sterblichkeitsschwankungen, ihre Gesetze und Ursachen. Zentrblatt für Allgemeine Gesundheitspflege 1889;(Ergänzungshäfte 2):16–88.
51. Wolff L., White P.D. Acute coronary occlusion. Boston Medical and Surgical Journal 1926;195:13.
52. Seretakakis D., Pagona L., Lipworth L. et al. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease. JAMA 1997; 278: 10ha12–4
53. Nakaji S., Parodi S., Fontana V. et al. Seasonal changes in mortality rates from main causes of death in Japan.
54. Eng H., Mercer J.B.. Seasonal variations in mortality caused by cardiovascular diseases in Norway and Ireland. J Cardiovasc Risk 1998; 5: 89–95.
55. Kalkstein A.J. Regional Similarities in Seasonal Mortality across the United States: An Examination of 28 Metropolitan Statistical Areas. PLoS One. 2013; 8(5): e63971
56. Douglas A.S., Allan T.M., Rawles J.M. Composition of seasonality of disease. Scot Med J 1991; 36:76–82.
57. Wolf K., Schneider A., Breitner A. Air Temperature and the Occurrence of Myocardial Infarction in Augsburg, Germany. Circulation.2009; 120: 735–742
58. Westlund K. Myocardial infarction in Oslo 1967–69. Incidence and case fatality.J Oslo City Hosp. 1972;22(5):77–108.
59. Hong J.S., Kang H.C. Seasonal variation in case fatality rate in Korean patients with acute myocardial infarction using the 1997–2006 Korean National Health Insurance Claims Database. Acta Cardiol. 2014 Oct;69(5):513–21.
60. Хаснулин В. И., Воевода М. И., Артамонова М. В., Хаснулин П. В. Зависимость частоты вызовов скорой медицинской помощи к пациентам с гипертоническими кризами, инфарктами миокарда, острыми нарушениями мозгового кровообращения от сочетанного действия температуры воздуха, атмосферного давления и геомагнитных возмущений в г. Новосибирске. Современные проблемы науки и образования. 2015 (4):406–414.



61. Peters R.W., Brooks M.M., Zoomble M.G. et al. Chronobiology of acute myocardial infarction: Cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) experience. *Am J Cardiol* 1996; 78 (11):1198–1201.
62. Heyer H.E., Teng H.C., Barris W. The increased frequency of acute myocardial infarction during summer months in a warm climate. *Am Heart J.* 45 1953:741–746.
63. Lashari M.N., Alam M.T., Khan M.S. et al. Variation in admission rates of acute coronary syndrome patients in coronary care unit according to different seasons. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(2):91–94.
64. Ku C.S., Yang C.Y., Lee W.J. et al. Absence of a seasonal variation in myocardial infarction onset in a region without temperature extremes. *Cardiology.* 1998; 89(4):277–282
65. Ravljen M., Bilban M., Kajfež-Bogataj L. et al. Influence of Daily Individual Meteorological Parameters on the Incidence of Acute Coronary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Nov; 11(11): 11616–11626.
66. Marti-Soler H., Gonseth S., Gubelmann C. et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One.* 2014 Nov 24;9(11):e113500.
67. Meyera K. , Simmeta A., Junker C. Acute myocardial infarction and associated deaths in Switzerland – an approach to estimating incidence. *Kardiovaskuläre Medizin* 2007;10:279–284
68. Norris R.M., on behalf of the United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts in 1994–95. *BMJ* 1998; 316:1065–1070.
69. Бойцов С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А. и др. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС). *Кардиологический вестник (архив 2006–2013 гг.).* 2008; 2: 22–30

70. Ornato J.P., Peberdy M.A., Chandra N.C., Bush D.E. Seasonal pattern of acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Dec;28(7):1684–8
71. Leibowitz D., Planer D., Weiss T., Rott D. Seasonal Variation in Myocardial Infarction Is Limited to Patients with ST-Elevations on Admission. *Chronobiol Int.* 2007;24(6):1241–7.
72. Nagarajan V., Fonarow G., Ju C. et al. Seasonal, Regional, and Circadian Variations of Acute Myocardial Infarction: Findings from the Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) Program. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10\_S): doi:10.1016/S0735-1097(15)60048-1
73. Kloner R.A., Das S., Pool W.K. et al. Seasonal Variation of Myocardial Infarct Size. *Am J Cardiology* 2001; 88: 1021–1024
74. De Luca G., Suryapranata H., Ottervanger J.P. et al. Absence of seasonal variation in myocardial perfusion, enzymatic infarct size, and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2005 Jun 15; 95(12):1459–61.
75. Stoupe E., Shimshoni M., Agmon J. Is localization of myocardial infarction time-related? *Clin Cardiol* 1988 (11): 45–49.
76. Isik T., Ayhan E., Uyarel H. et al. Circadian, weekly, and seasonal variation in early stent thrombosis patients who previously underwent primary percutaneous intervention with ST elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 ;19(6):679–84.
77. Sherlag B.J., Patterson E., Lazzara R. Seasonal variation in sudden cardiac death after experimental myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology* 1990; 23 (3); 223–230.
78. Fomina N.V., Barbarash O.L., Mineeva E.V. Biorthymological risk factors for progression of coronary heart disease. *Klin Med (Mosk).* 2003;81(10):27–30.
79. Erikssen J., Rodahl K. Seasonal variation in work performance and heart rate response to exercise. A study of 1,835 middle-aged men. *Eur J ApplPhysiolOccup Physiol.* 1979 Oct;42(2):133–140.

80. Meal A.G., Pringlea M., Hammersleya V. Time changes in new cases of ischaemic heart disease in general practice. *Family Practice* (2000) 17 (5):394–400.
81. Hajat S., Haines A. Associations of cold temperatures with GP consultations for respiratory and cardiovascular disease amongst the elderly in London. *Intl J of Epid* 2002; 31: 825–830.
82. Douglas S., Rawles J. Latitude-related changes in the amplitude of annual mortality rhythm. The biological equator in man. *Chronobiol Int.* 1999;16(2):199–212.
83. Laschewski G., Jendritzky G. Effects of the thermal environment on human health: an investigation of 30 years of daily mortality data from SW Germany. *Climate Research* 2002; 21: 91–103.
84. Wilkinson P., Armstrong B., Landon M. Cold comfort: the social and environmental determinants of excess winter deaths in England, 1986–1996. York: Joseph Rowntree Foundation, 2001.
85. Goerre S., Egli C., Gerber S. et al. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2007; 118 (1): 36–40
86. Keatinge W.R., Coleshaw S.R.K., Holmes J. Changes in seasonal mortalities with improvement in home heating in England and Wales from 1964 to 1984. *Int J Biometeorol.* 1989; (3): 71–76
87. McCarthy M. Rural west has highest rate of cold related deaths in US, CDC report shows (news), *BMJ* 2015; 350: 11–11.
88. Davis R.E., Knappenberger P.C., Michaels P.J. et al. Seasonality of climate–human mortality relationships in US cities and impacts of climate change. *Clim Res* 2004; 26: 61–76.
89. Janardhanan R., Henry Z., Hur D.J. et al. The Snow-Shoveler's ST Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106 (4):596–600.
90. Muller M.D., Gao Z., Drew R.C. et al. Effect of cold air inhalation and isometric exercise on coronary blood flow and myocardial function in humans. *Journal of Applied Physiology* 2011; 111 (6): 1694–1702
91. Beauchemin K.M. Dying in the Dark: Sunshine, Gender and Outcomes in Myocardial Infarction. *J R Soc Med* 1998; 91 : 7352–354.

92. Joarder A.R., Price A.D.F. Impact of daylight illumination on reducing patient length of stay in hospital after coronary artery bypass graft surgery. *Lighting Research and Technology* 2013; 45:4435–4449.

93. Grimes D.S., Hindle E., Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease *Qjm* 1996: 579–590

94. Feelisch M., Kolb-Bachofen V., Liu D. et al. Is sunlight good for our heart? *Eur Heart J* 2010.

95. Bonney S., Kominsky D., Brodsky K. et al. Cardiac Per2 functions as novel link between fatty acid metabolism and myocardial inflammation during ischemia and reperfusion injury of the heart. *PLoS One*. 2013 Aug 20;8(8):e71493

96. Гамбурцев А.Г., Горбаренко Е.В. Возможные причины увеличения количества вызовов скорой помощи в зимнее время. *Геофизические процессы и биосфера* 2009; 8 (4): 23–34.

97. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность ЮИ Гурфинкель – М.: ИИКЦ «Эльф-3, 2004.

98. Справочник эколого-климатических характеристик г. Москвы. Под ред. проф. А.А.Исаева, место издания МГУ географический ф-т Москва, том 2, 410с.

99. Mustafic H., Jabre P., Caussin C. et al. Main Air Pollutants and Myocardial Infarction A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(7):713–721

100. Touloumi G., Samoli E., Katsouyanni K. Daily mortality and "winter type" air pollution in Athens, Greece – a time series analysis within the APHEA project. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1996;50(Supp 1): S47–S51

101. Schwartz J. Air Pollution and Daily Mortality: A Review and Meta-Analysis. *Environmental Research*. 1994; 64 (1): 36–52.

102. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet. Infectious Diseases*. 2009 ; 9(10): 601–610.

103. Sayer J.W., Wilkinson P., Ranjadayalan K. et al. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart* 1997;77:325–329

104. Strike P.C., Streptoe A. New Insights into the Mechanisms of Temporal Variation in the Incidence of Acute Coronary Syndromes. *Clin. Cardiol.* 2003 ; 26 : 495–499.

105. Radke K.J., Izzo J.L. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *Jr J Hum Hypertens.* 2010; 24(6):410–416.

106. Reed H.L. Circannual changes in thyroid hormone physiology: the role of cold environmental temperatures. *Arctic Med Res.* 1995; 54 Suppl 2():9–15.

107. Ulmer H., Kelleher C., Diem G. Et al. Estimation of seasonal variations in risk factor profiles and mortality from coronary heart disease. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2004;116(19–20):662–668

108. Gordon D.J., Hyde J., Trost D.C. et al. Cyclic seasonal variation in plasma lipid and lipoprotein levels: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Placebo Group. *Journal of Clinical Epidemiology* 1988;41(7):679–689

109. Kristal-Boneh E., Harari G., Green M.S. Seasonal change in 24-hour blood pressure and heart rate is greater among smokers than nonsmokers. *Hypertension* 1997;30(3):436–441.

110. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А. и соавт. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 1. Дизайн и предварительные результаты. *Профилактическая медицина* 2013; 6: 71–78.

111. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и соавт. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 2. Основные результаты исследования 1423 пациентов. *Профилактическая медицина* 2014; 6: 32–38.

112. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и соавт. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой

артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. Профилактическая медицина 2015; 6: 78–85.

113. Barnett A.G., Sans S., Salomaa V., et al. WHO MP. The effect of temperature on systolic blood pressure. *Blood Pressure Monitoring* 2007;12(3):195–203

114. Dzien A., Dzien-Bischinger C., Lechleitner M. Seasonal fluctuation in body mass index. *Clin Nutr.* 2003 Aug;22(4):425–6.

115. Van Gent C.M., Hessel LW. High-density lipoprotein cholesterol, monthly variation and association with cardiovascular risk factors in 1000 forty-year-old Dutch citizens. *Clinica Chimica Acta* 1978;88(1):155–62.

116. Ghebre M. A., Wannamethee S. G., Rumley A. et al. prospective study of seasonal patterns in hemostatic factors in older men and their relation to excess winter coronary heart disease deaths. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012; 10(3): 352–358.

117. Rudnicka A.R., Rumley A., Gordon D.O. et al. Diurnal, Seasonal, and Blood-Processing Patterns in Levels of Circulating Fibrinogen, Fibrin D-Dimer, C-Reactive Protein, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor in a 45-Year-Old Population. *Circulation.*2007; 115: 996–1003

118. Stout R. W., Crawford V. L. S., McDermott M. J. et al. Seasonal Changes in Haemostatic Factors in Young and Elderly Subjects. *Age Ageing* (1996) 25 (3): 256–258.

119. Stout R.W., Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *The Lancet* 1991;338(8758):9–13.

120. Hodoglugil U., Gunaydin B., Yardim S. et al. Seasonal variation in the effect of a fixed dose of heparin on activated clotting time in patients prepared for open-heart surgery. *Chronobiol Int.* 2001 Sep;18(5):865–873.

121. Mavri A., Guzic-Salobir B., Salobir-Pajnic B. et al. Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001 ;12(5):359–365.

122. Dopico X.C., Evangelou M., Ferreira R.C. et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat. Commun.* 6:7000 doi: 10.1038/ncomms8000 (2015)
123. Figueras J., Missorici M., Lidon R.M. et al. Coincidental Annual Distribution of First and Second Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2002 ; 89 (15) :1416-1420.
124. Lawlor D. A., Davey Smith G., Mitchell R., Ebrahim S. Temperature at birth, coronary heart disease, and insulin resistance: cross sectional analyses of the British women's heart and health study. *Heart* 2004;90:381–388 doi:10.1136/hrt.2002.009548
125. Doblhammer G., Vaupel J.W. Lifespan depends on month of birth. *Proc Natl Acad Sci USA*2001;98:2934–9
126. Van Den Burg P. J. M., Hospers J. E. H. Van Vliet M. Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *Journal of Applied Physiology.* 1997 Vol. 82 no. 2, 613–620
127. Crawford V.L.S., Mccann M. , Stout R.W. Changes in seasonal deaths from myocardial infarction. *Changes in seasonal deaths from myocardial infarction*
128. Seretakis D., Lagiou P., Lipworth L. et al. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease. *JAMA.* 1997; 278(12):1012–1014.
129. Donaldson G.C., Ermakov S.P., Komarov Y.M. et al. Cold related mortalities and protection against cold in Yakutsk, eastern Siberia: observation and interview study. *BMJ* 1998; 317: 978–982
130. Huynen M.M.T.E., Martens P., Schram D., Weijenberg M.P., Kunst A.E. The impact of heat waves and cold spells on mortality rates in the Dutch population. *Environ Health Perspect* 2001, 109:463–470.
131. Yang T.C., Wu P.C., Chen V.Y., Su H.J. 2009. Cold surge: a sudden and spatially varying threat to health? *Sci Total Environ* 407:3421–3424.
132. Kysely J., Pokorna L., Kucl J., Kriz B. Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic. *BMC Public Health* 2009, 9:19

133. Rocklov J., Forsberg B. The effect of temperature on mortality in Stockholm 1998–2003: a study of lag structures and heatwave effects. *Scand J Public Health*. 2008;36:516–523.

134. Wang Y.C., Lin Y.K., Chuang C.Y., et al. 2012. Associating emergency room visits with first and prolonged extreme temperature event in Taiwan: a population-based cohort study. *Sci Total Environ* 416:97–104.

135. Lin Y.K., Ho T.J., Wang Y.C. 2011. Mortality risk associated with temperature and prolonged temperature extremes in elderly populations in Taiwan. *Environ Res* 111:1156–1163.

136. Rytí N.R.I., Guo Y., Jaakkola J.J.K. Global Association of Cold Spells and Adverse Health Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* doi: 10.1289/ehp.1408104

137. Braga A.L.F., Zanobetti A., Schwartz J. The Effect of Weather on Respiratory and Cardiovascular Deaths in 12 U.S. Cities. *Environ Health Perspect*. Sep 2002; 110(9): 859–863.

138. Davidková H., Plavcová E, Kynčl J, Kyselý J. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health*. 2014; 14: 480.

139. Turner L.R., Connell D., Tong S. Exposure to hot and cold temperatures and ambulance attendances in Brisbane, Australia: a time-series study. *BMJ Open* 2012;2:e001074.doi:10.1136/bmjopen-2012-001074

140. Mercer J.B., Osterud B., Tveita T. The effect of short-term cold exposure on risk factors for cardiovascular disease. *Thromb Res* 1999; 95: 93–104.

141. LeBlanc J., Côté J., Jobin M., Labrie A. Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity. *J Appl Physiol* 1979; 47: 1207–1211.

142. Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Свирида О. Н., и др. Влияние волны холода на течение заболевания, гемодинамику и реологические свойства крови кардиологических больных. *Терапевтический архив*, 2015, 9, 11 – 16.



143. Radomski M.W., Boutelier C. Hormone response of normal and intermittent cold-preadapted humans to continuous cold. *J Appl Physiol* 1982; 53:610–616.

144. Muza S.R., Young A.J., Sawka M.N et al. Respiratory and cardiovascular responses to cold stress following repeated cold water immersion. *Undersea Biomed Res.* 1988;15: 165–178.

145. Leblanc J., Dulac S., Cote J., Girard B. Autonomic nervous system and adaptation to cold in man. *J Appl Physiol.* 1975;39:181–186.

146. De Lorenzo F., Kadziola Z., Mukherjee M., et al. Haemodynamic responses and changes of haemostatic risk factors in cold adapted humans. *QJM* 1999; 92: 509–513

147. Chen K., Bi J., Chen J. Influence of heat wave definitions to the added effect of heat waves on daily mortality in Nanjing, China. *Sci Total Environ.* 2015; 15; 506–507:18–25.

148. Bhaskaran K., Armstrong B., Hajat S. et al. Heat and risk of myocardial infarction: hourly level case-crossover analysis of MINAP database. *BMJ* 2012;345:e8050.

149. Basu R., Samet J.M. Relation between Elevated Ambient Temperature and Mortality: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Epid Rev* 2002; 24 (2): 190–202

150. Baccini M., Biggeri A., Accetta G. et al. Heat effects on mortality in 15 European cities. *Epidemiology.* 2008;19(5):711–9.

151. D'Ippoliti D., Michelozzi P., Marino et al C. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environ Health* 2010; 9: 37.

152. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Подольная М.А. и др. Волны жары в южных городах европейской части России как фактор риска преждевременной смертности населения. *Проблемы прогнозирования.* 2015; 2: 56–67.

153. Rocklöv J., Forsberg B., Ebi K., Bellander T. Susceptibility to mortality related to temperature and heat and cold wave duration in the population of Stockholm County, Sweden. *Glob Health Action.* 2014; 7: 10.3402/gha.v7.22737.

154. Rockov J., Ebi K., Forsberg B.. Mortality Related to Temperature and Persistent Extreme Temperatures. A Study of Cause-specific and Age-stratified Mortality. *Occup Environ Med.* 2011;68(7):531–536.

155. Shaposhnikov D., Revich B., Bellander T. et al. Long-Term Impact of Moscow Heat Wave and Wildfires on Mortality. *Epidemiology*: 2015; 26 (2): 21–22.

156. Gasparini A., Armstrong B, Kovats S, et al. The effect of high temperatures on cause-specific mortality in England and Wales. *Occup Environ Med* 2012; 69: 56–61.

157. Zacharias S., Koppe C., Muecke H.-G. Influence of Heat Waves on Ischemic Heart Diseases in Germany. *Climate*. 2014; 2; 133–152.

158. Breitner S., Wolf K., Peters A., Schneider A. Short-term Effects of Air Temperature on Cause-specific Cardiovascular Mortality in Bavaria, Germany. *Heart*, 2014; 100(16):1272–1280.

159. Medina-Ramón M., Schwartz J. Temperature, temperature extremes, and mortality: a study of acclimatisation and effect modification in 50 US cities. *Occup Environ Med.* Dec 2007; 64(12): 827–833.

160. Kysely J., Plavcova E. Declining impacts of hot spells on mortality in the Czech Republic, 1986–2009: adaptation to climate change? *Climatic Change* 2012; 113:437–453.

161. Boeckmann M., Rohn I. Is planned adaptation to heat reducing heat-related mortality and illness? A systematic review. *BMC Public Health.* 2014; 14(1): 1112.

162. Basu R., Pearson D., Malig B. The effect of high ambient temperature on emergency room visits. *Epidemiology.* 2012; 23(6):813–20. doi: 10.1097/EDE.0b013e31826b7f97.

163. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. Оценка в амбулаторной практике непосредственного и отсроченного влияния аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив* 8, 2012

164. Åström D.O., Forsberg B., Rocklöv J. Heat wave impact on morbidity and mortality in the elderly population: a review of recent studies. *Maturitas*. 2011; 69(2):99–105. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.03.008. Epub 2011 Apr 8.

165. Shaposhnikov D., Revich B., Gurfinkel Y., Naumova E. The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia. *International Journal of Biometeorology*, 2013, 1–8

166. Koken P.J.M., Piver W.T., Ye F. et al. Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 10: 1312—1317.

167. Lin S., Luo M., Walker R.J. et al. Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. *Epidemiology*. 2009; 20(5):738–46. doi:10.1097/EDE.0b013e3181ad5522

168. Ye X., Wolff R., Yu W. et al. Ambient Temperature and Morbidity: A Review of Epidemiological Evidence. *Environ Health Perspect*. Jan 2012; 120(1): 19–28.

169. Черешнев В.А., Гамбурцев А. Г., Сигачёв А. В. динамика вызовов скорой помощи Москвы (2006–2011 ГГ.). *Пространство и Время* № 2 (12) / 2013

170. Loughnan M., Tapper N., Loughnan T. The Impact of “Unseasonably” Warm Spring Temperatures on Acute Myocardial Infarction Hospital Admissions in Melbourne, Australia: A City with a Temperate Climate.

171. Kenney W.L., Craghead D.H., Alexander L.M. Heat Waves, Aging, and Human Cardiovascular Health. *Med Sci Sports Exerc*. 2014; 46 (10): 1891–1899.

172. Keatinge W.R., Coleshaw S.R., Easton J.C., et al. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med*. 1986;81:795–800.

173. Shah M.K., Workeneh B., Taffet G.E. Hyponatremia in the geriatric population. *ClinInterv Aging*. 2014; 9: 1987–1992.

174. Crinnion W.J. Sauna as a valuable clinical tool for cardiovascular, autoimmune, toxicant-induced and other chronic health problems. *Altern Med Rev*. 2011 Sep;16(3):215–225.

175. Keast M.L., Adamo K.B. The Finnish sauna bath and its use in patients with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000 Jul–Aug;20(4):225–230.

176. Akasaki Y., Miyata M., Eto H. et al. Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. *Circ J.* 2006 Apr;70(4):463–470.

177. Mussivand T., Alshaer H., Haddad H. et al. Thermal therapy: a viable adjunct in the treatment of heart failure? *Congest Heart Fail.* 2008 Jul–Aug;14(4):180–186.

178. Abrignani M.G., Corrao S., Biondo G.B. et al. Influence of climatic variables on acute myocardial infarction hospital admissions. *Int J Cardiol.* 2009 Oct 2; 137(2):123–129

179. Wijnbergen I., Van't Veer M., Pijls N.H., Tijssen J. Circadian and weekly variation and the influence of environmental variables in acute myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2012 Sep; 20(9):354–359.

180. Wanitschek M., Ulmer H., Süssenbacher A., et al. Warm winter is associated with low incidence of ST elevation myocardial infarctions and less frequent acute coronary angiographies in an alpine country. *Herz.* 2013 Mar; 38(2):163–170.

181. Vasconcelos J., Freire E., Almendra R. et al. The impact of winter cold weather on acute myocardial infarctions in Portugal. *Environ Pollut.* 2013 Dec; 183;14–28.

182. Ruhstroth-Bauer G., Baumer H., Burkel E.M. et al. Myocardial infarction and the weather: a significant positive correlation between the onset of heart infarct and 28 KHz atmospheric – a pilot study. *ClinCardiol.* 1985 Mar; 8(3):149–151.

183. Houck P.D., Lethen J.E., Riggs M.W. et al. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol* 2005 1; 96 (1): 45–51.

184. Зенченко Т.А. Методика анализа временных рядов данных в комплексной оценке метео- и магниточувствительности организма человека. *Экология человека.* 2010; 2: 3–11

185. Panagiotakos D.B. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2004; 94 (2–3): 229–233

186. Bayentin L., Adlouni S., Ouarda T. *Int J Health Geo* 2010; 9 (5): 1–10.  
<http://www.ij-healthgeographics.com/content/9/1/5>

187. Методические рекомендации по неотложной помощи при острой сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном этапе

188. Алгоритмы оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами службы скорой медицинской помощи города Москвы. М.: ССНМП им. А.С. Пучкова, 2011. — 235 с.

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

190. Press W.H., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., Flannery B.P. 1992. *Numerical recipes in C: the art of scientific computing*. Cambridge University Press 994 p.

191. Хаютин В.М., Бекбосынова М.С., Лукошкова Е.В. Тахикардия при глотании и спектральный анализ колебаний частоты сокращений сердца. *Бюлл Эксп Биол Мед* 1999; 127: 620–624.

192. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ. *Вестник Аритмологии* 2002; 26: 10–21.

193. Черешнев В.А., Гамбурцев А.Г., Сигачёв А.В., и др. Внешние воздействия – стрессы – заболеваемость / Отв. ред. В.А. Черешнев М.: Наука, 2016. 168 с.

194. Vykov F., Gordin V. Forecasting Moscow ambulance trips. *Basic research programm working papers*. 2015 – 27p.

195. Ревич Б. А. Волны жары, качество атмосферного воздуха и смертность населения европейской части России летом 2010г.: результаты предварительной оценки. *Экология человека*. 2011 (7): 3–9.

196. Shinkawa A., Ueda K., Hasuo Y et al. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1990;21:1262–1267.

197. Yun A.J., Lee P.Y., Bazar K.A. Temporal variation of autonomic balance and diseases during circadian, seasonal, reproductive, and lifespan cycles. *Med Hypotheses*. 2004;63(1):155–62.

198. Njemanze H., Warren C., Eggett C. Age-related decline in cardiac autonomic function is not attenuated with increased physical activity. *Oncotarget*. 2016 Oct 2; 1–8.

199. Peters A., Dockery D.W., Muller J.E., Mittleman M.A. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*. 2001 Jun 12; 103(23):2810–5.

200. Palmisano P., Accogli M., Zaccariaetal M. Relationship between seasonal weather changes, risk of dehydration, and the incidence of severe bradyarrhythmias urgent temporary transvenous cardiac pacing in an elderly population. *Int J Biometeorol*. 2013 (2):22–27.

201. Empana J.-Ph., Sauval P., Ducimetiere P. et al. Increase in out-of-hospital cardiac arrest attended by the medical mobile intensive care units, but not myocardial infarction, during the 2003 heat wave in Paris, France

202. Wasserman E. B., M. J. Utell. Acute changes in ambient temperature are associated with adverse changes in cardiac rhythm. *Air Quality, Atmosphere & Health*. February 2014

203. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Долгушева Ю. А. Влияние климатических факторов на пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой. Системные гипертензии. 2013(4): 59–65.

204. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В. и др. Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС. *Российский кардиологический журнал*. 2014 .№5(109), с:101 – 108

205. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н., и др. Влияние повышения температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертонией и возможность профилактического использования препарата Панангин Российский медицинский журнал, № 3, 2013; с:159–1

206. Смирнова М. Д., Агеев Ф. Т., Свирида О. Н и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013, 12(4), 56 – 61

207. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Медико-санитарные рекомендации по снижению негативного влияния аномальной жары на состояние здоровья больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Москва, 2013.

208. Mora-Rodriguez R. Influence of Aerobic Fitness on Thermoregulation During Exercise in the heat. Exerc Sport Sci Rev. 2012; 40 (2); 79–87.

209. Tromp S.W. Influence of weather and climate on fibrinogen content in human blood. Int J Biometeorol 1972; 16(1): 93–95

210. Бурячковская Л. И. Гетерогенность тромбоцитов человека и животных. Связь морфологических особенностей с функциональным состоянием. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. Москва 2007г.

211. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.–1999.–234с.

212. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107:4

213. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. Коэффициент анизотропии эритроцитов у молодых мужчин с артериальной гипертонией 1-й степени: взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

214. Danesh J., Whincup P., Walker M., et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001; 103:2323.

215. Степанова Г.К., Дмитриева С.М., Устинова М.В. Вариабельность сердечного ритма в разные сезоны у юношей-якутов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010 (2): 105–108.

216. Поскотинова Л.В., Григорьев П.Е. Зависимость типологических особенностей реакций здоровых лиц от фоновых показателей гелиометеофакторов. *Экология человека*. 2008 (5): 3–8.

217. Liu W., Lian Z., Liu Y.. Heart rate variability at different thermal comfort levels. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Jun; 103(3):361–6.

218. Yamamoto S., Iwamoto M., Inoue M., Harada N. Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. *J Occup Health*. 2007 May; 49(3):199–204.

219. Yao Y., Lian Z., Liu W., Jiang C., Liu Y., Lu H. Heart rate variation and electroencephalograph – the potential physiological factors for thermal comfort study. *Indoor Air*. 2009 Apr; 19(2):93–101.

220. Stein P.K., Barzilay J.I., Chaves P.H., et al. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1169.

221. Ren C., O'Neill M.S., Park S.K., Sparrow D., Vokonas P., Schwartz J. Ambient temperature, air pollution, and heart rate variability in an aging population. *Am J Epidemiol* 2011; 173(9):1013–1021.

222. Schneider A., Schuh A., Maetzel F.K., et al. Weather-induced ischemia and arrhythmia in patients undergoing cardiac rehabilitation: another difference between men and women. *Int J Biometeorol* 2008 ; 52(6):535–547.

223. Crandall C.G., Wilson T.E. Human cardiovascular responses to passive heat stress. *Compr Physiol*. 2015;5(1):17–43.



224. Hijmering M., Stroes E., Olijhoek J. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (4): 683–688.

225. Thayer J. F. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76 2009; 2 (76): 23–26



Вы курите? (да/нет, никогда не курили/бросил) как долго Вы курили/курите?  
Сколько сигарет в день?

В помещении, где Вы живете, курят?

В помещении, где Вы работаете, курят?

Сахарный диабет (есть/нет)

Были ли у близких родственников следующие заболевания?

Инфаркт          Инсульт          Артериальная гипертония

Какие лекарственные препараты Вы сейчас принимаете (названия, кратность приема, доза)?

Ваши

Рост

Вес

Окружность талии                          Окружность бедер

Результат измерения АД и пульса при опросе

Были ли за прошедший год госпитализации? Когда? С каким диагнозом?

Менструальная функция сохранена?

**II.**

*ФИО**Дата заполнения*

Появились ли новые жалобы (какие и когда?):

- с последнего визита

- осенью

- ...

Если да, то в какое время (подчеркнуть вариант из предложенных ниже или указать дату)

-на фоне похолодания в конце августа-начале сентября;

-в начале ноября;

-в период относительно стабильного потепления-8-12 гр Цельсия;

Изменилось ли в целом самочувствие в эту осень?

Улучшилось (немного 1, умеренно 2, значительно 3)

Ухудшилось (немного 1, умеренно 2, значительно 3)

Какие симптомы привели к ухудшению самочувствия:

Участились приступы стенокардии: да/нет

Появились ли затяжные приступы: да/нет

Эпизоды повышения АД: да/нет

Эпизоды головной боли: да/нет

Какие другие жалобы у вас возникли?

Переносили ли вы этой осенью какое-нибудь заболевание? какое?

Принимали какие-нибудь лекарства дополнительно? Какие?

Вызывали скорую медицинскую помощь?

Посещали дополнительно врача?

Были ли госпитализации? С каким диагнозом и когда?

Коронароангиография?

Ангиопластика?

Стентирование?

Инфаркт миокарда?

Рассматриваете ли вы осеннее похолодание как фактор, приведший к изменению самочувствия? (да/нет)

Какие лекарства сейчас принимаете (название, кратность приема, доза), менялось ли лечение в течение осени (как именно)?

---



---



---



---

АД и пульс, измеренные во время опроса

СОБЫТИЯ с момента последнего визита/опроса (госпитализации, обращения по поводу сердечно-сосудистой патологии и др. заболеваний):  
*когда, с каким диагнозом*

---

---

ЖАЛОБЫ (*есть, нет, какие, стало хуже или стабильные проблемы?*):

Дестабилизация АД (повышение до каких цифр? Как часто? В течение какого времени?)

Ухудшение течения ИБС (в том числе относительное, в чем выражается?)

Появились ли другие болезни сердечно-сосудистой системы (какие)?

Появились ли другие заболевания?

Остеохондроз, артрозы

Общее самочувствие

Эмоциональный фон-тревога

Общая оценка влияния погоды на состояние: улучшение, ухудшение  
(подчеркнуть)

**Приложение Б**  
**(справочное)**  
**Температурные рекорды за период 2009-2012гг. в Москве**

Год	Дата	Максимальная температура воздуха, °С	Отклонение от нормы, °С
2009	29 апреля	+25,4	+9,3
	02 декабря	+9,0	+11,5
	03 декабря	+8,5	+12,4
2010	25 июня	+33,1	+6,5
	26 июня	+33,6	+7,0
	16 июля	+33,6	+9,3
	17 июля	+35,0	+10,1
	22 июля	+35,2	+9,8
	23 июля	+36,3	+10,1
	24 июля	+36,7	+10,3
	25 июля	+36,0	+9,7
	26 июля	+37,5	+10,3
	27 июля	+35,7	+9,2
	28 июля	+37,5	+12,6
	29 июля	+38,2	+12,3
	2 августа	+36,9	+10,7
	3 августа	+34,8	+10,4
	4 августа	+37,2	+12,3
	5 августа	+36,6	+11,9
	6 августа	+37,3	+11,3
	8 августа	+36,1	+10,5
	9 августа	+35,6	+10,7
	10 августа	+34,4	+9,7
	15 августа	+31,0	+7,5
	18 августа	+33,2	+9,6
	9 ноября	+12,3	+9,9
	10 ноября	+14,4	+12,8
11 ноября	+14,5	+11,7	
12 ноября	+9,3	+8,1	
15 ноября	+12,4	+9,6	
16 ноября	+10,4	+10,9	
2011	15 августа	+31,8	+7,7
	8 октября	+21	+9,3
	26 декабря	+3,6	+4,2
	27 декабря	+5,8	+9,2
	28 декабря	+5,7	+7,2

<b>2012</b>	<b>28 апреля</b>	<b>+26,3</b>	<b>+8,4</b>
	<b>29 апреля</b>	<b>+28,9</b>	<b>+7,1</b>

**Приложение В**  
**(обязательное)**

**Связь метеорологических показателей с числом госпитализаций с диагнозом нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда по половозрастным группам**

Нестабильная стенокардия							
Пол	Возраст, годы	Значимые факторы	MS	MSош	p-уровень	r	лаг
Мужчины	40-50	Т сут. перепад	10,38	4,12	0,039	-0,09	1
		Т среднесут.	10,2		0,04	-0,08	3
		День недели	48,53		<0,0001		
	51-70	Т макс.	36,06	13,6	0,032	-0,27	3
		Т среднесут.	36,02		0,03	-0,27	3
		Сезон	64,69		0,003		
		День недели	811,68		<0,0001		
	>70	Т межсут. изм.	18,27	7,45	0,023	-0,2	1
		Т среднесут.	18,2		0,02	-0,25	3
День недели		181,15	<0,0001				
Женщины	40-50	Н макс.	7,78	2,25	0,002	-0,06	3
		Т среднесут.	7,7		0,002	-0,09	5
		День недели	29,6		<0,0001		
	51-70	Р межсут. изм.	9,57	3,83	0,021	0,15	8-10 день
		Т среднесут.	9,5		0,02	-0,23	5
		Сезон	17,94		0,003		
		День недели	69,4		<0,0001		
	>70	Р межсут. изм.	35,16	16,4	0,043	-0,07	0
		Т среднесут.	35		0,04	-0,26	3
Сезон		101,98	0,0003				
День недели		181,75	<0,0001				

Т-температура воздуха, Р - атмосферное давление, Н - относительная влажность воздуха



Острый инфаркт миокарда							
Пол	Возраст, годы	Значимые факторы	MS	MSош	p-уровень	r	лаг
Мужчины	40-50	Т среднесут.	169,67		<0,00005	-0,21	3
		День недели	637,12		<0,00005		
	51-70	Т сут. перепад	140,62	39,84	0,002	-0,27	1
		Т среднесут.	2030,1		<0,00005	-0,34	3
	>70	День недели	5867,08	18,83	<0,00005		
		Т среднесут.	717,77		<0,00005	-0,27	4
Женщины	40-50	Т среднесут.	228,88	12	<0,00005	-0,25	3
		День недели	577,47		<0,00005		
		P среднесут	32,25		0,013	0,2	8-10 день
	51-70	Т среднесут.	704,51	16,62	<0,00005	-0,35	3
		День недели	974,65		<0,00005		
	>70	Т среднесут.	2302,78	54,78	<0,00005	-0,28	4
День недели		3916,33	<0,00005				
Т-температура воздуха, P - атмосферное давление, H - относительная влажность воздуха							

**Приложение Г  
(обязательное)**

**Временные ряды среднесуточной температуры воздуха и госпитализаций с диагнозом нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда во время волн жары и холода**

На рисунках Г.1 – Г.4 синим цветом обозначена динамика числа госпитализаций по поводу ОИМ и НС, красным – динамика среднесуточной температуры воздуха

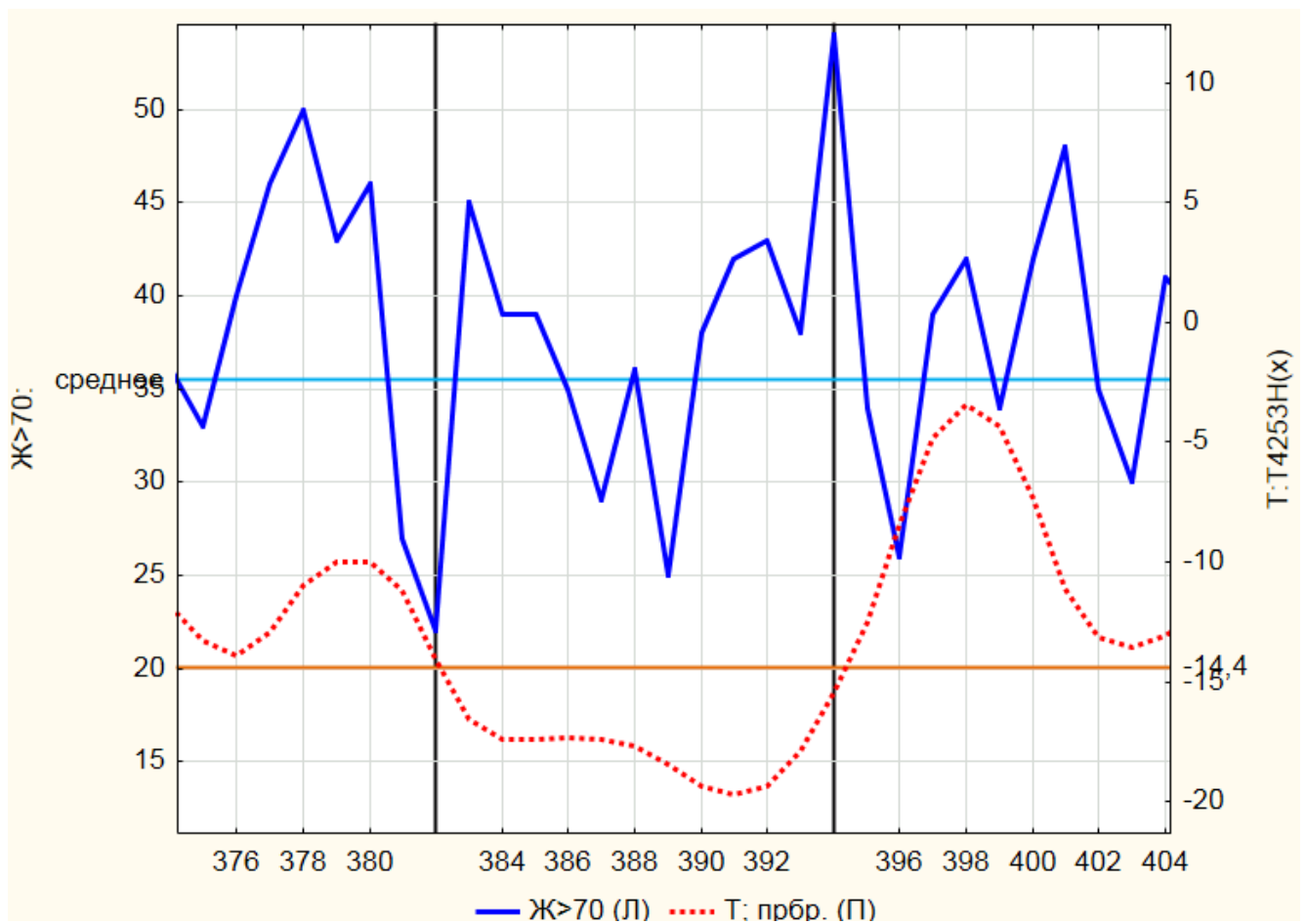


Рисунок Г.1. НС, первая волна холода (20.01.10 – 01.02.10), женщины старше 70 лет. В конце волны наблюдается резкий пик числа госпитализаций.

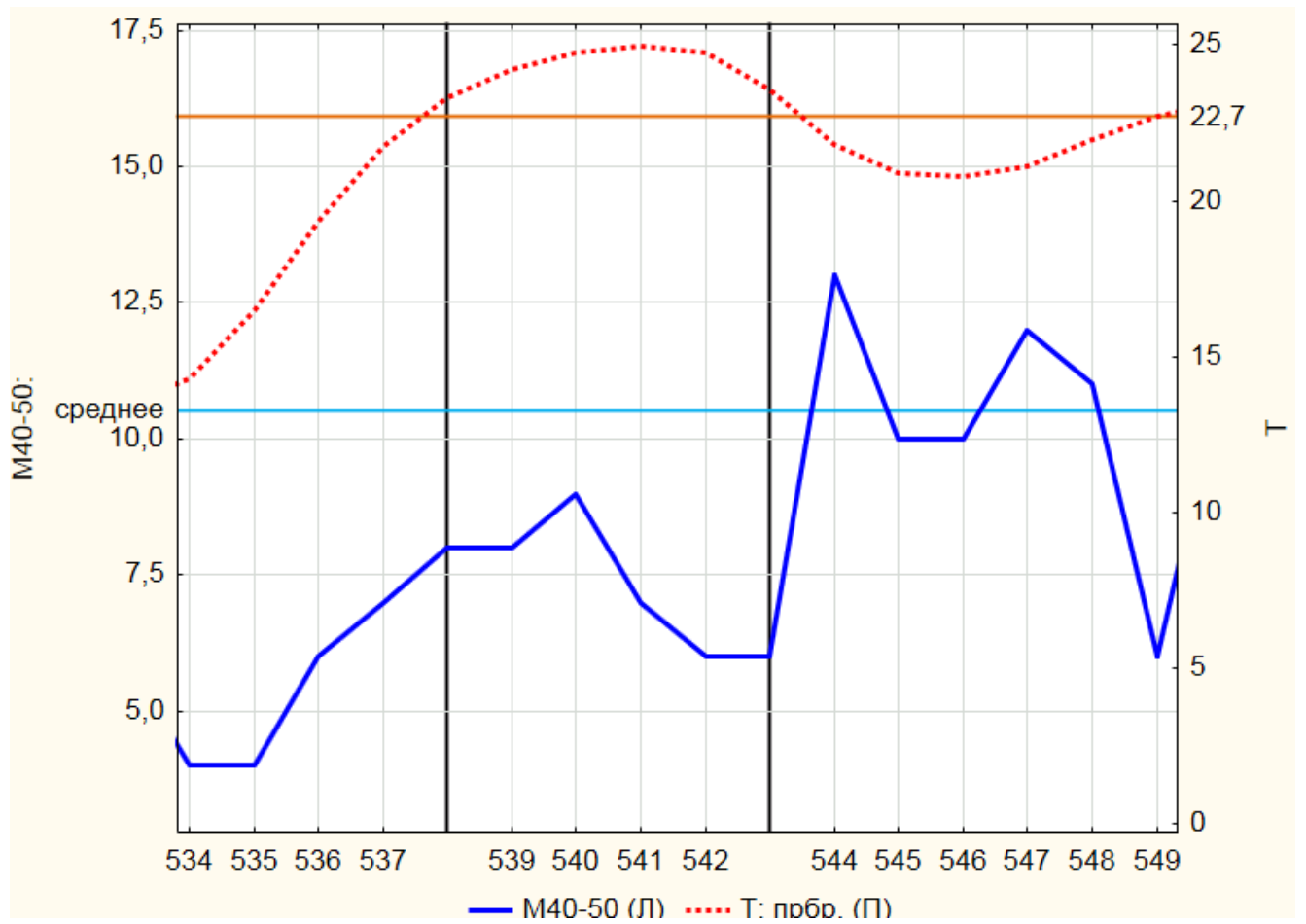


Рисунок Г.2. НС, первая волна жары (22.06.10 – 27.06.10), мужчины 40 – 50 лет. По окончании волны в течение недели наблюдается увеличенное число госпитализаций

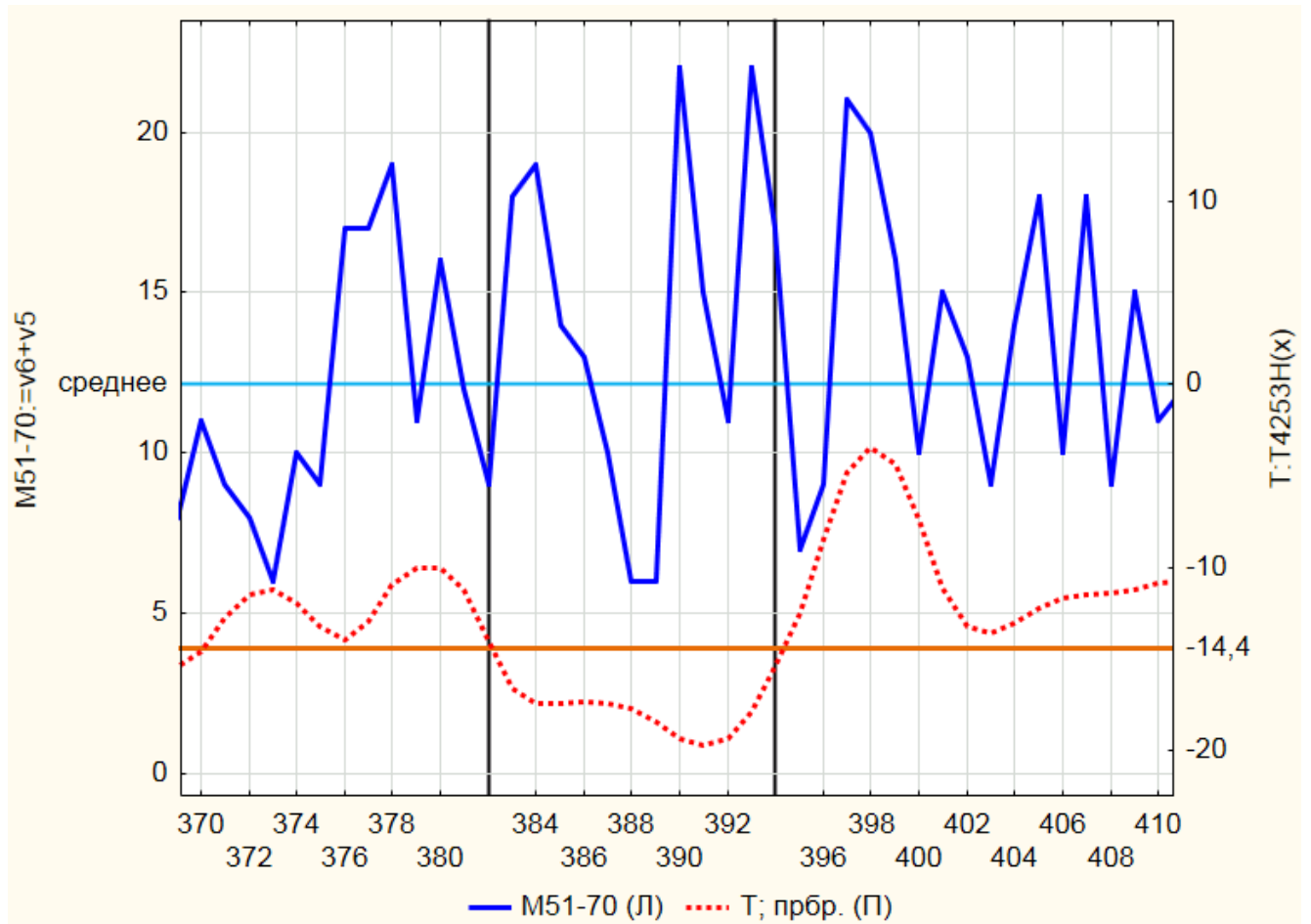


Рисунок Г.3. ОИМ, первая волна холода (20.01.10 – 01.02.10), мужчины 51 – 70 лет. После середины волны наблюдается серия резких пиков числа госпитализаций, превышающих средние значения в два раза

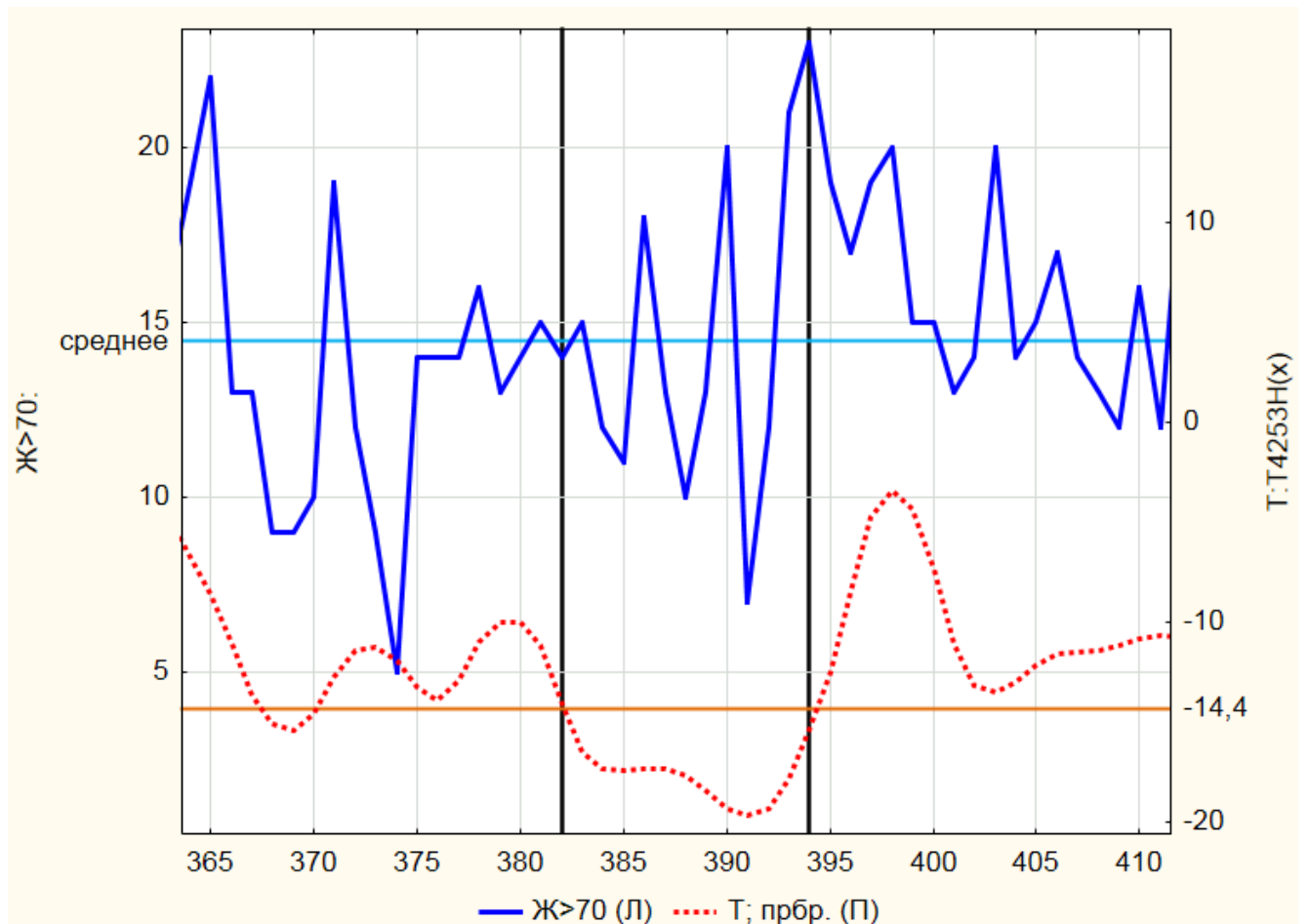


Рисунок Г.Г. ОИМ, первая волна холода (20.01.10 – 01.02.10), женщины старше 70. Наблюдается все более амплитудные пики, после волны в течение 5 дней число госпитализаций увеличивается.

**Приложение Д**  
**(справочное)**  
**Температурные рекорды за период 2012–2015 гг.**

Год	Дата	Максимальная температура воздуха, °С	Отклонение от нормы, °С
2012	28 апреля	+26,3	+8,4
	29 апреля	+28,9	+7,1
2013	14 мая	+29,7	+9,7
	15 мая	+29,8	+7,6
	27 июня	+32,0	+6,8
	29 октября	+15,1	+9
	6 ноября	+16,2	+12,9
	7 ноября	+13,2	+9,9
	25 декабря	+4,0	+7,9
2014	8 марта	+8,3	+7,8
	9 марта	+8,9	+7,1
	10 марта	+13,9	+9,7
	23 марта	+14,6	+7,8
	24 марта	+18,8	+11,5
	25 марта	+19,7	+10,6
	21 мая	+29,2	+8,5
	4 июня	+29,5	+6,6
	5 июня	+31,6	+7,5
20 декабря	+4,9	+9	
2015	1 февраля	+3,1	+8,6
	24 февраля	+5,6	+8,4
	9 марта	+9,1	+8,7
	11 марта	+13,0	+9,4
	15 марта	+9,8	+4,9
	16 марта	+10,3	+5,1
	17 марта	+11,6	+4,7
	18 марта	+13,4	+4,6
	19 марта	+13,6	+4,8
	12 апреля	+20,0	+4,7
	18 сентября	+25,8	+9,1
	24 сентября	+26,3	+7,4
	25 сентября	+27,9	+8,5
	26 сентября	+26,3	+8,3
	27 сентября	+25,1	+9,2
	21 декабря	+9,1	+13,8
	22 декабря	+7,9	+11,9
	23 декабря	+5,9	10,6
24 декабря	+9,2	11,4	
25 декабря	+4,1	7,8	