

*На правах рукописи*

**Козловская Ирина Леонидовна**

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2016

Работа выполнена в отделе ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (г. Москва)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Карпов Юрий Александрович

**Научный консультант:**

доктор физико-математических наук

Рубинштейн Константин Григорьевич

**Официальные оппоненты:**

Заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы»,  
д.м.н., профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович

Заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Подзолков Валерий Иванович

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г. в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
АД – артериальное давление	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ВНС – вегетативная нервная система	ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика
ВРС – вариабельность ритма сердца	ФВ – фракция выброса
вчСрб – высокочувствительный С-реактивный белок	ФК – функциональный класс
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФП – фибрилляция предсердий
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование
ИМ – инфаркт миокарда	электрокардиограммы
КАГ - коронароангиография	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КАЭ – коэффициент анизотропии эритроцитов	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
КШ – операция коронарного шунтирования (аортокоронарного и маммарокоронарного)	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ЭВМ – электронная вычислительная машина
НК – недостаточность кровообращения	НУНА – Нью-Йоркская классификация ХСН
НС – нестабильная стенокардия	HF – мощность спектра в высокочастотном диапазоне
ОИМ – острый инфаркт миокарда	LF – мощность спектра в низкочастотном диапазоне
ОКС – острый коронарный синдром	pNN50 – количество пар последовательных RR интервалов, отличающихся более чем на 50 мс или количество пар последовательных интервалов, в которых первый или второй интервал длиннее
ОЦК – объем циркулирующей крови	RMSSD – квадратный корень суммы квадратов разниц между последовательными RR интервалами
ПНС – парасимпатическая нервная система	SDNN – среднее квадратичное отклонение всех RR интервалов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ЭКГ
РКО – Российское кардиологическое общество	
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	
СМП – скорая медицинская помощь	
СНС – симпатическая нервная система	
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Интерес к изучению влияния погоды на течение ССЗ значительно возрос после европейской волны жары в августе 2010г., когда смертность от болезней системы кровообращения в Москве возросла более, чем на 50%, преимущественно за счет ИБС [Ревич Б.А., 2011]. С учетом адаптации населения к климату своего региона, влияние погоды и сезона на течение ССЗ целесообразно изучать применительно к определенной местности.

Ранее в различных регионах было отмечено сезонное увеличение смертности от ИБС и количества случаев ОКС зимой и ее снижение летом [Enquessellie F, et al., 1993; Kloner R A, et al., 1999]. По результатам ряда крупных исследований, наиболее значимым метеорологическим фактором для коронарной патологии является температура воздуха [Danet S., et al., 1999; Dilaveris P., et al., 2006].

Уровень среднесуточной температуры воздуха, соответствующий минимальной сердечно-сосудистой и коронарной смертности в г. Москве, составляет 20°C [Ревич Б.А., 2011]. Увеличение и снижение температуры воздуха относительно оптимального диапазона сопровождается увеличением смертности от ССЗ и ИБС. Волны холода и жары в г. Москве приводят к большему приросту смертности, по сравнению с отдельными холодными и жаркими днями. Понятия «холодный» и «жаркий» традиционно определяются через нижние и верхние перцентили многолетнего распределения среднесуточных, максимальных или минимальных значений температуры воздуха в данном регионе. Вместе с тем, имеющиеся данные о связи жары с заболеваемостью ОКС противоречивы: в различных исследованиях на фоне высокой температуры воздуха показаны как ее прирост, так и уменьшение (Ye X, 2012). В частности, достоверных данных об увеличении заболеваемости ОКС во время волн жары в Москве не было отмечено (Черешнев В.А. и др., 2012).

**Цель исследования.** Изучить влияние изменения погодных факторов на частоту развития 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 ОИМ и НС, проживающих в г. Москве, со временем года и изменением основных показателей состояния атмосферы.

2. Изучить частоту развития ССО 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 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; были 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 ВРС сердца у больных ИБС с среднесуточной температурой воздуха обнаружено статистически значимое снижение  $pNN50$ ,  $RMSSD$ ,  $HF$ , отражающих активность ПНС, 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 работы.** Предложен метод комплексного дистанционного контроля состояния пациентов с ИБС в различных погодных условиях. Для изучения связи динамики показателей ВРС со временем года и показателями состояния атмосферы предложен метод, основанный на самостоятельной регистрации и дистанционной передаче ЭКГ пациентами.

**Внедрение.** Результаты были внедрены в научную и клиническую работу отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, а также применяются в исследовании по созданию системы прогноза неблагоприятных погодных условий для людей, страдающих ССЗ в г. Москва ФГБУ «Гидрометцентр России».

**Апробация диссертации** состоялась 17 марта 2016 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 1 тезисы. Материалы диссертации были представлены на Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Москва, 2013г.) и на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной кардиологии» (Москва, 2014г.).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты, обсуждение), выводов, списка литературы, включающего 225 источников (37 отечественных и 183 зарубежных), 5 приложений. Диссертация изложена на 148 страницах компьютерной верстки, содержит 20 таблиц и 23 рисунка.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, в рамках темы НИР № 45 «Влияние климатических изменений на повышение уровня сердечно-сосудистых осложнений в группах больных стабильной ИБС, включая больных перенесших инфаркт миокарда», № государственной регистрации 45 01201269082.

**Дизайн исследования.** Работа состояла из двух частей:

\* ретроспективного статистического анализа числа госпитализаций больных >40 лет с диагнозом острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильная стенокардия (НС) в стационары г. Москвы в 2009-2012гг в зависимости от изменения погодных факторов;

\* проспективного наблюдения за 100 пациентами со стабильной ИБС.

### ***РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ***

Для проведения ретроспективного анализа данных о госпитализациях по поводу ОИМ и НС в г. Москве в 2009-2012гг. и их сопоставления с метеоусловиями были получены базы данных Центральной станции скорой и неотложной помощи им. А. С. Пучкова и ФГБУ «Гидрометцентр России». Данные СМП имели посуточный опрос (число госпитализаций с догоспитальным диагнозом ОИМ и НС определялось за сутки) и были исходно объединены по группам по полу и возрасту: 40 – 50 лет, 50-70 лет, > 70 лет. В соответствии с «Методическими рекомендациями по неотложной помощи при острой сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном этапе», действовавшими в Москве в изучаемый период, для постановки диагноза «ОИМ» на догоспитальном этапе, помимо типичного болевого синдрома, было необходимо наличие ЭКГ-признаков ишемии (динамика сегмента ST либо появление остроконечных отрицательных зубцов T не менее, чем в двух смежных отведениях. Диагноз «НС» устанавливался на основании клинической картины, анамнеза и оценки жалоб пациента, которые к моменту

осмотра могли купироваться; тем не менее, высокий риск развития ИМ является показанием для госпитализации таких больных с последующим уточнением диагноза в условиях стационара. Таким образом, помимо пациентов с истинной коронарной патологией, к данной категории могли быть отнесены и больные с болями в грудной клетке некардиальной этиологии.

База данных ФГБУ «Гидрометцентр России» содержала результаты измерений температуры ( $^{\circ}\text{C}$ ), относительной влажности воздуха (%), атмосферного давления (гПа), точки росы ( $^{\circ}\text{C}$ ), скорости ветра (м/с), производившихся на метеорологической станции ВДНХ каждые 3 ч (восьмикратно в течение сут.) за период с 01.01.2009 по 31.12.2012 гг. Для анализа были выбраны среднесуточные, максимальные и минимальные величины показателей состояния атмосферы в течение суток, а также суточный и межсуточный перепад. 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 сут. Были изучены волны жары и холода согласно определению Б.А. Ревича (2006): волны холода - периоды продолжительностью не менее 9 сут. с среднесуточной температурой  $< -14,4^{\circ}\text{C}$ , из которых не менее 6 последовательных сут. - со среднесуточной температурой  $< -19,3^{\circ}\text{C}$ ; волны жары - периоды продолжительностью не менее 5 последовательных сут. со среднесуточной температурой воздуха  $> 22,7^{\circ}\text{C}$ , из которых не менее 3 последовательных сут. – со среднесуточной температура воздуха  $> 25^{\circ}\text{C}$ .

**Статистические методы, применявшиеся в ретроспективной части работы.** Статистическая обработка данных произведена с помощью пакета программ STATISTICA 13. Учитывая существование взаимосвязи между метеорологическими факторами, перед построением дисперсионных и регрессионных моделей предварительно были отобраны факторы и регрессоры. С целью решения проблемы *мультиколлинеарности (взаимосвязи между метеофакторами)* из матрицы парных корреляций в анализ были взяты факторы с коэффициентом корреляции  $< 0,3$ . 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*. Кроме того, применялся *интервальный метод*, оценивающий степень выраженности расхождения доверительных интервалов сравниваемых величин. Для удобства расчетов произведена *категоризация* всех рассматриваемых показателей состояния атмосферы с выделением нескольких диапазонов значений:  $(-\infty; A-2,5\sigma)$ ,  $(A-2,5\sigma; A-1,5\sigma)$ ,  $(A-1,5\sigma; A-0,5\sigma)$ ,  $(A-0,5\sigma; A+0,5\sigma)$ ,  $(A+0,5\sigma; A+1,5\sigma)$ ,  $(A+1,5\sigma; A+2,5\sigma)$ ,  $(A+2,5\sigma; +\infty)$ , где  $A$  - среднее значение ( $A$ ),  $\sigma$  - стандартное отклонение переменной.

*Для оценки эффекта волн жары и холода на динамику госпитализаций по поводу ОКС предложен метод*, основанный на сравнении среднего числа госпитализаций перед волной и после нее при одинаковом размере выборок, от 15 до 20 наблюдений, с учетом чувствительности теста и вклада сезонного компонента, с лагом от 1 до 7 сут.

#### ***ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА 100 ПАЦИЕНТАМИ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС***

**Критерии включения.** В исследование были последовательно включены *мужчины >40 лет и женщины >50 лет с ИБС*, наблюдающиеся амбулаторно в РКНПК в течение нескольких месяцев, получающие оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями РКО. Критериями включения явились: верифицированная ишемия миокарда и/или ИМ в анамнезе и/или ТБКА или КШ в анамнезе и/или наличие по данным КАГ стенозирующего атеросклероза коронарных артерий: стеноза ствола левой коронарной артерии >50 % или любой другой коронарной артерии > 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 НК 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 тяжелой сопутствующей патологией, способной оказывать самостоятельное влияние на прогноз. Включение пациентов в исследование проводилось в сентябре-октябре 2012г.

**Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование,** представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

<b>Возраст, лет</b>	<b>63,4 ± 9,5</b>
<b>Мужчины/Женщины</b>	<b>75/25 %</b>
<b>Курение в анамнезе</b>	<b>19%</b>
<b>Стенокардия</b>	<b>26%</b>
<b>Артериальная гипертония</b>	<b>81%</b>
<b>Целевой уровень АД</b>	<b>60%</b>
<b>ИМ в анамнезе</b>	<b>58%</b>
<b>ЧКВ и КШ в анамнезе</b>	<b>75%</b>
<b>Атеросклеротическое поражение в других сосудистых бассейнах</b>	<b>30%</b>
<b>Сахарный диабет</b>	<b>28%</b>
<b>Другие нарушения углеводного обмена</b>	<b>24%</b>
<b>Глюкоза крови</b>	<b>6,5±1,0</b>
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	<b>2,7 ± 0,3</b>
<b>ФВ&lt;55%</b>	<b>4%</b>

В исследование были включены 100 пациентов. 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, более отягощенной группы, на фоне подобранного медикаментозного лечения сохранялась стенокардия. Аспирин и статины были назначены 100% больных,

бета-блокаторы – 92%, нитраты – 26%, антагонисты кальция – 41%, ИАПФ/сартаны – 80%, диуретики – 19%.

**Дизайн проспективного наблюдения.** Наблюдение продолжалось в течение 3 лет, с осени 2012 до осени 2015г (рисунок 1).



Рис. 1 Дизайн проспективного исследования.

- Всем пациентам в теплое (с конца мая до начала сентября) и холодное время года (с конца ноября до начала марта) планово проводилось амбулаторное обследование в РКНПК, включавшее общеклинический осмотр со сбором анамнеза и заполнением специально разработанного опросника самочувствия, регистрацию стандартной ЭКГ-12, суточное мониторирование ХМ-ЭКГ, клинический и биохимический анализ крови, а также определение уровня маркеров воспаления и гемостаза: Д-димер, фактор Виллебранда, фибриноген, вчСрб.

Все пациенты приходили на визиты в РКНПК регулярно планово, 2 раза в году (в холодное и теплое время года) в течение 3 лет; за период наблюдения

каждый больной был обследован 3 раза в холодное (ноябрь-март) и 3 раза в теплое (май - сентябрь) время года.

- На дополнительный визит в клинику по плану, описанному в пункте (1), были приглашены 23 пациента во время волны жары летом 2014г.
- Все пациенты производили ежедневный самоконтроль АД и ЧСС утром и вечером с помощью автоматического измерителя АД OMRON M3 Expert дневники АД и ЧСС и фиксировали результаты в дневниках.
- Осенью, весной и во время волн жары проводился телефонный опрос пациентов о самочувствии с заполнением специально разработанного опросника. В случае необходимости пациенты имели возможность связаться с лечащим врачом по телефону в любое время, при наличии показаний лечение корректировалось, пациенты госпитализировались в стационар РКНПК.

В качестве порога жары летом была принята среднесуточная температура воздуха +22,7°C, весной в качестве жарких рассматривались дни с превышением климатической нормы на 5°C.

- 48 больным были выданы приборы для самостоятельной регистрации и дистанционной передачи одноканальной ЭКГ AATOS (Mega Electronics Ltd, Финляндия).

Система телемониторирования состоит из компактного регистратора AATOS (частота квантования 1000Hz), смартфона и сервера. ЭКГ с регистратора поступает на смартфон по каналу связи Bluetooth, а затем посредством 3G – на сервер.

Пациенты регистрировали ЭКГ самостоятельно, в домашних условиях, в состоянии покоя, лежа, на фоне произвольного дыхания в течение 30 мин планово, дважды в неделю утром и вечером (в фиксированное время), а также по просьбе врача при возникновении экстремальных погодных условий и в случае ухудшения самочувствия. Курение и прием пищи за 2 ч до регистрации ЭКГ исключались.

Полученные фрагменты ЭКГ были в дальнейшем проанализированы на предмет ВРС: рассмотрена динамика временных и спектральных показателей на участках ЭКГ продолжительностью не менее 3 мин в сопоставлении с среднесуточной температурой воздуха по данным ФГБУ «Гидрометцентр России»).

За период наблюдения было получено 5642 записей, из них технически успешными признаны 4250. В анализ были приняты фрагменты ЭКГ, содержащие незначительное количество эктопических сокращений ( $\leq 10\%$  от общего числа зарегистрированных кардиоциклов, в том числе пробежки тахикардии/ускоренного ритма, состоящие из  $\leq 5$  комплексов). Участки ЭКГ, содержащие эктопические импульсы, подвергались редактированию: положение комплексов QRS определялось методом интерполяции.

С целью исключения ЭКГ-феноменов, связанных с глотанием, дыханием, разговором, изменениями положения тела во время дистанционного мониторинга каждому пациенту проводилось исследование в условиях лаборатории экспериментальной патологии сердца НИИ Экспериментальной Кардиологии РКНПК по специально разработанному протоколу, включавшему пробу с произвольным дыханием, глотанием, питьем, регистрацию ЭКГ на фоне разговора и ортостатической пробы. Группа контроля состояла из 30 здоровых добровольцев в возрасте 25-60 лет.

Регистрация ЭКГ в лаборатории производилась в одном отведении, аналогичном V5, с частотой преобразования 1000Hz. В ходе эксперимента исследователь контролировал качество сигналов и изменения тренда ЧСС на экране ЭВМ.

Были проанализированы семь основных параметров ВРС: 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.

Для сопоставления данных дистанционного мониторинга со значениями среднесуточной температуры ( $T_{ср.}$ ) воздуха по каждому дню все отобранные фрагменты ЭКГ были распределены в 4 группы. В первую группу были включены записи, зарегистрированные в умеренно холодные дни ( $T_{ср.} = - (2-10) \text{ }^{\circ}\text{C}$ ), во вторую – в прохладные дни ( $T_{ср.} = +(2-10) \text{ }^{\circ}\text{C}$ ), в третью и четвертую – в теплые ( $T_{ср.} = +(10-17) \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и в жаркие ( $T_{ср.} > 21 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) дни, соответственно.

**Статистические методы, применявшиеся в проспективной части работы.** 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ*

**Метеорологическая обстановка в изучаемый период. Изучение погодных факторов.** За изучаемый период с 2009 по 2012гг. среднесуточные значения температуры воздуха варьировали в диапазоне от  $-22,9^{\circ}\text{C}$  до  $+30,8^{\circ}\text{C}$ , 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 -  $+38,2^{\circ}\text{C}$ .

В зимнее время в 2009-2012 гг. зарегистрировано 2 волны холода: с 20 января по 1 февраля 2010 г.; с 15 по 24 декабря 2012 г., - и 3 волны жары: с 22 по 27 июня 2010 г.; с 5 июля по 18 августа 2010 г.; с 19 по 30 июля 2011 г.

При изучении связи между погодными факторами выявлено, что первичными и определяющими всю погодную обстановку являются температура воздуха и атмосферное давление. Эти факторы также оказались в наибольшей степени связанными с коронарными событиями.

**Характеристика пациентов, госпитализированных с диагнозом ОИМ и НС в Москве в 2009-2012гг.** В работу включены данные о 225 228 случаях ОКС, в том числе 63 412 (28%) случаях госпитализаций с диагнозом ОИМ и 161 816 (72%) с диагнозом НС в стационары г. Москвы в 2009-2012 гг. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Число госпитализаций в стационары г. Москвы с диагнозом ОИМ и НС с стационары Москвы в 2009-2012гг.

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

**Динамика госпитализаций с диагнозом ОКС в Москве в 2009-2012 гг.** 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 (рисунок 2). Аналогичное сезонное распределение ОИМ описано в различных регионах земного шара и в том числе в Национальном регистре ОИМ США (Spencer F.A. et al., 1998). Указанная сезонная цикличность не нарушалась и аномально жарким летом 2010г., в т. ч. по сравнению с другими летними сезонами. На фоне сезонно обусловленного увеличения числа случаев ОКС в конце года (декабрь - январь) обращает внимание короткий период значительного уменьшения числа госпитализаций в период новогодних каникул.



Рис. 2 Динамика госпитализаций больных с ОКС в г. Москвы в 2009-2012гг.  
Сезонная и недельная цикличность



В группе лиц <50 лет сезонная цикличность динамики ОИМ и НС минимальна: 11-14% от среднегодового числа обращений по поводу ОИМ и 18-26% по поводу НС. Наибольший разброс между максимальным и минимальным количеством вызовов СМП по поводу ОИМ и НС отмечается у мужчин >60 лет (26-27%) и у женщин 50 - 70 лет (34-35%). С увеличением возраста эта тенденция ослабевает. Возможно, это наблюдение отражает связь сезонной цикличности заболеваемости ОКС с сезонными изменениями баланса ВНС: с увеличением возраста механизмы вегетативной регуляции ослабевают и сезонная составляющая в динамике ССО уменьшается.

**Связь числа госпитализаций с диагнозом ОИМ и НС с метеорологическими факторами.** С целью исключения вклада фактора сезона для каждого времени года отдельно были выделены наиболее значимые метеофакторы, таблице 3. При этом в большинстве случаев наиболее значимым фактором оказалась температура воздуха ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Время года и метеорологические показатели, наиболее сильно связанные с числом пациентов, госпитализированных с диагнозом ОИМ и НС.

Сезон	ОИМ у мужчин	ОИМ у женщин
Зима	не выявлен	не выявлен
Весна	t среднесут. ( $p=0,08$ )	t среднесут. ( $p=0,019$ )
Лето	t среднесут. ( $p=0,0016$ ) t межсут. ( $p=0,007$ )	t среднесут. ( $p < 0,00005$ )
Осень	t среднесут. ( $p=0,01$ ) P среднесут ( $p=0,043$ )	не выявлен
Сезон	НС у мужчин	НС у женщин
Зима	t среднесут. ( $p=0,009$ )	t среднесут. ( $p=0,017$ )
Весна	t среднесут. ( $p < 0,00005$ )	t среднесут. ( $p < 0,00005$ ) P среднесут. ( $p=0,004$ )
Лето	t среднесут. ( $p=0,0001$ ) P среднесут. ( $p=0,046$ )	t среднесут. ( $p=0,00005$ ) t межсут. изм. ( $p=0,020$ )
Осень	t среднесут. ( $p=0,002$ )	не выявлен

Графическое изображение связи среднесуточной температуры воздуха с клиническими событиями принято называть температурной кривой. Температурные кривые ОИМ и НС представлены на рисунке 3.

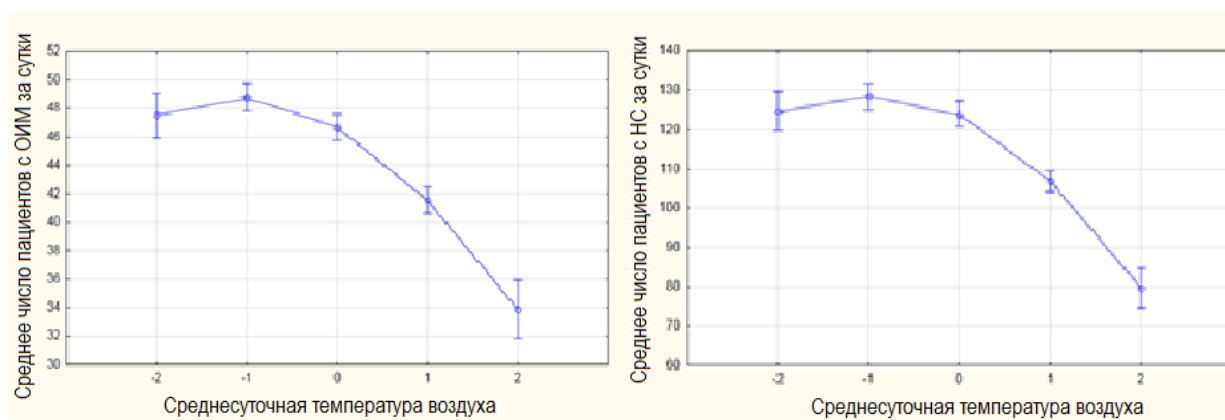


Рис. 3 Госпитализации больных с ОИМ и НС и температура воздуха.

### Температурные кривые.

Характер связи нелинейный. В диапазоне положительных температур выявлена отрицательная связь среднесуточной температуры воздуха и коронарных событий ( $P < 0,00005$ ). В диапазоне отрицательных температур число коронарных осложнений достоверно выше и не зависит от температуры воздуха, по-видимому, за счет узкого диапазона отрицательных температур, зарегистрированных в изучаемый 4-летний период. Наибольшая корреляция температурного фактора с развитием ОИМ отмечается в группах мужчин 51-70 лет ( $r=0,27$ ) и женщин  $>70$  лет ( $r=0,26$ ), с развитием НС – в группах мужчин и женщин 51-70 лет ( $r=0,33$ ,  $r=0,28$ , соответственно). Его действие максимально реализуется на 3-5 сут.

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 одних сут. на 4 - 6 °C ( $p < 0,01$ ). В группе мужчин  $>70$  лет эта связь наиболее сильная ( $r = -0,2$ ,  $p = 0,023$ , лаг = 1 сут).

Осенью отмечается тенденция к увеличению количества госпитализаций по поводу ОИМ у мужчин при низких значениях среднесуточного атмосферного давления,  $<973\text{гПа}$  ( $p=0,043$ , лаг = 0). У женщин  $>50$  лет отмечено увеличение числа ОИМ при значительных межсуточных перепадах атмосферного давления: снижение  $>15\text{гПа}$  и повышение  $>9\text{гПа}$  ( $p<0,05$ ).

В ходе исследования была предпринята попытка изучения связи волн жары и холода с числом госпитализаций по поводу ОКС. Результаты, полученные при сравнении средних выборочных значений до и после волны, либо перед наступлением волны и через несколько сут. от ее начала, с учетом лага, говорят в пользу существования подобной связи. Однако учитывая небольшую продолжительность изучаемого периода, 4 года, исключить вклад сезона и однозначно оценить влияние волн жары и холода на количество вызовов СМП, квалифицированных на догоспитальном этапе как ОКС, не представляется возможным.

#### ***ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА 100 ПАЦИЕНТАМИ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС***

**Погодные условия в 2012-2015гг.** Абсолютные значения температуры воздуха в г. Москве в 2012-2015гг. варьировали в диапазоне  $-28,5^{\circ}\text{C}$  –  $+32,7^{\circ}\text{C}$ , среднесуточная температура воздуха составляла  $-21,4^{\circ}\text{C}$  –  $+26,4^{\circ}\text{C}$ .

Изучаемый период охватил 3 теплых и 3 холодных сезона. Кроме последней декады декабря 2012г., холодные периоды 2012-2015гг. характеризовались превышением климатической нормы и были сходными по температурному режиму. Среди теплых периодов наиболее жаркими были май 2013г. и лето 2014г. (средняя температура –  $+17,0^{\circ}\text{C}$  и  $+18,8^{\circ}\text{C}$ , соответственно), самыми прохладными – май и лето 2015г. ( $+14,2^{\circ}\text{C}$  и  $+17,9^{\circ}\text{C}$ , соответственно). В соответствии с принятым определением волн жары, в изучаемый период имело место 4 волны жары продолжительностью не менее 5 дней: 7 – 20 мая 2013г., 18 – 27 мая 2014г., 26 – 30 июня 2013, 26 июля – 6 августа 2014г.

**Клинические наблюдения.** К моменту окончания исследования из 100 больных продолжали наблюдаться 96 (у 4 пациентов в ходе наблюдения были выявлены онкологические заболевания; данные, полученные от них не включались в анализ). 48 оставались стабильными, у остальных 48 отмечалось ухудшение: периоды стойкого превышения целевого уровня АД имели место у 48 пациентов; у 6 больных возникли симптомы НК; также у 6 человек развились пароксизмы ФП; 10 пациентов перенесли эпизод ОКС; у 16 появились или участились приступы стенокардии<sup>1</sup>. В период исследования 40 пациентам по поводу стенокардии и ОКС была проведена КАГ, из них 25 выполнено ЧКВ, 15 больным эндоваскулярное лечение не проводилось в связи с высоким риском осложнений или малым диаметром пораженной артерии.

С учетом сезонного распределения основных сердечно-сосудистых событий и жалоб больных, имевших место в период наблюдения (таблицы 5, 6), в состоянии пациентов отчетливо выделяются три времени года: лето в периоды вне волн жары – «лето вне жары», волны жары – «жара» (весенняя и летняя), холодное время года (осень, зима, «весна вне жары»).

Летом вне жары ССО в изучаемой группе больных не было, число жалоб было минимальным.

Таблица 5

Сезонное распределение основных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (n).

Время года	ОКС		Декомпенсация НК	Пароксизм ФП		Гипертонический криз*
	ОИМ	НС		Первый	Повторный	
Лето (вне жары)	0	0	0	0	0	0
Осень	0	2	0	1	2	8
Весна (вне жары)	0	1	0	1	1	7
Зима	0	2	0	0	2	2
Жара весенняя	1	4	0	1	1	8
Жара летняя	0	0	2	3	2	5

\* p<0,05

<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 6

Сезонное распределение жалоб пациентов за период наблюдения (n).

Время года	Пароксизм ФП	Ощущение перебоев в работе сердца (экстрасистолия)	Одышка, отеки (НК)*	Стенокардия*	Повышение АД*	Жалобы некардиального характера*
Лето (вне жары)	0	0	0	0	1	10
Осень	3	4	1	10	18	16
Весна (вне жары)	2	4	0	1	12	10
Зима	2	1	0	26	16	4
Жара весенняя	2	1	1	5	6	11
Жара летняя	5	1	4	6	4	10
* p<0,05						

Большинство жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, преимущественно учащение приступов стенокардии и повышение АД, пришлось на холодное время года. 54,2% жалоб на учащение ангинозных приступов зафиксировано зимой, 20,8% – осенью. 5 из 10 случаев ОКС также распределились между осенью (n=2), зимой (n=2) и весной вне волн жары (n=1).

Во время волн жары имели место оба случая декомпенсации НК, потребовавшие госпитализации, и большая часть жалоб, связанных с НК, а также 4 из 6 впервые развившихся пароксизмов ФП. На жару пришлась половина от общего числа случаев ОКС, 5 из 10, включая 1 верифицированный ИМ, и 22,9% жалоб на учащение приступов стенокардии, причем пациенты отмечали первый день повышения температуры воздуха.

У некоторых больных отмечалось повышение АД в жару, в т. ч. кризовое, однако, оно было спровоцировано физической работой на загородных участках либо снижением качества и нарушением ритма сна в некондиционируемых помещениях. В целом по группе в теплое время года и в жару отмечалась тенденция к снижению АД, имел место 1 эпизод гипотонии. **Динамика лабораторно-инструментальных показателей** также была проанализирована с учетом изменений самочувствия пациентов в холодное время года, летом вне жары и в жару.

При ХМ-ЭКГ достоверной сезонной динамики числа эпизодов преходящей ишемии миокарда и их продолжительности не отмечено, однако выраженность ишемической депрессии сегмента ST в холодное время года статистически значимо больше, чем в теплое:  $3,0 \pm 1$  мм против  $1,0 \pm 0,5$  мм ( $p=0,01$ ).

В холодное время года, по сравнению с теплым, отмечались признаки гемоконцентрации: достоверное увеличение уровня гематокрита на  $0,2\%$  ( $p<0,005$ ), тромбоцита на  $0,01\%$  ( $p=0,01$ ) и гемоглобина на  $0,8$  г/л ( $p=0,006$ ). Среди пациентов со стенокардией напряжения в холодное время, по сравнению с теплым, отмечалась выраженная тенденция к повышению уровня вчСрб на  $0,2$  мг/дл ( $p=0,06$ ) и статистически значимое увеличение КАЭ на  $0,3$  ( $p=0,03$ ). Возможно, повышение уровня предикторов ССО у пациентов со стабильной ИБС в холодное время года отражает большую их предрасположенность к ССО в этот период.

При сравнении уровня фибриногена и фактора Виллебранда в крови пациентов в жару и в умеренные периоды лета 2014г. достоверных различий не выявлено, однако при сопоставлении результатов, полученных за весь в целом жаркий летний сезон 2014г. и относительно прохладным летом 2013 и 2015гг., концентрация обоих факторов жарким летом 2014г. была значимо выше, в среднем на  $9\%$  ( $p<0,0005$ ) и  $15\%$  ( $p=0,009$ ), соответственно. Данное наблюдение, по-видимому, связано с усилением биосинтеза фибриногена в жару, т.к. признаков гемоконцентрации, достоверных изменений гематокрита в жару у пациентов в этот период, по сравнению с умеренным летом, не было отмечено.

В изучаемой группе больных уровень фибриногена достоверно коррелировал с среднемесячной температурой воздуха,  $r=0,7$  ( $p<0,05$ ), рисунок 4.

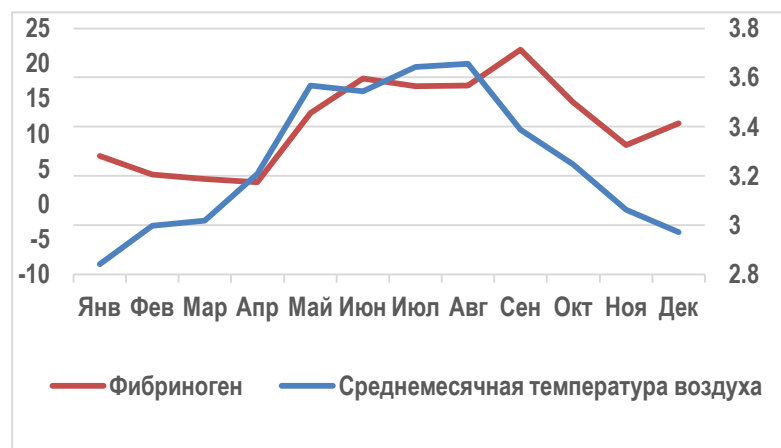


Рис. 4 Динамика среднемесячной температуры воздуха и концентрации фибриногена плазмы,  $r=0,7$  ( $p<0,05$ ).

Ранее была отмечена как положительная (Crawford V L S et al., 2003), так и отрицательная (Stout RW, 1991) связь концентрации фибриногена плазмы с среднемесячной температурой воздуха и температурой ядра тела, измерявшейся во внутреннем ухе. На графике, описывающем связь уровня фибриногена с температурой воздуха есть участки, где данная связь принимает как положительный, так и отрицательный знак. В настоящем исследовании температуру ядра тела пациентов не определялась, другим ограничением исследования стала невозможность учета экспозиции – длительности их пребывания в различных тепловых условиях. Однако можно предположить, что полученный график косвенно отражают U-образную связь температуры ядра с уровнем белков острой фазы. Возможно, описанные наблюдения могут отчасти объяснять U-образный характер температурных кривых смертности.

В теплое время года, по сравнению с холодным, и в жару, по сравнению с теплым временем года, в крови пациентов отмечалось статистически значимое снижение концентрации калия и хлора: концентрация калия плазмы в жару снижалась в среднем до  $4,1[3,8; 4,4]$  ммоль/л против  $4,5 [4,1; 4,9]$  ммоль/л умеренным летом; уровень натрия и креатинина плазмы при этом увеличивался ( $p<0,05$ ). Описанные изменения соответствуют

физиологической адаптации в жару, механизмы которой направлены на сохранение ОЦК на фоне перераспределения кровотока и усиленного потоотделения. При этом происходит снижение системного АД, ослабление почечного кровотока со снижением СКФ, активация симпатoadренальной системы и РААС. Альдостерон и вазопрессин способствуют усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. Умеренное снижение СКФ, повышение концентрации натрия плазмы и снижение концентрации калия (за счет усиленного потоотделения и потерь с мочой) в исследованной группе пациентов не выходило за пределы нормальных значений, однако в популяции эти изменения в жару могут быть выражены в большей степени и приводить к осложнениям. Возможно также, что эти изменения электролитного баланса предрасполагали к развитию нарушений ритма сердца, декомпенсации НК и повышению риска тромбообразования у пациентов, наблюдавшихся в проспективной части работы.

*При самостоятельной регистрации и дистанционной передаче ЭКГ* пациентами с помощью приборов ААТOS в течение изучаемого периода было получено 4250 фрагментов ЭКГ, содержащих не более 10% эктопических комплексов, пригодных для анализа ВРС. При сопоставлении динамики ВРС с среднесуточной температурой воздуха отмечено достоверное снижение показателей pNN50, RMSSD, HF, отражающих активность ПНС, в крайних диапазонах температур:  $< -2^{\circ}\text{C}$  и  $> +21^{\circ}\text{C}$ . Кроме того, при температуре  $> +21^{\circ}\text{C}$  отмечается статистически значимое снижение LF и LF/HF, что может рассматриваться как проявление ослабления дыхательного компонента ВРС и чувствительности барорефлекса в жару. Достоверной динамики ЧСС, SDNN не отмечено (рисунок 7). Обращает внимание, что связь показателей активности ПНС с температурой воздуха сходна по характеру с температурными кривыми смертности и имеет обратную направленность. Возможно, это наблюдение отражает связь между температурой окружающей среды, балансом ВНС, предикторами ССО и развитием ССО.



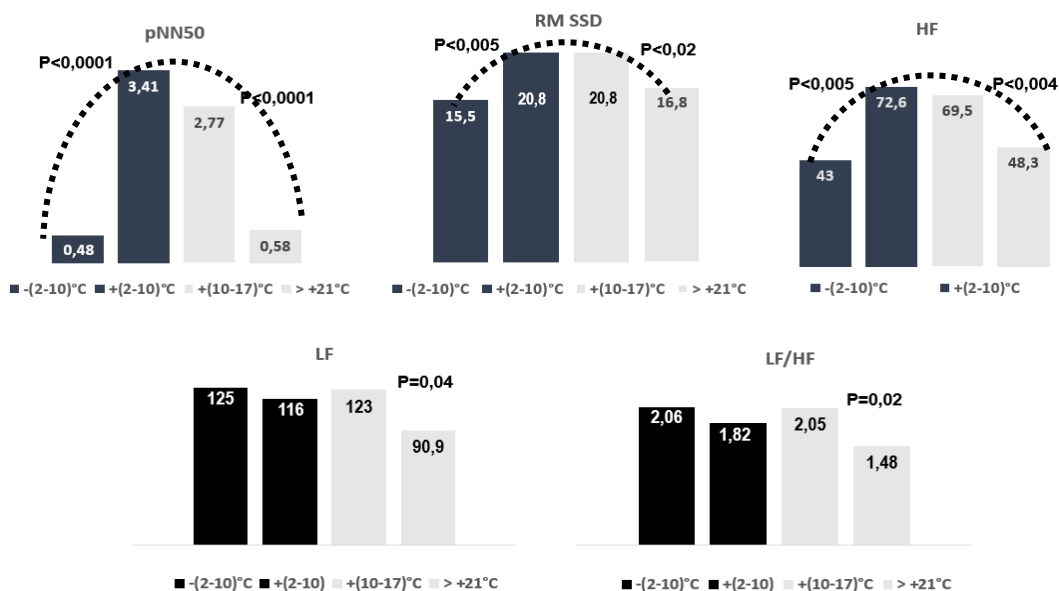


Рис. 7 Дистанционная регистрация ЭКГ: параметры ВРС в зависимости от среднесуточной температуры воздуха.

## 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  $0^{\circ}\text{C}$ , 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 осенью – 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%, тромбоцита 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 мониторинге 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  $p\text{NN}50$  (на 81%,  $p < 0,0001$ ),  $\text{RMSSD}$  (на 22%,  $p < 0,05$ ),  $\text{HF}$  (на 36%,  $p < 0,01$ ), характеризующих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; при среднесуточной температуре воздуха выше  $21^{\circ}\text{C}$  обнаружено снижение показателей  $\text{LF}$  (на 26%,  $p < 0,05$ ) и  $\text{LF/HF}$  (28%,  $p < 0,05$ ), отражающее ослабление чувствительности барорефлекса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным стабильной ИБС целесообразно проведение дистанционного наблюдения кардиолога, включающего динамический контроль показателей ЭКГ, получаемых при регулярной самостоятельной регистрации пациентами, самоконтроль АД 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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карпов Ю.А., Булкина О.С., Лопухова В.В., **Козловская И.Л.** // Влияние климатических и метеорологических факторов на течение ишемической болезни сердца. / **Кардиологический вестник**. 2013 (2): 41-48.
2. **Козловская И.Л.**, Булкина О.С., Лопухова В.В., Чернова Н.А., Иванова О.В., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А. // Жара и сердечно-сосудистые заболевания (обзор эпидемиологических исследований). / **Терапевтический архив**. 2015 (9): 84-91.
3. **Козловская И.Л.**, Булкина О.С., Лопухова В.В., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А., Старостин И.В., Бараташвили В.Л., Рубинштейн К.Г., Емелина С.В., Боровиков В.П. // Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в Москве 2009-2012 гг. / **Терапевтический архив**. 2014 (12): 20-26.

4. **Козловская И.Л.**, Булкина О.С., Лопухова В.В., Чернова Н.А., Иванова О.В., Колмакова Т. Е., Шубина А.Т., Фомичева О.А., Сорокин Е.В., Талицкий К.А., Старостин И.В., Буза В.В., Бязрова Ф.Ф., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Емелина С.В., Рубинштейн К.Г., Карпов Ю.А. // Влияние времени года и температуры воздуха на состояние пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. / **Доктор.Ру. Кардиология. Терапия.** 2016; 119 (2): 5 - 11.
5. **Козловская И.Л.**, Булкина О.С, Лопухова В.В., Старостин И.В., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А., Рубинштейн К.Г., Емелина С.В. // Госпитализация по поводу острого коронарного синдрома в г. Москве в 2009-2012 гг.: анализ погодных факторов и сезонности. / Тезисы IX Национального конгресса терапевтов, 12-14 ноября 2014г, Москва, с. 89.