Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности

Андреева Г.Ф.*, Горбунов В.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

В обзоре рассмотрены основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. Климатические факторы, в том числе, и сезонные изменения погоды оказывают значительное воздействие на биосферу, для человека тоже характерна сезонная динамика деятельности многих органов и систем, биохимических показателей, смертности. Сердечно-сосудистая смертность также характеризуется сезонными колебаниями: зимой она максимальна, летом – минимальна. Такие же закономерности характерны и для смертности от определенных сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма сердца и др.). В статье представлены основные закономерности сезонной сердечно-сосудистой смертности в различных климатических зонах, особенности сердечно-сосудистой смертности в странах, находящихся в экваториальном и субэкваториальном климатическом регионе. Кроме того, освещен феномен смещения смертности, парадокс зимней смертности, продемонстрированы основные тенденции изменения сердечно-сосудистой смертности на протяжении длительного временного промежутка. В работе рассмотрены некоторые механизмы, которые лежат в основе динамики сердечно-сосудистой смертности в течение года: сезонные колебания уровня витамина D, липидов в плазме крови, изменения гемодинамических показателей, воздействие микробных и вирусных инфекций в холодное время года и др. Кроме того, приведены данные о сезонной динамике факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: увеличении массы тела, снижении физических нагрузок, изменение структуры питания в зимний период. Представлены результаты исследований, изучавших динамику депрессии, тревожности, враждебность в течение различных сезонов, рассмотрена взаимосвязь сезонной сердечно-сосудистой смертности с социально-экономическими, демографическими и др. факторами. В заключении продемонстрированы основные пути развития и профилактики сезонной сердечно-сосудистой смертности с учетом современных технологий на международном уровне, для департаментов здравоохранения государств, для конкретных пациентов.

Ключевые слова: общая сезонная смертность, сердечно-сосудистая сезонная смертность.

Для цитирования: Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):92-98. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-01.

Basic Aspects of Seasonal Cardiovascular Mortality

Andreeva G.F.*, Gorbunov V.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The review demonstrates the main aspects of seasonal cardiovascular mortality. Climatic factors, including seasonal weather changes, have a significant impact on the biosphere. People are also characterized by the seasonal dynamics of the activity of many organs and systems, biochemical parameters, and mortality. Cardiovascular mortality is also characterized by seasonal fluctuations: in winter it is maximum, in summer it is minimal. The same patterns are characteristic of mortality from cardiovascular diseases (myocardial infarction, stroke, cardiac arrhythmias, etc.). The article presents the basic patterns of seasonal cardiovascular mortality in various climatic zones, the cardiovascular mortality of countries located in the equatorial and subequatorial climatic region. In addition, the mortality displacement phenomenon, the paradox of winter mortality. The main trends in changes in cardiovascular mortality over a long period of time are demonstrated. The paper discusses some of the mechanisms that underlie the dynamics of cardiovascular mortality during the year: seasonal fluctuations in the level of vitamin D, lipids in the blood plasma, changes in hemodynamic parameters, the effects of microbial and viral infections in the cold season, etc. In addition, data on seasonal the dynamics of risk factors for cardiovascular diseases is considered: an increase in body weight, a physical activity decrease, a change in the nutrition structure in the winter, the seasonal dynamics of depression, anxiety, hostility, the relationship of seasonal cardiovascular mortality with socio-economic, demographic and other factors. In conclusion, the main ways of development and prevention of seasonal CV cardiovascular mortality M, taking into account modern technologies at the international level, for state health departments, for specific patients, are demonstrated.

Key words: general seasonal mortality, seasonal cardiovascular mortality.

For citation: Andreeva G.F., Gorbunov V.M. Basic Aspects of Seasonal Cardiovascular Mortality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):92-98. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gandreeva@gnicpm.ru

Введение

Климатические факторы оказывают значительное воздействие на жизнедеятельность человека. Общеизвестно, что существуют несколько типов климата, которые представлены климатическими поясами, и для каждого пояса характерны циклические изменения

погоды в течение года, которые принято называть сезонами. У живых организмов в процессе эволюции выработался годичный цикл изменений, связанных с сезонной динамикой погоды. Несмотря на то, что влияние климатических факторов на человека в экономически развитых странах во многом нивелировано, тем не менее, сохраняется сезонная динамика деятельности многих органов и систем человека, биохимических показателей, смертности. Во многих исследова-

Received/Поступила: 15.06.2020

Accepted/Принята в печать: 25.06.2020

дованиях было показано, что общая смертность носит сезонный характер: в холодные сезоны она достигает максимальных уровней, в теплые – минимальных [1]. В последние десятилетия все большее значение приобретает изучение сезонной сердечно-сосудистой смертности, в большей степени это связано с тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности, а доля умерших от ССЗ в Российской Федерации достигает 56%, в Европе – 47% [2,3]. В исследованиях последних лет было показано, что смертность от ССЗ, так же, как и общая смертность, носит сезонный характер, и в холодное время года она максимальна, в теплое – минимальна [4]. Это характерно как для сезонной сердечно-сосудистой смертности (ССС) в целом, так и для определенных ССЗ: в частности, для ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [5,6], сердечной недостаточности [7], разрыва брюшной аорты [8], тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоза легочной артерии [9,10] фибрилляции предсердий [11], желудочковой тахикардии [12], геморрагического и ишемического инсультов [13] и др.

Основные закономерности сезонной сердечно-сосудистой смертности

Для сезонной СССР характерны географические особенности. Необходимо напомнить, что в нашей стране наибольшее распространение получила классификация климатов Б.П. Алисова, который предложил выделять следующие климатические пояса: 4 основных (поляр-

ный, умеренный, тропический, экваториальный) и 3 переходных (субарктический и субантарктический, субтропический, субэкваториальный) [14]. Крупное исследование [15], в котором приняло участие 19 стран, показало, что в умеренном, тропическом и субтропическом поясах, где отмечается отчетливая смена сезонов, наиболее высокая СССР отмечается в холодные месяцы, минимальная – в теплый сезон.

Это же исследование выявило, что для государств экваториального климатического пояса, где смена сезонов практически не выражена, сезонный характер сердечно-сосудистой и общей смертности проявляется очень слабо, эта особенность отражена на рис. 1 [15].

Для стран, находящихся в субэкваториальной климатической зоне, характерна взаимосвязь общей и СССР не только с колебаниями температур, но и с уровнем выпавших осадков в сезон дождей [16-18]. Для субэкваториальной зоны характерны три климатических сезона: сухая и жаркая весна, жаркий и влажный летне-осенний период (сезон дождей) и теплая сухая зима. В этом регионе располагаются страны с низким уровнем экономического развития Африки (Кения, Судан, Эфиопия, Конго, и др.), Азии (Таиланд, Вьетнам и др.), Латинской Америки (Гайана, Колумбия, и др.) и т. д. В этих государствах в сезон дождей ухудшаются санитарно-гигиенические и эпидемиологические условия жизни населения. Если низкие температуры связаны с увеличением смертности от инфекционных заболеваний, то в сезон дождей усиливается смертность от пневмоний и неинфекционных заболеваний [16], сердечно-сосудистая смертность также усиливается в сезон

Figure 1. Seasonal variability in the ratio of observed to expected total and cardiovascular mortality for countries located in the northern hemisphere and in the equatorial region (adapted from [15])

Рисунок 1. Сезонная вариабельность соотношения наблюдаемой к ожидаемой общей и сердечно-сосудистой смертности для стран, расположенных в Северном полушарии и в Экваториальной области (адаптировано из [15])

дождей. Например, в Бангладеш, который находится в субэкваториальном поясе, где сезон дождей приходится на летние месяцы, смертность от инсульта летом максимальна [17,18].

Изменения на протяжении длительного временного промежутка сезонной ССС и общей сезонной смертности имеют много общего: в последние годы разница между уровнями смертности в холодные и теплые сезоны постепенно нивелируется [19,20]. В исследовании С. Carson и соавт. было показано, что разность между уровнями летней и зимней смертности на протяжении 20 века постепенно уменьшались [19]. Авторы анализировали соотношение зимней смертности к летней в Лондоне в течение четырех периодов: для периода с 1900 по 1910 гг. оно было 1,30 для ССС (1,24 – для общей смертности), с 1927 по 1937 гг. – 1,53 для ССС (1,54 – для общей), с 1954 по 1964 гг. – 1,45 для ССС (1,48 – для общей), с 1986 по 1996 гг. – 1,23 для ССС (1,22 – для общей). Такие же тенденции характерны и для Германии [20].

Феномен смещения смертности (mortality displacement) – это увеличение доли смертей во время воздействия жары и других экологических факторов, которые могут иметь место независимо от высокой температуры, но вместо этого смерти были перемещены вперед во времени на период жары (холода и др.) [21]. Этот феномен характеризуется первоначальным увеличением скорости и уровня смертности в популяции (избыточная смертность) через некоторое время после избыточного воздействия экологических факторов, и последующее снижение уровня смертности в течение определенного промежутка времени, которое получило название эффект «уборки» (выкашивания) (harvesting effect) [21-23]. Этот эффект связан с повышением смертности в период воздействия экстремального фактора среди «хрупких» пациентов (fragile patients) (тех, кто проживает в одиночестве, в домах престарелых, пожилые люди и т.д.). Примером протяженного во времени феномена смещения ССС может служить исследование J. Rocklöv и соавт, в котором показано, что значительное повышение уровня ССС в зимний период приводит к ее снижению в последующий летний период из-за снижения численности «хрупких больных», которое произошло в предшествующую зиму [24].

Для сезонной ССС и общей смертности характерен «парадокс зимней смертности», т.е. в странах с относительно мягкими зимами нарастание зимней смертности было выше по сравнению с теми государствами, где зима была более суровой [15]. Это связано с тем, что на нарастание зимней ССС влияет не только температурный фактор, но и социально-экономические показатели страны. Например, в более экономически развитых северных странах Европы, например, в Со-

единенном Королевстве (в частности, в Уэльсе), Финляндии, Нидерландах и других странах зимний прирост ССС менее выражен, чем в Португалии. В Южном полушарии также можно выявить «парадокс зимней смертности»: в Чили зимняя ССС выше, чем в Австралии, хотя страны находятся в сходных погодных условиях [15].

Основные механизмы, которые лежат в основе сезонных колебаний сердечно-сосудистой смертности

Механизмы, которые лежат в основе сезонных колебаний ССС, разнообразны, мы рассмотрим некоторые из них. Сезонные колебания реологических и гемостатических показателей крови могут стать одной из причин сезонных изменений ССС, в некоторых работах было выявлено зимнее повышение в плазме фибриногена и VII фактора свертывания [25,26]. В периоды чрезмерного теплового воздействия ССС также может достоверно нарастать, в значительной степени – от коронарного и церебрального тромбоза, т. к. в этот период на фоне обильного потоотделения может увеличиваться вязкость крови, количество эритроцитов, тромбоцитов [27].

Очевидно, что значительное влияние на зимнее повышение ССС оказывает непосредственное стрессорное воздействие холодового фактора на поверхностный кровоток и на кожу. В этом случае активируется симпатическая нервная система, что может приводить к учащению пульса, местной вазоконстрикции, системному повышению АД, кроме того, нарушается сосудорасширяющая функция эндотелия [28,29]. Увеличение ССС при воздействии волн жары может происходить по нескольким причинам: тепловое воздействие сопровождается кожной вазодилатацией, увеличением кожного кровотока [30], что может спровоцировать выраженную гипотонию при чрезмерном воздействии тепла, обильное потоотделение также способствует гипотонии [27]. Кроме того, чтобы предотвратить катастрофическое снижение артериального давления (АД), увеличивается сердечный выброс [31], что может повлечь за собой увеличение нагрузки на сердце и способствовать неблагоприятным исходам. У пациентов с сердечной недостаточностью был выявлен пониженный кожный кровоток, и, как следствие, выражены нарушения терморегуляции при тепловом воздействии [30,32], что приводит к негативным последствиям.

Сезонная динамика витамина D в плазме крови также может влиять на сезонную вариабельность ССС. В недавних исследованиях было показано, что существуют некоторые взаимосвязи между уровнем витамина D и некоторыми факторами риска развития ССЗ (артериальная гипертония и сахарный диабет), мар-

керами субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа коронарных артерий), а также с сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт миокарда и инсульт), застойной сердечной недостаточностью, другими факторами риска [33-36]. Сезонные колебания уровня витамина D в плазме крови связаны с уменьшением продолжительности светового дня, и, как следствие – со снижением уровня витамина D в крови в зимний период. По мнению некоторых авторов возможно прямое влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему, поскольку рецепторы к витамину D экспрессированы в различных тканях, в том числе, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, в эндотелиальных клетках. Вероятно, что воздействие витамина D на сердечно-сосудистую систему может быть опосредовано через воздействие на секрецию гормона паращитовидной железы, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, пролиферацию гладко-мышечных клеток, воспаление, тромбоз [36,37].

Повышение уровня липидов в зимнее время также может стать причиной повышения ССС, и в работах последних десятилетий показано, что в зимний период уровень липидов повышается: подобная закономерность была выявлена еще в середине прошлого века [38] и затем подтверждена дальнейшими исследованиями [39,40]. В работе I.S. Oskene и соавт. было обнаружено, что максимальный уровень липидов у здоровых добровольцев был зафиксирован в декабре у мужчин, в январе – у женщин, причем, это было характерно как для общего холестерина, так и для липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов [41]. Вместе с тем при чрезмерном воздействии волн тепла также может отмечаться увеличение уровня липидов без изменения его фракционного состава [27] на фоне обезвоживания организма.

Сезонные колебания ССС могут также зависеть от сезонной динамики гормонов, регулирующих уровень АД. В исследовании K.J. Radke и соавт. [42] было показано существенное увеличение уровня адреналина, норадреналина, альдостерона, ренина в плазме в зимний период у пациентов с нормальным или незначительным повышением АД: альдостерона – на 59%, адреналина, норадреналина – на 19,2%, активности ренина плазмы – на 17%. В других исследованиях были выявлены такие же закономерности [43]. Вместе с тем концентрация эндотелина-1 в плазме, напротив, максимальна летом [43].

Сезонное нарастание ССС в осенне-зимний период также может быть связано с усилением воздействия микробных и вирусных инфекций в холодное время года. Это может происходить за счет непосредственного патогенного воздействия инфекционных агентов на стенку сосуда и усиления риска сердечно-сосудистых осложнений [41]. Так, по данным L. Smeeth и соавт. [44]

увеличение подобного риска происходит вследствие возникновения воспалительных реакций и кратковременных изменений функции эндотелия, состава бляшки, активизации лейкоцитов. В работе A. Ciszewski [45] было показано, что вакцинация улучшила прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца; в нашем центре также проводилась оценка эффективности вакцинации против гриппа у больных с ССЗ, наблюдавшихся в двух поликлиниках городов Саратов и Иваново. Оценка данных трехлетнего проспективного наблюдения показала, что у вакцинированных пациентов отмечалось уменьшение количества случаев ухудшения клинического течения ССЗ, в том числе, развитие инфаркта миокарда, мозгового инсульта и фатальных осложнений [46]. В исследовании J.A. Udell использование вакцины против гриппа также снижало риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [47].

Сезонная динамика ССС может быть связана с изменениями гемодинамических показателей в течение года: увеличения жесткости артерий в зимний период, усиления сердечного выброса и ударного объема, частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления от лета к зиме [42,48]. Повышение АД в осенне-зимний сезон также может стать причиной повышения уровня ССС в этот период: в известном исследовании PAMELA [49] было показано, что и амбулаторные, и клинические уровни АД были выше в холодные месяцы года. Кроме того, при самоконтроле уровня АД в домашних условиях колебания уровня АД также максимальны зимой и минимальны летом [50].

Основные факторы, которые влияют на сезонные колебания сердечно-сосудистой смертности

Сезонная динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний как в целом, так и каждого фактора также взаимосвязана с колебаниями сердечно-сосудистой смертности на протяжении года. В исследовании H. Marti-Soler выявлено сезонное повышение в зимний период показателей, характеризующих основные факторы риска: индекса массы тела, окружности талии, уровней систолического и диастолического АД, холестерина, липидов, глюкозы, что может приводить к избыточной зимней смертности [51]. В другом крупном исследовании было показано, что индекс массы тела, окружность талии были достоверно больше зимой, чем летом [52]. В работе Y. Ma и соавт. обнаружено, что минимальная физическая активность и максимальная масса тела была характерна для зимнего периода [53], в другом исследовании было выявлено усиление физической активности в летний период [54]. Кроме того, в различные сезоны изменяется и

структура питания [53, 55, 56]: в исследовании М. Stelmach-Mardas обнаружено, что в период с зимы до весны увеличивается потребление яиц, алкогольных напитков, овощей, а фруктов – уменьшается. В промежутки времени с лета до осени отмечаются противоположные тенденции [57].

Сезонные изменения факторов, характеризующих психоэмоциональную сферу жизнедеятельности человека, также взаимосвязаны с сезонной динамикой сердечно-сосудистой смертности. Существует 5 основных психоэмоциональных факторов риска развития ССЗ, которые, кроме того, влияют на прогноз и течение ССЗ: депрессия, тревога, враждебность, социальная изоляция, хронический или острый стресс [58,59]. В исследовании М.Г. Harmatz и соавт. было показано, что показатели опросника для диагностики уровня депрессии (Beck Depression Inventory) были наиболее высокими зимой и минимальными – летом (в исследовании участвовали пациенты без психических расстройств) [60]. Подобные закономерности отмечались и при оценке по шкале тревоги, враждебности, гнева, раздражительности [60]. В работе W.H. Winthorst были получены сходные результаты, за исключением пациентов с серьезным депрессивным расстройством [61]. У пожилых людей показатели опросника для оценки уровня депрессии (Leeds Scales for Depression and Anxiety) также были достоверно выше в зимний период [62].

Температурный фактор взаимосвязан с сезонными показателями ССС. Во многих работах было показано, что корреляционные зависимости между показателями как ССС, так и общей смертности с температурой носят во многом сходный нелинейный характер, это J- или U-образная кривая зависимости, где в самой нижней точке графика (область оптимальной температуры) регистрируются минимальные значения смертности. Области кривой, которые соответствуют значительным отрицательным и положительным температурам, характеризуются выраженным повышением смертности [63,64]. Волны жары могут приводить к значительному повышению сезонной ССС: в крупном исследовании EUROHEAT [65] было показано, что волны жары усиливают ССС в средиземноморских странах в большей степени по сравнению с северными и континентальными государствами Европы. Как показало крупное исследование PHEWE [66], при понижении температуры в странах средиземноморского региона показатели ССС были хуже по сравнению с центрально-североевропейскими странами при понижении температуры в холодный сезон.

Другие погодные и климатические факторы, помимо температурных, также взаимосвязаны с сезонной динамикой ССС. Увеличение концентрации вредных примесей в воздухе, его загрязненности будут повышать

риск сезонной ССС, высокие уровни загрязненности воздуха могут усилить воздействие на ССС как жары, так и низких температур [67]. Нами проводились исследования по оценке воздействия аномально высоких температур, уровня загрязненности атмосферы как на общую смертность населения Москвы, так и на сердечно-сосудистую смертность [68]. Необходимо напомнить, что летом 2010 г. в Москве установилась аномальная жара, которая сопровождалась значительным загрязнением атмосферного воздуха продуктами горения от лесных и торфяных пожаров [68]. Так, смертность от болезней системы кровообращения в 2010 г. была превышена в 1,7 раза по сравнению с аналогичным показателем за 2002-2009 гг. и 2011 г. В работе Н. Eng и соавт. было показано, что сезонная ССС зависит и от ветро-холодового показателя, т. е. в районах, где более ветрено, гораздо выше показатели смертности, особенно в холодные сезоны [69]. В крупном исследовании MONICA было показано, что сердечно-сосудистая смертность характеризуется V-образной зависимостью по отношению к атмосферному давлению [70].

Социально-экономические и демографические факторы также взаимосвязаны с сезонной сердечно-сосудистой смертностью. В исследованиях было показано, что уровни сезонной ССС взаимосвязаны с показателями экономического развития страны, доходами на душу населения, с продолжительностью и качеством жизни, уровнем развития медицины, наличием достаточного отопления в домах [71-73]. В более развитых северных и центральных европейских странах зимний прирост смертности менее выражен по сравнению с южными – т.н. «парадокс зимней смертности» [24]. Демографические показатели взаимосвязаны и с сезонной ССС: во многих исследованиях было выявлено, что с возрастом усиливается риск сердечно-сосудистой смертности как в жаркую, так и в холодную погоду [73,74]. Кроме того, сезонная ССС зависит от пола: у женщин в большей степени усиливается риск смертности от ССЗ в жаркую погоду, у мужчин – в холодную [73,75]. Низкий уровень образования и доходов также повышает риск сезонной ССС [73,76].

Заключение

Безусловно, что проблема сезонной смертности актуальна, и в последние десятилетия наметилось несколько путей ее дальнейшего изучения и профилактики. На международном уровне специалистами Всемирной Организации Здравоохранения были разработаны методические рекомендации [77], на уровне отдельных государств подготовлен план действий, разработанный департаментами здравоохранения, в частности, выделяется группа рекомендаций лицам, осо-

бенно уязвимым к жаре или к холоду [78], улучшается система оповещения населения о приближающихся изменениях погоды, которые могут негативно повлиять на здоровье населения [79]. В последние годы, которые характеризуются появлением и развитием высоких технологий, многие пользователи интернета могут ознакомиться с текущим и долгосрочным прогнозом погоды, интерактивными погодными картами, с общими рекомендациями по поведению в тех или иных климатических условиях. Для профилактики сезонного

повышения показателей ССС, безусловно, применимы все те подходы, которые используются в отношении общей смертности, но, вместе с тем, необходимо учитывать специфику сезонной ССС, ее закономерности и организовывать профилактические мероприятия с учетом сезонной динамики факторов риска ССЗ.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Fowler T., Southgate R.J., Waite T., et al. Excess Winter Deaths in Europe: A multi-country descriptive analysis. *Eur J Public Health*. 2015;25(2):339-45. DOI:10.1093/eurpub/cku073.
2. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Ter Arkhiv*. 2020;92(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):4-9]. DOI:10.26442/00403660. 2020.01.000510.
3. Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):25-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-Р. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34].
4. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Kontsevaya A.V., et al. Features of seasonal cardiovascular mortality in winter in Russian regions with different climatic and geographical characteristics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):627-32 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В., и др. 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):627-32. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-6-627-632.
5. Sheth T., Nair C., Muller J., Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1916-9. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00137-0.
6. Pan W.H., Li L.A., Tsai M.J. Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly Chinese. *Lancet*. 1995;345:353-5. DOI:10.1016/S0140-6736(95)90341-0.
7. Stewart S., McIntyre K., Capewell S., McMurray J.J.V. Heart failure in a cold climate: Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):760-6. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01685-6.
8. Manfredini R., Portaluppi F., Salmi R., et al. Seasonal variation in the occurrence of nontraumatic rupture of thoracic aorta. *Am J Emerg Med*. 1999;17(7):672-4. DOI:10.1016/S0735-6757(99)90156-0.
9. Boulay F., Berthier F., Schoukroun G. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ*. 2001;323(7313):601-2. DOI:10.1136/bmj.323.7313.601.
10. Bounameaux H., Hicklin L., Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ*. 1996;312(7026):284-5. DOI:10.1136/bmj.312.7026.284.
11. Murphy N. F., Stewart S., MacIntyre K., et al. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2004; 97(2): 283-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.03.041.
12. Page R.L., Zipes D.P., Powell J.L., et al. Seasonal variation of mortality in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) study registry. *Heart Rhythm*. 2004;1(4):435-40. DOI:10.1016/j.hrthm.2004.06.001.
13. Diaz A., Gerschovich E.R., Diaz A.A. Seasonal Variation and Trends in Stroke Hospitalizations and Mortality in a South American Community Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e66-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.007.
14. Alisov B.P., Poltarau B.V. *Klimatologiya. Climatology*. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1974 (In Russ.) [Алисов Б.П., Полтарав Б.В. *Климатология*. Москва: Издательство Московского университета; 1974].
15. Marti-Soler H., Gonseth S., Gubelmann P., et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: A Study in 19 Countries from Different Geographic Locations. *PLoS One*. 2014;9(11):e113500. DOI:10.1371/journal.pone.0113500.
16. Egondi T., Kyobutungi C., Kovats S., et al. Time-series analysis of weather and mortality patterns in Nairobi's informal settlements. *Glob Health Action*. 2012;5:23-32. DOI:10.3402/gha.v5i0.19065.
17. Miah A.H., Sutradhar S.R., Ahmed S., et al. Seasonal Variation in Types of Stroke and Its Common Risk Factors. *Mymensingh Med J*. 2012;21(1):13-20.
18. Hannan M. A., Rahman M.M., Haque A., et al. Stroke: Seasonal Variation and Association With Hypertension. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2001;27(2):69-78.
19. Carson C., Hajat S., Armstrong B., Wilkinson P. Declining Vulnerability to Temperature-related Mortality in London over the 20th Century. *Am J Epidemiol*. 2006;164(1):77-84. DOI:10.1093/aje/kwj147.
20. Lerchl A. Changes in the seasonality of mortality in Germany from 1946 to 1995: the role of temperature. *Int J Biometeorol*. 1998;42(2):84-8. DOI:10.1007/s004840050089.
21. Saha M.V., Davis R.E., Hondula D.M. Mortality displacement as a function of heat event strength in 7 US cities. *Am J Epidemiol*. 2014;179(4):467-74. DOI:10.1093/aje/kwt264.
22. Gasparrini A., Armstrong B. Centre for Statistical Methodology. Time Series Regression Analysis [cited by Jan 20, 2020]. Available from: <https://www.lshtm.ac.uk/research/centres/centre-statistical-methodology/centre-themes>.
23. Hajat S., Armstrong B.G., Gouveia N., et al. Mortality displacement of heat-related deaths: a comparison of Delhi, Sao Paulo, and London. *Epidemiology*. 2005;16(5):613-20. DOI:10.1097/01.ede.0000164559.41092.2a.
24. Rocklöv J., Forsberg B., Meister K. Winter mortality modifies the heat-mortality association the following summer. *Eur Respir J*. 2009;33:245-51. DOI:10.1183/09031936.00037808.
25. Stout R.W., Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*. 1991;338:9-13. DOI:10.1016/0140-6736(91)90004-9.
26. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M., et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: Winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994;343:435-9. DOI:10.1016/S0140-6736(94)92689-1.
27. 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(5):795-800. DOI:10.1016/0002-9343(86)90348-7.
28. Kingma B.R., Frijns A.J., Saris W.H., et al. Increased systolic blood pressure after mild cold and re-warming: relation to cold-induced thermogenesis and age. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203(4):419-27. DOI:10.1111/j.1748-1716.2011.02336.x.
29. Zhu Z., Zhu S., Zhu J., et al. Endothelial dysfunction in cold-induced hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2002;15:176-80. DOI:10.1016/S0895-7061(01)00268-3.
30. Green D.J., Maiorana A.J., Siong J.H., et al. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:338-43. DOI:10.1093/eurheartj/ehi655.
31. Rowell L.B. Circulatory adjustments to dynamic exercise and heat stress: competing controls. In: Rowell L.B., ed. *Human cardiovascular control*. Oxford, U.K.: Oxford University Press; 1993: 363-406.
32. Balmain B.N., Jay O., Sabapathy S., et al. Altered thermoregulatory responses in heart failure patients exercising in the heat. *Physiol Rep*. 2016;4(21): pii:e13022. DOI:10.14814/phy2.13022.
33. Prodman F., Zanetta S., Ricotti R. et al. Influence of ultraviolet radiation on the association between 25 hydroxy vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obesity. *J Pediatr*. 2016;171:83-89.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2015.12.032.
34. Gouni-Berthold L., Krone W., Berthold H.K. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:414-22. DOI:10.2174/157016109788340686.
35. Papandreou D. and Hamid Z. T. The role of vitamin D in diabetes and cardiovascular disease: an updated review of the literature. *Dis Markers*. 2015;2015:580474. DOI:10.1155/2015/580474.
36. Alyami A.M., Lam V., Soares M.J., et al. The association of vitamin D status with dyslipidaemia and biomarkers of endothelial cell activation in older Australians. *Nutrients*. 2016;8(8):457. DOI:10.3390/nu8080457.
37. Nemerovski C.W., Dorsch M.P., Simpson R.U., et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Pharmacotherapy*. 2009;29:691-708. DOI:10.1592/phco.29.6.691.
38. Fyfe T., Dunnigan M.G., Hamilton E., Rae R.J. Seasonal variation in serum lipids, and incidence and mortality of ischaemic heart disease. *J Atheroscler Res*. 1968;8:591-96. DOI:10.1016/S0368-1319(68)80112-7.
39. 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. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:679-89. DOI:10.1016/0895-4356(88)90120-5.
40. Donahoo W.T., Jensen D.R., Shepard T.Y., Eckel R.H. Seasonal variation in lipoprotein lipase and plasma lipids in physically active, normal eight humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3065-8. DOI:10.1210/jcem.85.9.6816.
41. Ockene I.S., Chiriboga D.E., Stanek E.J. et al. Seasonal Variation in Serum Cholesterol Levels Treatment Implications and Possible Mechanisms. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):863-70. DOI:10.1001/archinte.164.8.863.
42. Radke K.J., Izzo Jr J.L. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):410-6. DOI:10.1038/jhh.2009.75.

43. Kruse H.J., Wiecek I., Hecker H., et al. Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature. *J Lab Clin Med.* 2002;140(4):236-41. DOI:10.1067/mlc.2002.127169.
44. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351:2611-8. DOI:10.1056/NEJMoa041747.
45. Ciszewski A., Bilinska Z.T., Brydak L.B., et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1350-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehm581.
46. Boytsov S. A., M. Loukianov M. M., Platonova E. V. et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow-up Monitoring Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):703-10 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(6):703-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710.
47. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310(16):1711-20. DOI:10.1001/jama.2013.279206.
48. Youn J. C., Rim S. J., Park S., et al. Arterial stiffness is related to augmented seasonal variation of blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2007;16(6):375-80. DOI:10.1080/08037050701642618.
49. Segal R., Cesana G., Bombelli M., et al. Seasonal variation in home ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens.* 1998;16:1585-92. DOI:10.1097/00004872-199816110-00004.
50. Minami J., Kawano Y., Ishimitsu T., et al. Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:1421-5. DOI:10.1097/00004872-199612000-00006.
51. Marti-Soler H., Gubelmann C., tefanie Aeschbacher S., et al. Seasonality of Cardiovascular Risk Factors: An Analysis Including Over 230 000 Participants in 15 Countries. *Heart.* 2014;100(19):1517-23. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305623.
52. Visscher T.L.S., Seidell J.C. Time Trends (1993-1997) and Seasonal Variation in Body Mass Index and Waist Circumference in the Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(10):1309-16. DOI:10.1038/sj.sjo.0802761.
53. Ma Y., Olendzki B. C., Li W., et al. Seasonal Variation in Food Intake, Physical Activity, and Body Weight in a Predominantly Overweight Population. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):519-28. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602346.
54. Matthews C.E., Freedson P.S., Hebert J.R., et al. Seasonal Variation in Household, Occupational, and Leisure Time Physical Activity: Longitudinal Analyses From the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study. *Am J Epidemiol.* 2001;153(2):172-83. DOI:10.1093/aje/153.2.172.
55. Toorn J.E., Cepeda M., Jong J.C.K., et al. Seasonal Variation of Diet Quality in a Large Middle-Aged and Elderly Dutch Population-Based Cohort. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):493-504. DOI:10.1007/s00394-019-01918-5.
56. Marti-Soler H., Guessous I., Gaspoz J.M., et al. Seasonality of Nutrient Intake - An Analysis Including Over 44,000 Participants in 4 Countries. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;21:66-71. DOI:10.1016/j.clnesp.2017.05.003.
57. Stelmach-Mardas M., Kleiser C., Uzhova I. Seasonality of food groups and total energy intake: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(6):700-8. DOI:10.1038/ejcn.2015.224.
58. Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease. *Ann Med.* 2010;42(7):487-94. DOI:10.3109/07853890.2010.515605.
59. Hare D. L., Toukhsati S. R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and Cardiovascular Disease: A Clinical Review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehf462.
60. Harmatz M.G., Well A.D., Overtree C.E. Seasonal Variation of Depression and Other Moods: A Longitudinal Approach. *J Biol Rhythms.* 2000;15(4):344-50. DOI:10.1177/074873000129001350.
61. Winthorst W. H., Post W. J., Meesters Y., et al. Seasonality in Depressive and Anxiety Symptoms Among Primary Care Patients and in Patients With Depressive and Anxiety Disorders; Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *BMC Psychiatry.* 2011;11:198. DOI:10.1186/1471-244X-11-198.
62. Eagles J.M., McLeod I.H., Douglas A.S. Seasonal Changes in Psychological Well-Being in an Elderly Population. *Br J Psychiatry.* 1997;171:53-5. DOI:10.1192/bjp.171.1.53.
63. McMichael A.J., Wilkinson P., Kovats R.S., et al. International study of temperature, heat and urban mortality: The 'ISOTHURM' project. *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1121-31. DOI:10.1093/ije/dyn086.
64. Ballester F., Corella D., Pérez-Hoyos S., et al. Mortality as a function of temperature. A study in Valencia, Spain, 1991-1993. *Int J Epidemiol.* 1997;26(3):551-61. DOI:10.1093/ije/26.3.551.
65. D'ippoliti D., Michelozzi P., Marino C., et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environmental Health.* 2010;9:37-45. DOI:10.1186/1476-069X-9-37.
66. Analitis A., Katsouyanni K., Biggeri A. Effects of Cold Weather on Mortality: Results From 15 European Cities Within the PHEWE Project. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168(12):1397-408. DOI:10.1093/aje/kwn266.
67. Chen K., Wolf K., Breitner S., et al. Two-way effect modifications of air pollution and air temperature on total natural and cardiovascular mortality in eight European urban areas Kai Chena. *Environ Int.* 2018;116:186-96. DOI:10.1016/j.envint.2018.04.021.
68. Boitsov A.S., Kuznetsov A.S., Luk'ianov M.M., et al. The impact of abnormally high temperatures and ambient air pollution during summer months on mortality rates in the Moscow population and the possibilities of death prediction using linear regression analysis models. *Profilakticheskaya Medicina.* 2013;16(6):63-70 (In Russ.) [Бойцов С.А., Кузнецов А.С., А.С., Лукьянов М.М., и др. Влияние аномально высоких температур и загрязненности воздуха в летние месяцы на смертность населения Москвы и возможности прогнозирования смертности с помощью моделей линейного регрессионного анализа. *Профилактическая Медицина.* 2013;16(6):63-70].
69. Eng H., Mercer J. B. The relationship between mortality caused by cardiovascular diseases and two climatic factors in densely populated areas in Norway and Ireland. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7(5):369-75. DOI:10.1177/204748730000700510.
70. Danet S., Richard F., Montaye 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(1):E1-7. DOI:10.1161/01.cir.100.1.e1.
71. 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(9062):1341-6.
72. Zolotokrylin A.N., Titkova T.B., Bokuchava D.D. The Influence of Weather-Climatic and Social Factors on Population Mortality From Circulatory Diseases in Russia. *Ter Arkhiv.* 2018;90(3):53-9 (In Russ.) [Золотокрылин А.Н., Титкова Т.Б., Бокучава Д.Д. Влияние погодных-климатических и социальных факторов на смертность населения от болезней системы кровообращения на территории России. *Терапевтический Архив.* 2018;90(3):53-9]. DOI:10.26442/terarkh201890353-59.
73. Achebak H., Devolder D., Ballester J. Trends in temperature-related age-specific and sex-specific mortality from cardiovascular diseases in Spain: a national time-series analysis. *Lancet Planet Health.* 2019;3:e297-306. DOI:10.1016/S2542-5196(19)30090-7.
74. Pan W.H., Li L.A., Tsai M.J. Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly Chinese. *Lancet.* 1995;345:353-5. DOI:10.1016/S0140-6736(95)90341-0.
75. Yin P., Chen R., Wang L., et al. The Added Effects of Heatwaves on Cause-Specific Mortality: A Nationwide Analysis in 272 Chinese Cities. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):898-905. DOI:10.1016/j.envint.2018.10.016.
76. Gemmell I., McLoone P., Boddy F., et al. Seasonal variation in mortality in Scotland Int. *J. Epidemiol.* 2000; 29 (2): 274-9. DOI:10.1093/ije/29.2.274.
77. Revich B.A. Heat waves as a risk factor for public health. *Pulmonology.* 2011; (4): 34-7 (In Russ.) [Ревич Б.А. Волны жары как фактор риска для здоровья населения. *Пульмонология.* 2011;(4):34-7]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-4-34-37.
78. Heffernan C., Jones L., Ritchie B., et al. Local health and social care responses to implementing the national cold weather plan. *Journal of Public Health.* 2018;40(3):461-6. DOI:10.1093/pubmed/idx120.
79. Masato G., Bone A., Charlton-Perez A., et al. Improving the Health Forecasting Alert System for Cold Weather and Heat-Waves In England: A Proof-of-Concept Using Temperature-Mortality Relationships. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0137804. DOI:10.1371/journal.pone.0137804.

About the Authors / Сведения об авторах:

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]
eLibrary SPIN: 5401-4631. ORCID: 0000-0001-6104-0135.

Горбунев Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
eLibrary SPIN: 5111-1303. ORCID: 0000-0001-5195-8997.