

ВОЛКОВ

Дмитрий Александрович

**«Взаимосвязь суточного профиля артериального давления и жесткости
сосудов с сезонными факторами и регионом проживания у больных
артериальной гипертонией»**

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Горбунов Владимир Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Агеев Фаиль Таипович

доктор медицинских наук, профессор,

заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», г. Москва

Котовская Юлия Викторовна

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|---|--|
| AIx | индекс аугментации |
| АГ | артериальная гипертония |
| АГП | антигипертензивный препарат |
| АГТ | антигипертензивная терапия |
| АД | артериальное давление |
| АД ₂₄ | среднесуточное артериальное давление |
| АД _д | среднее артериальное давление в дневные часы (07.00-23.00) |
| АД _н | среднее артериальное давление в ночные часы (23.00-07.00) |
| aoAIx | индекс аугментации в аорте |
| aoСПВ | скорость пульсовой волны в аорте |
| ВНАД | высокое нормальное артериальное давление (клиническое артериальное давление 130-139/85-89 мм рт.ст.) |
| ГБ | гипертоническая болезнь |
| ДАД | диастолическое артериальное давление |
| ДАД ₂₄ | среднесуточное диастолическое артериальное давление |
| ДАД _д | среднее диастолическое артериальное давление в дневные часы (07.00-23.00) |
| ДАД _н | среднее диастолическое артериальное давление в ночные часы (23.00-07.00) |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| ИМТ | индекс массы тела |
| кЛАД | клиническое артериальное давление |
| орт | в ортостазе |
| РФ | Российская Федерация |
| САД | систолическое артериальное давление |
| САД ₂₄ | среднесуточное систолическое артериальное давление |
| САД _д | среднее систолическое артериальное давление в дневные часы (07.00-23.00) |
| САД _н | среднее систолическое артериальное давление в ночные часы (23.00-07.00) |
| СКАД | самоконтроль артериального давления |
| СМАД | суточное мониторирование артериального давления |
| СНС | степень ночного снижения |
| СПВ | скорость пульсовой волны |
| ССЗ | сердечно-сосудистые заболевания |
| ССО | сердечно-сосудистые осложнения |
| ст. | степень |
| ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России | Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научно - исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации) |
| ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время – НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России (Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации) |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время известно, что пик общей смертности приходится на зимний период, тогда как летом показатели общей, в том числе сердечно-сосудистой, смертности снижаются (Фомина Н.В. и соавт., 2007; Концевая А.В. и соавт. 2014; Rocklöv J et al., 2008). Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на сезонную динамику заболеваемости и смертности от ССЗ, являются сезонные колебания АД (Cuspidi C et al., 2012), которые начали изучаться еще в 1961 г. Так в исследовании Rose G et al., (1961) было показано, что уровень АД у мужчин среднего возраста с ИБС в теплые месяцы ниже, чем в холодные. В дополнительном анализе базы данных итальянского исследования PAMELA (Sega R et al., 1998) впервые было продемонстрировано, что и клАД и амбулаторное АД подвержены сезонным колебаниям. Также в этом исследовании были обоснованы преимущества СМАД в оценке сезонной вариабельности АД (бóльшая объективность полученных результатов). Аналогичные исследования, в которых изучался дополнительный фактор – температура окружающей среды, проводились и в дальнейшем (Modesti P et al., 2006; Fedocostante M et al., 2012, Stergiou G et al., 2015).

Факторы, обуславливающие сезонные колебания АД многообразны. Уровень АД выше в зимний период, вероятно, в связи с воздействием температуры на механизмы регуляции гемодинамики, тонус сосудов и деформируемость эритроцитов, в свою очередь влияющими на вязкость крови и общее периферическое сопротивление (Rowell L, 1983; Chabanel A, 1995), а также сдвигом продукции катехоламинов и других гормонов. Более низкое АД в теплое время года объясняется вазодилатирующим эффектом, потерей воды и соли от потоотделения. В то же время относительно более высокий уровень ночного АД в жаркие периоды может объясняться качеством сна. Важно отметить, что сезонные изменения АД также, возможно, обусловлены и колебаниями жесткости артерий. По данным корейских ученых (Youn JC et al., 2007) СПВ является одним из основных факторов, обуславливающих сезонные колебания уровня АД.

До настоящего времени влияние климатогеографических факторов на уровень АД у больных АГ изучалось в основном в странах южной Европы (Италия, Греция) с относительно сходными климатическими условиями (Modesti P et al., 2006; Stergiou G et al., 2015). Другим ограничением большинства этих исследований является одномоментный характер, а также сравнительно малое число наблюдений, отсутствие комплексного подхода к анализу данных СМАД и клАД. Работы подобного рода на территории РФ не проводились. РФ отличается большой территорией, обилием регионов с разными климатическими характеристиками. Поэтому представлялось актуальным изучение влияния климатогеографических факторов на показатели АД в специальном проспективном исследовании, проведенном в различных по среднегодовым температурам окружающей среды регионах РФ. Учет сезонных колебаний АД поможет повысить эффективность первичной и вторичной профилактики ССО у больных АГ при более рациональном использовании СМАД.

Цель исследования: Оценить сезонную динамику суточного профиля АД и жесткости сосудов у больных АГ и пациентов с ВНАД в зависимости от региона проживания.

Задачи исследования:

1. Изучить в проспективном, когортном исследовании клАД и профиль амбулаторного АД в летние и зимние месяцы у пациентов с АГ и ВНАД, обратившихся в амбулаторные учреждения за медицинской помощью в двух регионах, различных по среднегодовым температурам окружающей среды.
2. Оценить взаимосвязь показателей амбулаторного АД с месячными значениями температуры окружающей среды в летний и зимний период у больных АГ.
3. Изучить циркадные и сезонные изменения показателей артериальной жесткости у больных с АГ.
4. Разработать предложения по профилактике негативного влияния сезонных факторов на уровень АД у больных АГ.

Научная новизна. Впервые в России проведено комплексное изучение

влияния сезонных факторов на показатели клАД, амбулаторного АД и параметры жесткости артерий у больных АГ в двух регионах, отличающихся по средней температуре окружающей среды.

Впервые продемонстрированы межрегиональные различия сезонной вариабельности АД и показателей сосудистой жесткости у больных АГ.

Проведен анализ взаимосвязи температуры окружающей среды в день проведения СМАД, АД24 и СНС АД. В групповом анализе показано, что более высокие средние значения амбулаторного АД ассоциированы с более низкими значениями температуры окружающей среды. Также, в индивидуальном анализе выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь СНС АД и температуры окружающей среды.

Практическая значимость. Результаты исследования позволили выявить практически важные особенности сезонной вариабельности АД у больных АГ в двух регионах, различных по среднегодовым температурам окружающей среды. Сформулированы предложения по рациональному использованию амбулаторных методов измерения АД для совершенствования первичной и вторичной профилактики АГ. С целью раннего выявления скрытой АГ и маскированной неэффективности лечения АГ в регионах с относительно низкой температурой окружающей среды целесообразно более широкое внедрение в практику амбулаторных методов измерения АД (СМАД или СКАД). В связи с тенденцией к повышению ночного АД у больных АГ в регионах с относительно высокой температурой окружающей среды необходим особо тщательный контроль эффективности АГТ в летний период. Для этого предпочтительнее использовать СМАД с дополнительным анализом суточного ритма АД.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Кардиологический диспансер» департамента здравоохранения Ивановской области и ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась «16» июня 2016 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК, 10 тезисов докладов, представленных на международных и российских конгрессах. Основные результаты исследования представлены в виде постерной презентации на XXV Европейском конгрессе по артериальной гипертонии и кардиоваскулярной профилактике в Милане 12-15 июня 2015 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах компьютерной верстки, состоит из введения; четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов исследования; выводов; практических рекомендаций. Список литературы включает 103 источника. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 7 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное, когортное исследование пациентов старше 40 лет с АГ и ВНАД, обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью в двух регионах РФ, различных по средним температурам окружающей среды: г. Иваново Центрального Федерального Округа (Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Кардиологический диспансер») и г. Саратов Приволжского Федерального Округа (ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России). В указанные учреждения пациенты направлялись из городских и районных поликлиник. Города расположены в зоне умеренно-континентального климата, однако их среднегодовые и среднемесячные температурные характеристики существенно отличаются.

Критерии включения:

1. Возраст от 40 до 79 лет.
2. Плановое обращение к врачу терапевту или кардиологу.
3. А) клАД 130/85 – 139/89 мм рт. ст. у пациента, не принимающего АГП (ВНАД - группа пациентов, нуждающихся в более тщательном контроле АД и проведении амбулаторных измерений АД), или
Б) пациенты с АГ I степени, не получающие регулярную АГТ, или

В) регулярная АГТ (ежедневный прием одного, двух или трех АГП, в том числе включая диуретик, на протяжении не менее двух недель подряд перед включением в исследование).

4. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. $\text{кЛАД} \geq 160/100$ мм рт. ст.
2. Невозможность проведения СМАД по любой причине.
3. Суточный график работы пациента или наличие ночных смен.
4. Склонность пациента самостоятельно менять лечение АГ.
5. Тяжелые хронические заболевания, требующие постоянного лечения (болезни крови и кроветворных органов, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические, психические, аутоиммунные заболевания и другие).
6. Перенесенный мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака или ИМ в пределах 6 месяцев до даты включения в исследование.
7. Ожирение III степени ($\text{ИМТ} > 39,9$ кг/м²).
8. Беременность.

Протокол исследования

Включение пациентов в исследование осуществлялось равномерно летом (июнь-август) и зимой (декабрь-февраль). Каждому пациенту было запланировано 2 визита. Интервалы между обследованиями составляли строго 6 месяцев \pm 7 дней. На каждом визите проводили стандартный опрос, антропометрию, измерение кЛАД автоматическим тонометром, СМАД с оценкой жесткости артерий. Набор пациентов был начат в июне 2012 г., завершён в феврале 2014 г.

Методы исследования. Стандартный опрос по специальной анкете, включающий сведения о давности заболевания АГ, базисной АГТ (международное непатентованное название препаратов, суточные дозы и длительность приема препарата в указанной дозе), хронических и перенесенных заболеваниях, потреблении поваренной соли (до 6 г в сутки или более), статусе курения, потреблении алкоголя, образовании, социальном и семейном статусе,

физической активности.

Антропометрия. Проводилось измерение роста (только на визите 1), массы тела, длины аорты. Длина аорты измерялась согласно руководству пользователя ПО VPLab (расстояние от верхнего края грудины до лонной кости).

Измерение кЛАД. На первом визите перед регистрацией кЛАД проводился выбор руки для измерений АД в дальнейшем. Сначала измеряли окружность правого и левого плеча пациента для выбора манжеты соответствующего размера. Затем, после 10 минутного отдыха пациента в положении сидя, осуществлялись однократные предварительные измерения на правой и левой руке автоматическим тонометром. Если каждое из этих двух измерений соответствовало критериям включения в исследование, то для всех дальнейших клинических измерений выбиралась рука с наибольшим значением САД и/или ДАД. На выбранной руке кЛАД на визитах измерялось троекратно с интервалом в 1 минуту. Далее, через 1 минуту АД измеряли в положении стоя.

Суточное мониторирование АД и жесткости артерий с заполнением дневника. Регистрация АД и показателей артериальной жесткости в автоматическом режиме осуществлялась каждые 15 мин. днем (07.00-23.00 ч.) и каждые 30 мин. ночью (23.00-07.00 ч.). Основными критериями качества СМАД являлись длительность не менее 24 ч. и отсутствие пробелов в записи данных длительностью более 60 мин. В случае несоответствия СМАД критериям качества было возможно проведение одного повторного мониторирования в течение ближайших 7 дн. Если на визите 1 оба СМАД у пациента не соответствовали критериям качества, то пациент исключался из исследования.

Важным аспектом работы являлась «двойная проверка» качества СМАД: каждый файл СМАД после оценки врачом в г. Иваново и г. Саратов в день снятия монитора или на следующий день отправлялся по электронной почте в ФГБУ «ГНИЦПМ» для повторной проверки. На каждый присланный файл СМАД врачи-исследователи г. Иваново и г. Саратов в тот же или на следующий день получали ответ с необходимыми комментариями. Все результаты СМАД с помощью

специально разработанных программ, конвертировались в формат, удобный для статистического анализа.

Анализируемые параметры СМАД:

- 1) Усредненные показатели амбулаторного АД за 24 часа, день и ночь.
- 2) СНС АД: высчитывалась по формуле $((\text{АД дневное} - \text{АД ночное})/\text{АД дневное}) \times 100\%$;

Показатели артериальной жесткости (аоСПВ, АІх, аоАІх) вычислялись при помощи технологии Vasotens, на основании анализа сфигмограмм при осциллометрических измерениях АД. Данная технология интегрирована в программное обеспечение прибора.

Оценка средней температуры окружающей среды. Данные о температуре окружающей среды в летние и зимние месяцы 2012-2014 гг. для Иванова и Саратова получены из Росгидрометцентра и данных сайта GisMeteo.ru.

Для вычисления среднемесячной температуры использовались средние показатели только в день постановки прибора СМАД и в следующий день - день снятия прибора. Таким образом, дни, в течение которых ни у одного из больных не производилось постановки или снятия прибора СМАД, при вычислении среднемесячной температуры в расчет не принимались.

Статистический анализ данных. Была использована описательная статистика: оценка частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа качественных переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена). Для оценки достоверности различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления независимых факторов, ассоциированных с уровнем АД, был применен метод логистической регрессии. Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им показателями стандартного отклонения (SD). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении показателей АД пациентов двух регионов проводилась поправка на пол, возраст,

количество АГП, ряд сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарный диабет), курение. При оценке сосудистой жесткости делались дополнительные поправки на усредненные значения САД, ДАД соответствующего периода (день, ночь, сутки).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика обследованных. В исследование было отобрано 1766 пациентов. Соответствовали всем критериям включения и исключения, а также имели качественные результаты СМАД на первом визите 1446 пациентов: 649 в Иваново и 797 в Саратове, соответственно. Дважды (зимой и летом) обследовано 970 пациентов (67,1% от успешно включенных): 574 в Иваново и 396 в Саратове. Причинами выбывания стали: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании (23,7%), проведение повторного исследования не в срок (7,0%), потеря контакта с пациентом (2,5%), невозможность участия в связи с заболеванием (0,8%, в том числе ИМ, фибрилляция предсердий). Результаты СМАД на втором визите соответствовали критериям качества у 770 пациентов (в Иваново - у 499, в Саратове - у 271), данные которых в дальнейшем и были включены в анализ. Среди пациентов с АГ, прошедших оба визита, было 725 больных, с ВНАД – 45 пациентов. Из числа больных АГ - 477 пациентов (232 в Иваново и 245 в Саратове) принимали АГТ (рисунок 1).

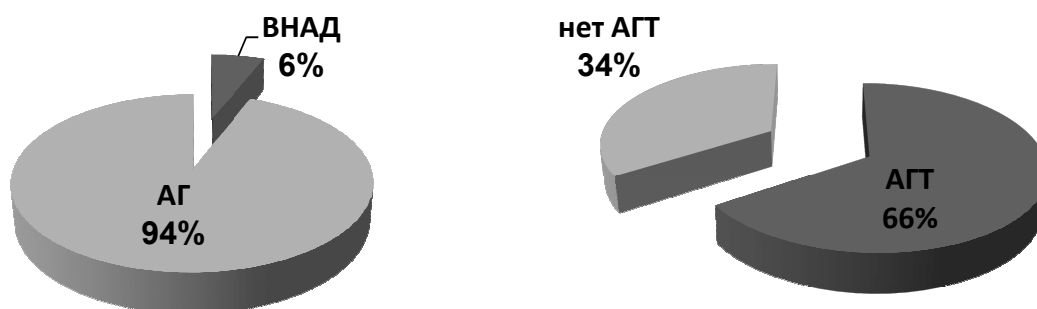


Рис. 1 Состав пациентов в зависимости от диагноза и статуса АГТ

АГП, которые принимали пациенты, представлены следующими фармакологическими группами: антагонисты рецепторов ангиотензина II – у 99

пациентов, β-адреноблокаторы – у 179, блокаторы кальциевых каналов – у 57, диуретики – у 113, ингибиторы АПФ – у 269 больных (рисунок 2).

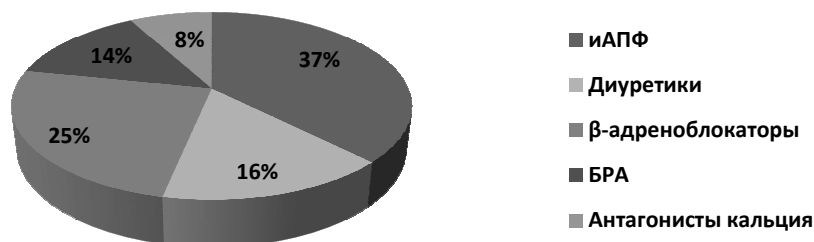


Рис. 2 Группы АГП, принимаемые обследованными больными

В Иваново было 63,7% женщин и 36,3% мужчин, в Саратове включено 44,3% женщин и 55,7% мужчин ($p < 0,0001$). Средний возраст составил $54,1 \pm 10,0$ лет: в Иваново – $52,0 \pm 8,7$ лет, в Саратове – $58,0 \pm 10,7$ лет ($p < 0,0001$). Количество курящих пациентов было достоверно выше в Саратове. По величине ИМТ и характеру употребления алкоголя достоверных различий не было.

Таблица 1

Исходные показатели АД, ЧСС и жесткости артерий

| Показатель | Всего | Иваново | Саратов |
|-------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| n | 770 | 499 | 271 |
| кЛСАД, мм рт.ст. | $130,6 \pm 14,4$ | $132,3 \pm 13,4$ | $127,5 \pm 15,5^*$ |
| кЛДАД, мм рт.ст. | $78,2 \pm 10,5$ | $79,7 \pm 10,0$ | $75,4 \pm 10,8^*$ |
| кЛЧСС, уд. в мин. | $72,4 \pm 12,1$ | $73,7 \pm 10,9$ | $70,0 \pm 13,8^*$ |
| ортСАД, мм рт.ст. | $131,4 \pm 14,6$ | $133,9 \pm 13,8$ | $126,8 \pm 15,1^*$ |
| ортДАД, мм рт.ст. | $81,0 \pm 10,7$ | $83,4 \pm 10,0$ | $76,5 \pm 10,7^*$ |
| ортЧСС, уд. в мин. | $75,0 \pm 13,5$ | $76,8 \pm 12,4$ | $71,6 \pm 14,91^*$ |
| САД ₂₄ , мм рт.ст. | $131,2 \pm 13,1$ | $133,1 \pm 15,6$ | $127,7 \pm 12,3^*$ |
| ДАД ₂₄ , мм рт.ст. | $82,0 \pm 8,9$ | $83,0 \pm 9,2$ | $80,0 \pm 8,0^*$ |
| САД _д , мм рт.ст. | $134,5 \pm 13,6$ | $136,9 \pm 13,6$ | $127,9 \pm 12,3^*$ |
| ДАД _д , мм рт.ст. | $85,8 \pm 9,5$ | $86,3 \pm 9,7$ | $82,1 \pm 8,4^*$ |
| САД _н , мм рт.ст. | $120,1 \pm 14,6$ | $120,3 \pm 14,8$ | $119,7 \pm 14,1$ |
| ДАД _н , мм рт.ст. | $72,6 \pm 9,4$ | $72,3 \pm 9,6$ | $73,1 \pm 9,2$ |
| аоСПВ ₂₄ , м/с | $11,5 \pm 1,8$ | $11,6 \pm 2,0$ | $11,4 \pm 1,4$ |

Примечание: $*p < 0,0001$ (Иваново vs. Саратов). Полужирным шрифтом выделены показатели, превышающие пороговые значения.

Включенные пациенты в двух регионах отличались по ряду параметров, при этом показатели АД₂₄, АД_д и АД_н у пациентов Иваново и показатели ДАД₂₄ и ДАД_д у пациентов Саратова, превышали нормативные значения, что

свидетельствовало о повышенной вероятности изолированной амбулаторной АГ (таблица 1).

Сезонные колебания АД. У пациентов Иванова клАД, АД24 и АДд были достоверно выше в зимний период ($p < 0,05$, таблица 2). У пациентов Саратова клАД также было выше в зимний период ($p < 0,001$), а значения АДн, напротив, были выше летом и только по уровню ДАД ($p < 0,01$, таблица 2).

Таблица 2

Сезонные колебания АД и ЧСС

| Показатель | Иваново, n=499 | | Саратов, n=271 | |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Зима | Лето | Зима | Лето |
| клСАД, мм рт.ст. | 134,5±13,2 | 130,5±12,8**** | 135,0±16,1 | 129,7±15,6**** |
| клДАД, мм рт.ст. | 81,0±9,1 | 78,1±9,4**** | 79,5±10,7 | 76,5±10,5*** |
| клЧСС, уд. в мин. | 73,9±10,9 | 74,1±10,4 | 72,2±13,9 | 70,8±13,8 |
| САД24, мм рт.ст. | 133,5±13,2 | 131,5±12,8* | 130,3±13,3 | 129,7±12,1 |
| ДАД24, мм рт.ст. | 84,1±9,1 | 81,1±9,0**** | 79,8±8,5 | 80,5±8,3 |
| САДд, мм рт.ст. | 137,7±13,4 | 134,7±13,3**** | 133,3±13,7 | 131,6±12,3 |
| ДАДд, мм рт.ст. | 87,6±9,6 | 83,9±9,4**** | 82,3±8,8 | 82,4±8,7 |
| САДн, мм рт.ст. | 119,7±15,3 | 120,4±14,8 | 120,1±15,1 | 122,5±14,2 |
| ДАДн, мм рт.ст. | 72,5±9,5 | 71,4±9,9 | 71,6±9,5 | 74,0±9,2** |
| ЧСС24, уд. в мин. | 72,0±9,1 | 72,5±10,0 | 68,1±10,8 | 68,2±10,8 |
| ЧССд, уд. в мин. | 72,1±9,8 | 75,7±10,8 | 70,4±11,8 | 70,6±11,7 |
| ЧССн, уд. в мин. | 62,2±8,1 | 62,3±9,4 | 61,0±9,3 | 60,5±9,4 |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ (зима vs. лето).

Анализ сезонной динамики АД и ЧСС у больных АГ выявил общие закономерности - уровень АД в среднем выше зимой. Однако у пациентов Иванова это относится как к клАД, так и к амбулаторному АД, а в Саратове - только к клАД.

«Межрегиональный» анализ выявил, что у пациентов г. Иванова, показатели клАД, ЧСС на визите, АД24 и АДд и показатели амбулаторной ЧСС были достоверно выше, чем у пациентов Саратова ($p \leq 0,001$, таблица 3). Однако у пациентов Саратова, показатели САДн, напротив, были выше, чем у пациентов Иванова ($p < 0,0001$). Таким образом, у обследованных как клАД, так и АД24 зимой оказалось выше в Иванове, однако важное исключение составляет САДн.

«Межрегиональные» различия АД и ЧСС

| Показатель | Зима | | Лето | |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Иваново, n=499 | Саратов, n=271 | Иваново, n=499 | Саратов, n=271 |
| кЛСАД, мм рт.ст. | 133,6±7,0 | 132,0±10,0* | 132,8±6,7 | 129,8±10,4** |
| кЛДАД, мм рт.ст. | 80,2±5,7 | 77,6±7,0** | 79,8±5,9 | 76,4±7,5** |
| кЛЧСС, уд. в мин. | 74,4±7,9 | 71,1±10,2** | 74,1±7,3 | 70,3±10,4** |
| САД ₂₄ , мм рт.ст. | 132,2±9,5 | 131,5±9,6** | 131,7±9,2 | 130,5±8,9** |
| ДАД ₂₄ , мм рт.ст. | 82,4±6,5 | 81,0±5,5** | 82,2±6,4 | 80,4±5,8** |
| САД _д , мм рт.ст. | 135,8±9,3 | 134,3±9,5** | 135,2±9,2 | 133,1±8,8** |
| ДАД _д , мм рт.ст. | 85,4±6,6 | 83,6±5,4** | 85,2±6,4 | 82,9±5,8** |
| САД _н , мм рт.ст. | 120,2±11,6 | 121,7±11,1** | 119,9±11,3 | 121,0±10,1** |
| ДАД _н , мм рт.ст. | 72,4±7,9 | 72,4±7,8 | 72,2±8,2 | 72,0±7,7 |
| ЧСС ₂₄ , уд. в мин. | 72,2±5,6 | 68,8±6,4** | 71,9±6,5 | 68,1±6,6** |
| ЧСС _д , уд. в мин. | 75,2±5,9 | 71,4±6,9** | 75,0±6,8 | 70,6±7,0** |
| ЧСС _н , уд. в мин. | 62,5±6,0 | 60,6±6,6** | 62,4±7,3 | 60,4±6,9** |

Примечание: * $p=0,001$, ** $p<0,0001$ (Иваново vs. Саратов). При анализе данных вводилась поправка на пол, возраст.

Важной особенностью, выявленной у обследованных в Саратове, оказалась тенденция к маскированной ночной АГ, поскольку кЛДАД в подгруппе в целом не превышало порогового уровня.

Динамика АД у пациентов регулярно принимающих АГП. В подгруппе пациентов Иваново, принимающих регулярную АГТ (n=232), достоверно отличались только показатели ДАД₂₄ и ДАД_д – они были ниже летом, чем в зимний период ($p<0,05$, таблица 4).

Сезонные различия АД и ЧСС у пациентов, принимающих регулярную АГТ

| Показатель | Иваново, n=232 | | Саратов, n=245 | |
|--------------------------------|-----------------|------------|-------------------|-------------------|
| | Зима | Лето | Зима | Лето |
| кЛСАД, мм рт.ст. | 124,8±10,7 | 123,7±10,4 | 134,9±16,7 | 129,3±15,9*** |
| кЛДАД, мм рт.ст. | 75,7±7,5 | 74,4±8,2 | 79,1±10,7 | 76,1±10,6** |
| кЛЧСС, уд. в мин. | 72,3±10,1 | 72,9±10,6 | 71,7±13,2 | 69,9±12,9 |
| САД ₂₄ , мм рт.ст. | 128,5±13,3 | 127,3±11,6 | 130,3±13,6 | 129,4±12,5 |
| ДАД ₂₄ , мм рт.ст. | 80,5±8,2 | 78,8±8,5* | 79,5±8,4 | 80,3±8,4 |
| САД _д , мм рт.ст. | 132,0±13,1 | 130,0±12,0 | 133,3±14,0 | 131,2±12,6 |
| ДАД _д , мм рт.ст. | 83,7±8,5 | 81,5±9,0** | 82,0±8,8 | 82,1±8,8 |
| САД _н , мм рт.ст. | 116,8±16,7 | 117,4±14,6 | 120,1±15,5 | 122,6±14,4 |
| ДАД _н , мм рт.ст. | 70,1±9,3 | 69,6±9,3 | 71,2±9,5 | 74,0±9,3** |
| ЧСС ₂₄ , уд. в мин. | 70,9±8,7 | 70,8±10,1 | 67,7±10,5 | 67,8±10,7 |
| ЧСС _д , уд. в мин. | 74,0±9,3 | 73,9±11,0 | 70,0±11,5 | 70,1±11,6 |
| ЧСС _н , уд. в мин. | 61,3±7,9 | 61,0±8,9 | 60,9±9,1 | 60,4±9,4 |

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,0001$ (зима vs. лето). Полужирным шрифтом выделены показатели превышающие пороговые значения.

У пациентов Саратова (n=245), показатели кЛАД были достоверно ниже летом, чем в зимний период ($p<0,01$). В этой же подгруппе отмечено превышение пороговых значений АД₂₄ и АД_н. При этом летом ДАД_н было значимо выше в летний период ($p<0,01$, таблица 4). Таким образом, у обследованных в Саратове при нормальных значениях кЛАД отмечаются повышенные уровни АД₂₄ и АД_н, что свидетельствует о маскированной неэффективности лечения.

Степень ночного снижения АД. В подгруппе пациентов, обследованных дважды, выявлено, что средние величины СНС АД выше в зимний период по сравнению с летним ($p<0,001$). Также отмечено снижение средних показателей СНС САД у пациентов, обследованных в Саратове летом, ниже пороговых значений (таблица 5).

Таблица 5

Сравнение СНС АД у пациентов двух регионов, обследованных в оба сезона

| Показатель | Иваново, n=499 | Саратов, n=271 |
|--------------------------|----------------|----------------|
| СНС САД, %, зима лето | 13,0±7,7 | 9,8±7,7 |
| | 10,5±8,0* | 6,8±7,7* |
| СНС ДАД, %, зима лето | 17,1±7,9 | 12,8±8,5 |
| | 14,9±8,4* | 10,0±8,2* |

Примечание: * $p<0,001$ (зима vs. лето).

В подгруппе пациентов, принимающих регулярную АГТ и обследованных дважды, выявлена аналогичная картина - средние величины СНС АД выше в зимний период по сравнению с летним ($p<0,05$), значения СНС АД были ниже порогового уровня у пациентов Саратова летом (таблица 6).

Таблица 6

Сравнение СНС АД у пациентов двух регионов, принимающих регулярную АГТ и обследованных в оба сезона

| Показатель | Иваново, n=232 | Саратов, n=245 |
|--------------------------|----------------|----------------|
| СНС САД, %, зима лето | 11,6±8,3 | 9,8±7,9 |
| | 9,6±8,8* | 6,5±7,6** |
| СНС ДАД, %, зима лето | 16,2±8,4 | 13,0±8,7 |
| | 14,5±8,9* | 9,7±8,1** |

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,001$ (зима vs. лето).

Таким образом, средние значения СНС АД ниже нормы в летний период у

пациентов Саратова свидетельствуют о нарушении суточного ритма АД у большинства обследованных.

Взаимосвязь АД с температурой окружающей среды. В период зимы 2012-2013 гг., лета 2013 г., зимы 2013-2014 гг. температура окружающей среды была ниже закономерно в Иваново, за исключением февраля 2013 г. и 2014 г.

При ежемесячном сравнении АД, с учетом данных о температуре окружающей среды, у пациентов, обследованных дважды, амбулаторное САД было достоверно выше у пациентов в Иваново зимой 2012-2013гг. ($p<0,05$), в июле и в августе 2013г. ($p<0,0001$). Амбулаторное ДАД было достоверно выше у них же в декабре 2012г., январе 2013г., а также летом 2013г. и зимой 2013-2014гг. ($p<0,01$, таблицы 11, 12).

Таблица 7

Средние месячные значения амбулаторного АД и температуры окружающей среды, у пациентов двух регионов, обследованных дважды

| Показатель | t, °C, Иваново [^] | t, °C, Саратов [^] | Иваново | | | Саратов | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|------------------------------|---------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------|
| | | | n=872 | САД, мм рт.ст., M ± SD | ДАД, мм рт.ст., M ± SD | n=471 | САД, мм рт.ст., M ± SD | ДАД, мм рт.ст., M ± SD |
| Декабрь 2012 | -11,6 | -7,2 | 75 | 132,1±8,3 | 82,2±6,3 | 22 | 130,2±9,1* | 80,0±5,5*** |
| Январь 2013 | -10,4 | -8,3 | 95 | 132,3±10,5 | 82,3±7,6 | 20 | 129,4±10,1** | 80,1±5,5*** |
| Февраль 2013 | -5,5 | -6,4 | 98 | 131,7±9,0 | 81,5±5,8 | 24 | 130,1±10,0* | 80,5±4,4 |
| Июнь 2013 | 18,9 | 21,1 | 139 | 131,7±7,5 | 82,3±5,5 | 52 | 130,7±9,0 | 80,4±5,8*** |
| Июль 2013 | 18,9 | 21,5 | 138 | 132,2±10,7 | 82,3±6,4 | 84 | 130,2±9,8*** | 80,2±5,5*** |
| Август 2013 | 17,6 | 21,1 | 96 | 132,1±9,8 | 82,6±7,6 | 64 | 129,8±8,5*** | 80,5±5,5*** |
| Декабрь 2013 | -3,0 | -2,9 | 83 | 132,4±9,7 | 83,1±5,6 | 49 | 131,8±9,3 | 80,8±6,2*** |
| Январь 2014 | -12,9 | -11,2 | 66 | 132,9±9,6 | 83,0±7,1 | 79 | 132,1±7,8 | 81,2±5,1*** |
| Февраль 2014 | -1,3 | -7,1 | 82 | 131,9±8,8 | 82,7±6,3 | 77 | 132,1±10,9 | 81,5±5,7** |

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,0001$ (Иваново vs. Саратов). [^] средняя температура в дни проведения СМАД. При анализе данных вводилась поправка на пол, возраст и количество АГП.

При анализе взаимосвязи температуры окружающей среды и АД₂₄ выявлено, что более высоким значениям температуры окружающей среды

соответствуют более низкие значения АД ($p < 0,05$). Достоверной связи между индивидуальными уровнями амбулаторного АД и температурой окружающей среды в дни мониторинга выявлено не было.

Наиболее значимые факторы, потенциально влияющие на уровень АД (по результатам многофакторного регрессионного анализа). В подгруппе больных, прошедших два визита ($n=770$), для оценки связи с уровнем АД основных факторов был проведен многофакторный анализ («прямой» и «обратный» методы логистической регрессии). Анализ проводился отдельно для каждой из 8 зависимых переменных: САД₂₄ и ДАД₂₄, САД_д и ДАД_д, САД_н и ДАД_н, СНС САД и СНС ДАД.

По итогам предварительного анализа отдельно для каждой зависимой переменной были отобраны факторы, уровень влияния которых, был статистически достоверен: сезоны (зима-лето), города (Иваново-Саратов), ИМТ (менее 25,0 кг/м², от 25,0 до 29,9 кг/м², от 30,0 кг/м² и более), пол, возраст пациента (в децилях), количество АГП, среднесуточная температура (количественная, некатегоризованная переменная).

Многофакторный анализ продемонстрировал взаимосвязь повышения амбулаторного АД со следующими факторами: мужской пол, принадлежность к более старшим возрастным группам (60-69 лет и 70 и более лет), ИМТ, отсутствие АГТ и монотерапия АГП. Так, повышенное ДАД₂₄ и ДАД_д отрицательно ассоциированы с летним периодом. Проживание в г. Иваново имело положительную связь с повышением САД_д и отрицательную связь с ДАД_н и СНС АД. Среднесуточная температура была достоверно связана лишь с двумя переменными — САД_н и СНС САД. В связи с этим дополнительно были проанализированы факторы, ассоциированные с «нормальной» СНС АД (таблица 8).

Таблица 8

Факторы, ассоциированные с «нормальной» СНС АД $\geq 10\%$, n=770

| | Фактор | β | p | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------|-------|
| СНС САД | Возраст | -0,041 | <0,0001 | |
| | Проживание в г. Иваново | 0,434 | <0,0001 | |
| | ИМТ | 18,0-24,9 кг/м ² | | 0,039 |
| | | 25,0-29,9 кг/м ² | -0,124 | 0,395 |
| | | 30,0-34,9 кг/м ² | -0,415 | 0,010 |
| | | $\geq 35,0$ кг/м ² | -0,356 | 0,101 |
| | Физ.активность | тяжелая | | 0,011 |
| | | легкая | -0,783 | 0,004 |
| | | средняя | -0,537 | 0,037 |
| | ДАД в ортостазе | 0,017 | 0,002 | |
| Температура в день СМАД | -0,015 | <0,0001 | | |
| Constant | 1,678 | 0,009 | | |
| СНС ДАД | Возраст | -0,031 | <0,0001 | |
| | Проживание в г. Иваново | 0,838 | <0,0001 | |
| | Физ.активность | тяжелая | | 0,017 |
| | | легкая | -0,770 | 0,012 |
| | | средняя | -0,452 | 0,095 |
| | ДАД в ортостазе | 0,015 | 0,011 | |
| | Температура в день СМАД | -0,017 | <0,0001 | |
| Constant | 1,327 | 0,004 | | |

Была использована логистическая регрессия (таблица 8). Определяли факторы, значимо определяющие «нормальную» величину СНС САД ($\geq 10\%$, что включает группы так называемых *dippers* и *overdippers*). «Нормальный» уровень СНС АД был положительно взаимосвязан с проживанием в более «холодном» регионе (Иваново) и ДАД в ортостазе, отрицательно – с возрастом, ИМТ, низким уровнем физической активности. «Нормальная» СНС ДАД была аналогично взаимосвязана с возрастом, регионом проживания, физической активностью и ДАД в ортостазе.

Чрезвычайно важно отметить выявленную при индивидуальном анализе достоверную независимую отрицательную взаимосвязь СНС АД и температуры окружающей среды (таблица 8).

Циркадные изменения жесткости артерий. При анализе суточных изменений показателей жесткости артерий у пациентов обеих подгрупп

показатели СПВ характеризовались закономерными циркадными изменениями, аналогичными суточным ритмам амбулаторного АД (таблицы 9,10).

Таблица 9

Циркадные изменения показателей жесткости артерий

у пациентов Иваново, n=499

| Показатель | 24 часа | День | Ночь | % ночного снижения |
|---------------------|-------------|------------|------------|--------------------|
| аоСПВ, зима лето | 11,6±1,0 | 12,1±1,1 | 10,6±1,0 | 12,4 |
| | 11,5±1,7* | 11,9±2,0* | 10,6±1,3 | 10,9 |
| АІх, зима лето | -15,3±21,5 | -17,8±20,2 | -10,0±18,5 | - |
| | -15,5±23,1* | -17,8±21,7 | -10,2±20,8 | - |
| аоАІх, зима лето | 22,0±12,1 | 20,3±12,1 | 26,1±8,9 | -28,6 |
| | 21,9±13,2* | 20,3±13,3 | 25,9±10,0 | -27,6 |

Примечание: * $p < 0,0001$ (зима vs. лето).

Таблица 10

Циркадные изменения показателей жесткости артерий

у пациентов Саратова, n=271

| Показатель | 24 часа | День | Ночь | % ночного снижения |
|---------------------|------------|-------------|-------------|--------------------|
| аоСПВ, зима лето | 11,5±1,1 | 11,8±1,1 | 10,6±1,2 | 10,7 |
| | 11,5±1,1 | 11,9±1,1 | 10,7±1,1** | 10,1 |
| АІх, зима лето | -15,5±21,8 | -17,8±20,3 | -10,2±19,2 | - |
| | -15,5±21,7 | -17,5±19,9* | -8,7±20,6** | - |
| аоАІх, зима лето | 21,8±13,4 | 20,3±13,3 | 26,0±11,1 | -28,1 |
| | 21,9±14,0 | 20,4±13,8* | 26,9±12,0** | -31,9 |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$ (зима vs. лето).

Получены логичные результаты, свидетельствующие о перспективности 24-часового осциллометрического мониторинга параметров сосудистой жесткости, как дополнительного метода оценки сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Данная методика нуждается в дополнительном изучении в проспективных исследованиях.

Заключение

Проведенное в двух регионах РФ исследование продемонстрировало значительные сезонные колебания уровней АД у больных АГ, в целом уровень клинического и амбулаторного АД оказался выше в зимний период. Однако

важно отметить «межрегиональные различия» в отношении результатов, полученных с помощью двух различных методов измерения АД: в Иваново преобладала тенденция к повышению дневных и 24-часовых средних величин амбулаторного АД, более выраженная в зимний период. Особенностью, выявленной в Саратове, оказалась «склонность» пациентов к изолированной ночной АГ и маскированной неэффективности лечения у больных, получающих регулярную АГТ, более выраженную в летний период. В Саратове указанная закономерность (более высокие уровни АД зимой) относилась лишь к клАД. Взаимосвязь температуры окружающей среды и уровня АД носила весьма сложный характер. В групповом анализе более низкая помесечная температура ассоциировалась с более высокими значениями АД. Однако наблюдаются и исключения из этой закономерности.

В индивидуальном анализе продемонстрирована достоверная отрицательная взаимосвязь СНС АД и температуры окружающей среды. Результаты, полученные на основании комплексного изучения данных СМАД и традиционных офисных измерений, могут быть использованы для уточнения мер первичной и вторичной профилактики АГ с учетом времени года и региона проживания.

Выводы

1. В двух регионах, различающихся по среднегодовой температуре окружающей среды, выявлена общая закономерность: у больных артериальной гипертонией более высокий уровень артериального давления наблюдается в зимний период. Однако у пациентов в регионе с более низкой средней температурой окружающей среды данная закономерность относится как к показателям клинического, так и суточного мониторинга артериального давления, а в регионе с более высокой температурой - только к клиническому артериальному давлению (в зимний период $135,0 \pm 16,1 / 79,5 \pm 10,7$ мм рт.ст., летом $129,7 \pm 15,6 / 76,5 \pm 10,5$ мм рт.ст., $p < 0,001$).
2. Клиническое и среднесуточное артериальное давление выше в регионе с более низкой температурой окружающей среды; исключение составляет

систолическое артериальное давление в ночной период (Саратов/Иваново): зимой $121,7 \pm 11,1$ мм рт.ст. / $120,2 \pm 11,6$ мм рт.ст., летом $121,0 \pm 10,1$ мм рт.ст. / $119,9 \pm 11,3$ мм рт.ст., $p < 0,0001$.

3. В когорте обследованных пациентов в Иваново при нормальных средних значениях клинического артериального давления большинство показателей амбулаторного артериального давления превышают пороговые значения, особенно зимой, что свидетельствует о повышенной вероятности изолированной амбулаторной артериальной гипертонии.

4. У пациентов Саратова в летний период при нормальных средних значениях клинического артериального давления ($129,7 \pm 15,6 / 76,5 \pm 10,5$ мм рт.ст.) повышены показатели артериального давления ночью ($122,5 \pm 14,2 / 74,0 \pm 9,2$ мм рт.ст.).

5. В Саратове у больных, принимающих регулярную антигипертензивную терапию, при нормальных значениях клинического артериального давления отмечаются повышенные уровни среднесуточного и ночного артериального давления, что свидетельствует о маскированной неэффективности лечения у большинства больных, особенно в летний период.

6. Средние величины степени ночного снижения артериального давления у больных артериальной гипертонией выше в зимний период по сравнению с летним. У пациентов Саратова средние значения степени снижения артериального давления летом были ниже нормы, что свидетельствует о нарушении суточного ритма АД ($6,8 \pm 7,7$).

7. У больных артериальной гипертонией более высокой среднемесячной температуре окружающей среды соответствуют более низкие значения среднесуточного артериального давления ($p < 0,05$). В многофакторном регрессионном анализе выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь степени ночного снижения артериального давления и температуры окружающей среды.

8. Среднесуточные величины скорости пульсовой волны в Иваново, по данным анализа с дополнительной поправкой на уровень артериального давления, выше в зимний период. Показатели скорости пульсовой волны при 24-часовом мониторинге характеризуются закономерными циркадными изменениями,

аналогичными суточным ритмам амбулаторного АД.

Практические рекомендации

1. В регионах с относительно низкой температурой окружающей среды рекомендуется проводить контроль эффективности антигипертензивной терапии с помощью амбулаторных методов измерения артериального давления (суточное мониторирование артериального давления или самоконтроль артериального давления), особенно у пациентов с выявленными предикторами скрытой неэффективности лечения (мужской пол, индекс массы тела более 25,0 кг/м², монотерапия антигипертензивными препаратами).
2. У пациентов с артериальной гипертонией I степени в регионах с относительно высокой температурой окружающей среды рекомендован контроль уровня ночного артериального давления для исключения изолированного повышения этого показателя.
3. Осциллометрическое мониторирование показателей жесткости артерий может быть использовано для дополнительной оценки сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией при условии строгого выполнения методических требований к проведению исследования и контроля качества результатов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Горбунов В.М., Смирнова М.И., **Волков Д.А.** Проблемы оценки сезонной вариабельности артериального давления // Профилактическая медицина.— 2017 .— 20 , 5 .— 83-89.
2. Смирнова М.И., Горбунов В.М., **Волков Д.А.**, Лукьянов М.М., Бойцов С.А. 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 .— 18 , 6 .— 78-86.
3. Смирнова М.И., Горбунов В.М., **Волков Д.А.**, Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Деев А.Д., Кошеляевская Я.Н., Белова Е.Н., Калинина А.М., Андреева Г.Ф.,

Платонова Е.В. 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 .— 17 , 6 .— 32-38.

4. Gorbunov V.M., Smirnova M.I., **Volkov D.A.**, Loukianov M.M., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N., Boytsov S.A. Comparison of seasonal changes of the main ambulatory blood pressure parameters in two Russian regions. // Journal of Hypertension, Supplement.— 2017 .— 35 , e-Supplement2 .— e225

5. Смирнова М.И., Горбунов В.М., **Волков Д.А.**, Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Клиническое (офисное) артериальное давление меньше 140 и 90 мм рт.ст. - цель достигнута? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2016 .— Специальный выпуск , 15 .— 16.

6. Koshelyaevskaya Y., Smirnova M., Gorbunov V., **Volkov D.**, Boytsov S., Loukianov M., Deev A. Factors associated with high ambulatory blood pressure among treated hypertensive patients. Winter and summer comparison. // Journal of Hypertension, Supplement.— 2016 .— 34 , 2 .— e285.

7. **Volkov D.A.**, Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., Loukianov M.M., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N. Seasonal differences of blood pressure in patients with arterial hypertension and high normal blood pressure // Journal of Hypertension, Supplement.— 2016 .— 34 , 2 .— e293.

8. Smirnova M., Gorbunov V., Boytsov S., Loukianov M., **Volkov D.**, Deev A., Koshelyaevskaya Y. Seasonal differences in blood pressure phenotypes: efficacy of antihypertensive treatment // Journal of Hypertension, Supplement.— 2016 .— 34 , 2 .— e120.

9. **Волков Д.А.**, Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Деев А.Д., Кошеляевская Я.Н., Белова Е.Н., Калинина А.М., Долотовская П.В., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф. Сезонные различия суточного профиля артериального давления у больных с контролируемой артериальной гипертонией // Профилактическая медицина.— 2015 .— 18 , 2 (выпуск 2) .— 20.

10. Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Loukianov M.M., Boytsov S.A., **Volkov D.A.**, Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N. Seasonal changes of 24-hour arterial stiffness parameters in two regions of the Russian Federation. Results of the cohort study. // *European Journal of Preventive Cardiology*.— 2015 , 22 .— S109.
11. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., **Volkov D.A.**, Boytsov S.A., Loukianov M.M., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N., Kalinina A.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A., Belova O.A., Rachkova S.A., Sokolova N.S., Kravtsova E.A. Seasonal differences of daytime and clinical blood pressure in patients with hypertension and high normal blood pressure. Masked hypertension tendency in winter // *Journal of Hypertension*.— 2015 .— 33 , e-Supplement 1 .— e 157.
12. **Volkov D.A.**, Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., Loukianov M.M., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N., Belova E.N., Kalinina A.M., Dolotovskaya P.V., Dovgalevskij P.J., Furman N.V., Puchin'yan N.F., Volkov A.K. Seasonal differences in circadian blood pressure in patients with wellcontrolled hypertension // *Journal of Hypertension*.— 2015 .— 33 , e-Supplement 1 .— e 157.
13. Gorbunov V., Smirnova M., Boytsov S., Loukianov M., Deev A., Koshelyaevskaya Y., **Volkov D.** Seasonal changes of 24hour arterial stiffness parameters derived from oscillometric method in hypertensive patients // *Journal of Hypertension*.— 2015 .— 33 , e-Supplement 1 .— e 180.