

Blood Pressure Phenotypes in Treated Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension.

Part 2. The main markers

Marina I. Smirnova^{1*}, Vladimir M. Gorbunov¹, Sergey A. Boytsov²,
Michail M. Loukianov¹, Anna M. Kalinina¹, Dmitriy A. Volkov¹, Alexander D. Deev¹,
Yana N. Koshelyaevskaya¹, Ekaterina N. Belova¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

² National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Background. Seasonal variability of cardiovascular morbidity and mortality emphasizes the need for the development of new preventive approaches. One of them could be early diagnostics of the unfavorable blood pressure (BP) phenotypes.

Aim. To evaluate markers of the masked uncontrolled hypertension (MUH) phenotype in winter and summer in ambulatory treated hypertensive patients.

Material and methods. We selected patients from the database (n=477; Ivanovo and Saratov residents) according to the following criteria: regular antihypertensive treatment (AHT), clinical BP < 140/90 mm Hg, available clinical and ambulatory BP monitoring (ABPM) data both in winter and summer (MUH and "optimal AHT effect" phenotypes).

Results. The patients with MUH in Ivanovo had a significantly higher body mass index in comparison with patients with optimal AHT effect in winter (29.1 ± 4.4 kg/m² vs 27.3 ± 3.4 kg/m²; p < 0.01), and a higher level of clinical BP. Similar differences were found for clinical heart rate (HR), orthostatic BP and HR. These patients with MUH in summer had significantly higher values of clinical BP and orthostatic systolic BP. In Saratov patients, the MUH phenotype in winter was characterized by a higher prevalence in men (56% vs 38%; p < 0.05), a relatively high body height and weight vs these in patients with optimal AHT effect. Similar to the patients from Ivanovo, Saratov patients with MUH in winter had higher clinical and orthostatic BP levels compared to patients with optimal AHT effect. In summer, Saratov patients with MUH had significantly higher body mass index, clinical BP, orthostatic HR and systolic BP.

In multivariate analysis, MUH was associated with male sex (p < 0.05), obesity Stage 1 (p < 0.05) and Stage 2 (p < 0.01), and diastolic BP in orthostasis (in particular, diastolic BP > 85 mmHg; p < 0.0001). No significant associations were observed for season, city, and other selected factors.

Conclusion. According to our study ABPM could be useful for "unmasking" of the probable MUH both in winter and in summer in patients with target clinical BP on AHT who are obese, have orthostatic diastolic BP > 85 mmHg and especially in men. Further studies in this area are required, in particular the assessment of the prognostic value of the seasonal dynamics and interrelation of clinical and ambulatory BP.

Keywords: hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure phenotypes, masked hypertension, masked uncontrolled hypertension, seasonal variability.

For citation: Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., Loukianov M.M., Kalinina A.M., Volkov D.A., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N., Belova E.N. Blood Pressure Phenotypes in Treated Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension. Part 2. The main markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):736-745. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-736-745

Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры

Марина Игоревна Смирнова^{1*}, Владимир Михайлович Горбунов¹, Сергей Анатольевич Бойцов², Михаил Михайлович Лукьянов¹, Анна Михайловна Калинина¹, Дмитрий Александрович Волков¹, Александр Дмитриевич Деев¹, Яна Николаевна Кошеляевская¹, Екатерина Николаевна Белова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины. Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Сезонная вариабельность сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности обуславливает необходимость разработки новых профилактических подходов, одним из которых может быть своевременная диагностика неблагоприятных фенотипов артериального давления (АД).

Цель. Оценить маркеры фенотипа «скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии» (СНЛ АГ) в зимний и летний периоды у амбулаторных пациентов, получающих регулярную антигипертензивную терапию (АГТ).

Материал и методы. Из базы данных амбулаторных пациентов, обследованных в Иваново и Саратове (n=477), отобраны больные с клиническим АД < 140/90 мм рт.ст. на регулярной АГТ и наличием показателей клинического АД и суточного мониторирования АД (СМАД) в зимний и летний период (фенотипы «оптимальный эффект АГТ» и СНЛ АГ).

Результаты. Пациенты Иваново со СНЛ АГ по сравнению с пациентами с эффективной АГТ зимой имели значимо более высокие: индекс массы тела ($29,1 \pm 4,4$ кг/м² против $27,3 \pm 3,4$ кг/м²; p < 0,01), клиническое АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД и ЧСС в ортостазе. Летом у пациентов Иваново со СНЛ АГ значимо более высокими были только значения клинического АД и систолического АД в ортостазе. В Саратове среди пациентов со СНЛ АГ зимой было больше мужчин (56% против 38%; p < 0,05), лиц относительно высокого роста и большей массы тела по сравнению с нормотониками на лечении. Так же, как пациенты из Иваново, пациенты Саратова со СНЛ АГ зимой имели бо-

лее высокое клиническое АД и АД в ортостазе, чем нормотоники. Летом пациенты Саратова со СНЛ АГ характеризовались статистически значимо более высокими индексом массы тела, клиническим АД и ЧСС, систолическим АД в ортостазе.

В многофакторном анализе СНЛ АГ ассоциировалась с мужским полом ($p < 0,05$), ожирением 1 ст. ($p < 0,05$) и 2 ст. ($p < 0,01$), уровнем диастолического АД в ортостазе (особенно диастолическим АД ≥ 85 мм рт.ст.; $p < 0,0001$); сезон, город и ряд других факторов оказались статистически не значимы.

Заключение. При целевом клиническом АД на фоне АГТ у больных с ожирением, диастолическим АД в ортостазе ≥ 85 мм рт.ст. целесообразно СМАД для выявления вероятной СНЛ АГ, как зимой, так и летом, особенно у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования проблемы, в первую очередь, оценка прогностической значимости сезонной динамики клинического и амбулаторного АД, а также их соотношения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, фенотипы артериального давления, скрытая артериальная гипертензия, скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии, сезонная динамика.

Для цитирования: Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Калинина А.М., Волков Д.А., Деев А.Д., Кошляевская Я.Н., Белова Е.Н. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6): 736-745. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-736-745

*Corresponding Author: msmirnova@gnicpm.ru

Received / Поступила: 31.08.2017

Accepted / Принята в печать: 12.09.2017

Seasonal variability of blood pressure (BP) [1-5] and its phenotypes [6], cardiovascular morbidity and mortality [7-14] emphasize the need of more exact assessment of clinical and ambulatory BP interrelations in treated hypertensive patients. This approach should result in risk reduction of hypertension complications. The masked uncontrolled hypertension phenotype being associated with 2-fold cardiovascular risk increase as compared to patients with effective antihypertensive treatment (AHT; normotension in treated hypertensive patients or optimal AHT effect) [15] is the problem in diagnostics and management of these patients because the ambulatory BP level is only elevated, while clinical (office) BP does not exceed threshold values and may be even optimal. According to the ESH guidelines (2013; part 3.1.4) suspected masked hypertension (or, more precisely, the «masked phenomena», which include the masked hypertension per se and masked uncontrolled hypertension) is one of the two main indications for ambulatory BP monitoring [16]. The guidelines also point out the two main markers of masked hypertension – high normal BP and normal clinical BP in the presence of target organ damage or high total cardiovascular risk. If we take into account these markers we can conclude that the majority of treated hypertensive patients with clinical BP less than 140 and 90 mm Hg would need ambulatory BP control as most of them already have the target organ damage or high cardiovascular risk. The additional assessment of factors associated with isolated ambulatory BP increase, which are listed in the part 6.2 of the ESH guidelines (2013; young age, male sex, smoking, alcohol consumption, physical activity and others), extends a cohort of patients with

Сезонная вариабельность показателей [1-5] и фенотипов артериального давления (АД) [6], сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7-14] обуславливают необходимость разработки подходов для лучшего учета соотношения клинического и амбулаторного АД у больных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ) с целью более оптимального снижения риска осложнений артериальной гипертензии (АГ). Наибольшие трудности в диагностике и определении тактики ведения представляет фенотип со скрытой неэффективностью лечения АГ, который ассоциирован с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с риском пациентов, получающих эффективную АГТ (нормотония на лечении или оптимальный эффект АГТ) [15]. Это связано с тем, что заподозрить наличие такого фенотипа довольно сложно – повышено только амбулаторное АД, клиническое (офисное) АД не превышает пороговые значения и может быть оптимальным. Согласно рекомендациям ESH (2013 г.; раздел 3.1.4), подозрение на скрытую АГ (точнее, на «masked phenomena», включающие скрытую АГ как таковую и скрытую неэффективность лечения АГ) является одним из двух основных показаний для оценки амбулаторного АД [16]. Там же перечислены два основных маркера скрытой АГ – высокое нормальное АД либо нормальное клиническое АД при наличии поражения органов-мишеней АГ или высокого общего сердечно-сосудистого риска. С учетом данных маркеров большинство больных АГ, получающих АГТ и имеющих клиническое АД меньше 140 и 90 мм рт.ст., будут нуждаться в контроле амбулаторного АД, поскольку многие из них уже имеют поражение органов-мишеней АГ или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительный учет факторов, перечисленных в разделе 6.2 рекомендаций ESH (2013), связанных с изолированным повышением амбулаторного АД (молодой возраст, мужской пол, курение,

achieved target clinical BP who need of 24-h BP monitoring and/or BP self-control. Besides that, seasonal variations of BP and possible seasonal changes in BP phenotype in some patients may expand the list of indications for ambulatory BP measurements and BP self-control.

The aim of the study: to evaluate markers of the "masked uncontrolled hypertension" phenotype in winter and in summer in treated hypertensive patients.

Material and methods

We used the database of the "Seasonal changes of hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal BP in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics" study developed in the National Medical Research Center for Preventive Medicine in 2012-2014 years. The database includes ambulatory patients with clinical BP <160/100 mm Hg (n=1762). We selected patients in accordance with the following criteria: regular AHT, availability of both winter and summer clinical BP measurements and 24-h BP monitoring results (n=477). A total of 232 of them were examined in Ivanovo (relatively cold region; age 53.5 ± 9.3 years, 28% of men, clinical BP at the first visit 121.7 ± 7.9 mm Hg, hypertension duration 4.6 ± 6.3 years) and 245 patients in Saratov (relatively hot region; age 58.3 ± 10.6 years, 56.3% of men, clinical BP at the first visit 127.5 ± 14.9 mm Hg, hypertension duration 9.2 ± 9.2 years, $p < 0.0001$ vs this in patients from Ivanovo). Patients with achieved target clinical BP (<140/90 mm Hg), i.e. those with «optimal AHT effect» (normotension in treated patients) and «masked uncontrolled hypertension» phenotypes were selected for comparison from both subgroups. Factors which were predictive to distinguish patients with masked uncontrolled hypertension from those with optimal AHT effect were considered the masked uncontrolled hypertension markers. The more detailed study protocol was described in the first part of this article [6].

Statistical analysis. The data were analyzed using the «SPSS, v21» program (IBM Inc., USA). The following methods of descriptive statistics were used: estimation of incidence rates, mean values, standard deviations and standard errors. Quantitative variables distribution was analyzed for compliance with the normal law. Qualitative variables were assessed by the correlation analysis (the type Pearson and Spearman correlations). For evaluation of differences in quantitative variables the ANOVA analysis was used. Logistic regression analysis was performed to reveal

употребление алкоголя, физическая активность и другие), еще больше расширяет контингент пациентов с достигнутым целевым клиническим АД, нуждающихся в амбулаторных методах его измерения [суточное мониторирование АД (СМАД) и/или самоконтроль АД]. Кроме того, сезонные колебания показателей и возможные изменения фенотипа АД у некоторых пациентов могут вносить вклад в перечень показаний для СМАД и самоконтроля АД.

Цель исследования: оценить маркеры фенотипа «скрытая неэффективность лечения АГ» в зимний и летний периоды у амбулаторных пациентов, получающих регулярную АГТ.

Материал и методы

Из базы данных исследования «Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой АГ и высоким нормальным АД в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками», созданной в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в 2012-2014 гг., в которую включали амбулаторных пациентов с клиническим АД <160/100 мм рт.ст. (n=1762), отобраны больные АГ по критериям: наличие регулярной АГТ, показателей клинического АД и СМАД как в зимний, так и летний период (n=477). Из них 232 обследованных в Иваново (относительно холодный регион; возраст $53,5 \pm 9,3$ лет, мужчин 28%, клиническое АД на первом визите $121,7 \pm 7,9$ мм рт.ст., длительность АГ $4,6 \pm 6,3$ лет) и 245 – в Саратове (относительно жаркий регион; возраст $58,3 \pm 10,6$ лет; мужчин 56,3%, клиническое АД на первом визите $127,5 \pm 14,9$ мм рт.ст., длительность АГ $9,2 \pm 9,2$ лет; $p < 0,0001$ по сравнению с Иваново). Для сравнения из обеих подгрупп отбирали пациентов с достигнутым целевым клиническим АД (<140/90 мм рт.ст.), т.е. с фенотипами «оптимальный эффект АГТ» (нормотония на лечении, эффективная АГТ) и «скрытая неэффективность лечения АГ». Под маркерами фенотипа «скрытая неэффективность лечения АГ» подразумевали факторы, статистически значимо отличающие этих больных от пациентов с оптимальным эффектом АГТ. Подробнее протокол исследования описан в 1-й части статьи [6].

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS, v21» (IBM Inc., США). 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 статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления независимых факторов, ассоциированных с фенотипом АД, был применен метод логистической регрессии.

independent factors associated with BP phenotype. Indices were presented as mean values (M) with respective standard deviation (SD). The differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

A total of 208 patients (89.7%) examined in Ivanovo ($n=232$) had achieved target clinical BP (<140 and 90 mm Hg) in winter and 217 patients (93.5%) – in summer (Table 1). The two-thirds of these patients had masked uncontrolled hypertension in both seasons.

A total of 141 patients (57.5%) examined in Saratov ($n=245$) had achieved target clinical BP (<140 and 90 mm Hg) in winter and 174 patients (80.0%) – in summer (Table 2). However more than half of them in winter and 80% in summer had masked uncontrolled hypertension (seasonal differences in BP phenotypes were statistically significant, $p < 0.0001$ [6]).

Comparative analysis of markers of the optimal AHT effect and masked uncontrolled hypertension phenotypes revealed no differences in such patients'

Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных в Иваново ($n=232$) целевое клиническое АД (<140 и 90 мм рт.ст.) было у 208 пациентов (89,7%) зимой и у 217 (93,5%) летом (табл. 1). У 2/3 пациентов отмечалась скрытая неэффективность лечения АГ в оба сезона.

Среди обследованных в Саратове ($n=245$) целевое клиническое АД (<140 и 90 мм рт.ст.) было у 141 пациента (57,5%) зимой и у 174 (80,0%) летом (табл. 2). При этом из них более половины зимой и 80,0% летом имели скрытую неэффективность лечения АГ (сезонная динамика фенотипов АД была значима, $p < 0,0001$ [6]).

Сравнительный анализ маркеров фенотипов с эффективной АГТ и скрытой неэффективностью лечения АГ не выявил различий по таким характеристикам пациентов, как возраст, курение, потребление алкоголя и соли, социальный статус, переносимость процедуры СМАД и другим. В то же время пациенты Иваново со скрытой неэффективностью лечения АГ в зимний период имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами с

Table 1. BP phenotypes in winter and in summer in treated hypertensive patients with achieved target clinical BP, Ivanovo ($n=232$)

Таблица 1. Фенотипы АД зимой и летом у пациентов с достигнутым целевым клиническим АД на фоне антигипертензивной терапии, Иваново ($n=232$)

Season / Сезон	Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	Total Всего
Winter / Зима, n (%)	64 (30.8 ^a)	144 (69.2 ^a)	208 (89.7)
Summer / Лето, n (%)	69 (31.8 ^a)	148 (68.2 ^a)	217 (93.5)

^aPercent of patients with target clinical BP (<140 and 90 mm Hg)
There were no significant differences in BP phenotypes prevalence in winter and in summer
AHT – antihypertensive treatment, BP – blood pressure

^aУказан процент от количества пациентов с целевым клиническим АД (<140 и 90 мм рт.ст.)
Значимых различий в частоте фенотипов АД зимой и летом нет
АД – артериальное давление, АГТ – антигипертензивная терапия

Table 2. BP phenotypes in winter and in summer in treated hypertensive patients with achieved target clinical BP, Saratov ($n=245$)

Таблица 2. Фенотипы АД зимой и летом у пациентов с достигнутым целевым клиническим АД на фоне антигипертензивной терапии, Саратов ($n=245$)

Season / Сезон	Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	Total Всего
Winter / Зима, n (%)	62 (44.0 ^a)	79 (56.0 ^a)	141 (57.5)
Summer / Лето, n (%)	51 (29.9 ^a)***	123 (70.1 ^a)***	174 (80.0)

^aPercent of patients with target clinical BP (<140 and 90 mm Hg)
*** $p < 0.0001$ as compared to BP phenotype prevalence in winter
AHT – antihypertensive treatment, BP – blood pressure

^aУказан процент от количества пациентов с целевым клиническим АД (<140 и 90 мм рт.ст.)
*** $p < 0,0001$ при сравнении с частотой фенотипа АД зимой
АД – артериальное давление, АГТ – антигипертензивная терапия

characteristics as age, smoking, alcohol and salt consumption, social status, tolerability for the ambulatory BP monitoring procedure and others. At the same time the patients with masked uncontrolled hypertension examined in Ivanovo as compared to those with optimal AHT effect in winter had higher body mass index (BMI; 29.1 ± 4.4 vs 27.3 ± 3.4 kg/m², respectively; $p < 0.01$), clinical systolic BP (SBP; 123.8 ± 7.9 vs 118.8 ± 7.7 mm Hg, respectively; $p = 0.0001$), and similar differences in clinical diastolic BP (DBP), heart rate (HR) and in orthostatic BP and HR (Table 3). The Ivanovo patients with masked uncontrolled hypertension in summer had significantly higher only clinical BP and orthostatic SBP vs the patients with optimal AHT effect (Table 3). The patients with effective AHT had optimal mean values of clinical BP and orthostatic BP (< 120 and 80 mm Hg), while patients with masked uncontrolled hypertension demonstrated these BP parameters above optimal levels but less than the lower limit of high normal BP.

The patients with masked uncontrolled hypertension as compared to effectively treated ones examined in Saratov in winter were predominantly men (56 vs 38% , respectively; $p < 0.05$), persons with relatively high height (170.2 ± 9.2 vs 165.7 ± 8.7 cm, respectively; $p < 0.01$) and larger weight (80.3 ± 12.3 vs 72.8 ± 12.8 kg, respectively; $p < 0.001$; Table 4). At the same time there were no differences in BMI. We can suppose that the differences in height and weight may be due to the high frequency of males among the patients with isolated increase in ambu-

эффективной АГТ ($29,1 \pm 4,4$ против $27,3 \pm 3,4$ кг/м², соответственно; $p < 0,01$); более высокий уровень клинического систолического АД (САД) ($123,8 \pm 7,9$ против $118,8 \pm 7,7$ мм рт.ст., соответственно; $p = 0,0001$), аналогичные различия в уровне клинического диастолического АД (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС) и показателях АД и ЧСС в ортостазе (табл. 3). В летний период у пациентов Иванова со скрытой неэффективностью лечения АГ статистически значимо более высокими были только показатели клинического АД и САД в ортостазе (табл. 3). Сами значения клинического АД и АД, измеренного в ортостазе, у пациентов с эффективной АГТ в среднем были оптимальными (< 120 и 80 мм рт.ст.), а у больных со скрытой неэффективностью лечения АГ – выше оптимальных значений, но не достигали даже нижней границы высокого нормального АД.

Среди обследованных в Саратове у пациентов со скрытой неэффективностью лечения АГ по сравнению с пациентами, получавшими эффективную АГТ, в зимний период было больше мужчин (56 против 38% , соответственно; $p < 0,05$), лиц относительно высокого роста ($170,2 \pm 9,2$ против $165,7 \pm 8,7$ см, соответственно; $p < 0,01$) и большей массы тела ($80,3 \pm 12,3$ против $72,8 \pm 12,8$ кг, соответственно; $p < 0,001$; табл. 4). При этом по величине ИМТ различия не отмечено. Можно полагать, что отличия по росту и весу, по-видимому, обусловлены преобладанием мужчин среди пациентов с изолированным повышением амбулаторного АД. Так же, как и пациенты из Иванова, пациенты Саратова со скрытой неэффективностью лечения зимой имели более высокий уровень клинического АД чем пациенты с оптимальным эффектом АГТ ($125,2 \pm 9,6 / 75,6 \pm 7,4$ против $121,0 \pm 10,9 / 70,5 \pm 8,3$ мм

Table 3. Statistically significant differences between the patients with optimal AHT effect and those with masked uncontrolled hypertension, Ivanovo

Таблица 3. Значимые отличия между пациентами с эффективной антигипертензивной терапией и скрытой неэффективностью лечения АГ, Иванова

Parameter / Параметр		Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	p
Winter Зима	BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	27.3 ± 3.4	29.1 ± 4.4	< 0.01
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	118.8 ± 7.7	123.8 ± 7.9	0.0001
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	71.0 ± 5.8	76.3 ± 6.7	< 0.0001
	Clinical HR, bpm / Клиническая ЧСС, уд. в мин	70.1 ± 11.0	73.5 ± 9.7	< 0.05
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	118.7 ± 9.0	124.0 ± 9.7	< 0.001
	Orthostatic DBP, mm Hg / ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	73.7 ± 8.2	79.4 ± 8.5	< 0.001
	Orthostatic HR, bpm / ЧСС в ортостазе, уд. в мин	72.7 ± 12.2	76.3 ± 11.3	< 0.05
Summer Лето	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	117.3 ± 9.7	124.2 ± 7.8	< 0.0001
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	70.6 ± 6.5	74.5 ± 6.8	< 0.0001
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	119.3 ± 10.7	123.6 ± 10.1	< 0.01

Data are presented as M \pm SD

AHT – antihypertensive treatment, BMI – body mass index, BP – blood pressure, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP, HR – heart rate, bpm – beats per minute, orthostatic BP and HR – BP and HR measured in a minute of patient's being in the standing position after clinical measurements

Данные представлены в виде M \pm SD

АГ – артериальная гипертензия, АГТ – антигипертензивная терапия, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД и ЧСС в ортостазе – показатели, измеренные через 1 мин пребывания пациента в положении стоя после клинических измерений

Table 4. Statistically significant differences between the patients with optimal AHT effect and those with masked uncontrolled hypertension, Saratov

Таблица 4. Значимые отличия между пациентами с эффективной антигипертензивной терапией и скрытой неэффективностью лечения АГ, Саратов

Parameter / Параметр		Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	p
Winter Зима	Male sex / Мужской пол	38%	56%	<0.05
	Height, cm / Рост, см	165.7±8.7	170.2±9.2	<0.01
	Weight, kg / Вес, кг	72.8±12.8	80.3±12.3	<0.001
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	121.0±10.9	125.2±9.6	<0.05
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	70.5±8.3	75.6±7.4	<0.001
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	118.4±12.8	124.4±12.8	<0.01
	Orthostatic DBP, mm Hg / ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	72.7±11.3	79.4±8.6	<0.0001
Summer Лето	Weight, kg / Вес, кг	74.6±12.8	81.3±13.9	<0.01
	BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	26.5±4.7	28.1±4.2	<0.05
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	115.2±10.4	123.7±10.1	<0.0001
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	68.5±7.6	74.0±8.6	<0.001
	Clinical HR, bpm / Клиническая ЧСС, уд. в мин	65.2±10.4	71.2±13.3	<0.01
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	113.7±12.1	123.1±12.5	<0.0001

Data are presented as M±SD
 АГТ – antihypertensive treatment, BMI – body mass index, BP – blood pressure, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP, HR – heart rate, bpm – beats per minute, orthostatic BP – BP and HR measured in a minute of patient's being in the standing position after clinical measurements
 Данные представлены в виде M±SD
 АГ – артериальная гипертензия, АГТ – антигипертензивная терапия, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД и ЧСС в ортостазе – показатели, измеренные через 1 мин пребывания пациента в положении стоя после клинических измерений

latory BP. In winter the patients with masked uncontrolled hypertension examined in Saratov like the patients from Ivanovo had higher clinical BP than patients with optimal AHT effect (125.2±9.6/75.6±7.4 vs 121.0±10.9/70.5±8.3 mm Hg, respectively; p<0.05/0.001) as well as orthostatic BP (124.4±12.8/79.4±8.6 vs 118.4±12.8/72.7±11.3 mm Hg, respectively; p<0.01/0.0001). In summer the patients of Saratov were characterized by larger weight, BMI, clinical BP, clinical HR and also by higher values of orthostatic SBP (Table 4).

Multivariate analysis of characteristics of the patients with masked uncontrolled hypertension vs the patients with optimal AHT effect (joint data from both regions) demonstrated the association of the masked uncontrolled hypertension phenotype with sex (more typical for men), BMI (more typical for obese patients), orthostatic DBP level (to the greatest extent with DBP ≥85 mm Hg; Table 5). Our hypothesis for this study that high normal BP is especially associated with masked uncontrolled hypertension (as one of its main predictors [3]) had found no evidence: all categories of clinical BP less than 140 and 90 mm Hg were associated with masked uncontrolled hypertension phenotype with the exception of the relatively low BP level (<110/60 mm Hg). The number of patients with relatively low clinical BP and this phenotype was not large – 10

рт.ст., соответственно; p<0,05/0,001), в том числе – в ортостазе (124,4±12,8/79,4±8,6 против 118,4±12,8/72,7±11,3 мм рт.ст., соответственно; p<0,01/0,0001). Летом пациенты Саратова со скрытой неэффективностью лечения АГ характеризовались более высокой массой, более высоким ИМТ, уровнем клинического АД и клинического ЧСС, а также более высокими значениями САД в ортостазе (табл. 4).

Многофакторный анализ характеристик пациентов обоих регионов со скрытой неэффективностью лечения АГ и оптимальным эффектом АГТ показал, что фенотип скрытой неэффективности лечения АГ ассоциирован с полом (более характерен для мужчин), ИМТ (наиболее характерен для пациентов с ожирением), уровнем ДАД в ортостазе (в наибольшей степени с ДАД ≥85 мм рт.ст.; табл. 5). Наша гипотеза для этого исследования, что именно высокое нормальное АД взаимосвязано со скрытой неэффективностью лечения АГ (один из предикторов скрытой АГ [3]), в анализе не нашло убедительного подтверждения – все категории клинического АД меньше 140 и 90 мм рт.ст., за исключением относительно низкого (<110/60 мм рт.ст.), оказались ассоциированы с изучаемым фенотипом АД. Количество пациентов с относительно низким клиническим АД и фенотипом «скрытая неэффективность лечения АГ» было невелико – 10 (6,6%) зимой и 10 (6,5%) летом в Иваново, а в Саратове – 6 (6,6%) и 12 (9,4%) зимой и летом, соответственно.

Table 5. Markers of masked uncontrolled hypertension in treated patients with achieved target clinical BP

Таблица 5. Маркеры скрытой неэффективности лечения АГ у пациентов с достигнутым целевым клиническим АД на фоне регулярной антигипертензивной терапии

	β	χ^2 Wald	p
Male sex / Мужской пол	0.399	4.320	0.038
Age (years) / Возраст (лет):			
40-49	–	5.192	0.158
50-59	0.371	2.686	0.101
60-69	0.533	4.534	0.033
≥ 70	0.335	1.056	0.304
BMI (kg/m ²) / ИМТ (кг/м ²):			
18.5 -24.9	–	14.834	0.005
<18.5	-1.616	3.461	0.063
25.0-29.9	0.188	0.713	0.399
30.0-34.9	0.598	5.339	0.021
≥35.0	1.040	6.798	0.009
Orthostatic DBP (mm Hg; quintiles) / ДАД в ортостазе (мм рт.ст.; квинтили):			
<68	–	17.819	0.001
68-74	0.759	7.922	0.005
75-78	0.715	5.844	0.016
79-84	0.962	10.543	0.001
≥85	1.316	15.591	0.000
Category of clinical BP (mm Hg) / Категория клинического АД (мм рт.ст.):			
Optimal / Оптимальное (110-119/60-79)	–	24.722	0.000
Normal / Нормальное (120-129/80-84)	0.921	19.496	0.000
High normal / Высокое нормальное (130-139/85-89)	1.019	15.861	0.000
Relatively low / Относительно низкое (<110/<60)	0.163	0.072	0.788

BP – blood pressure, BMI – body mass index, orthostatic DBP – diastolic BP measured in a minute of patient's being in the standing position after clinical measurements
АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ДАД в ортостазе – диастолическое АД, измеренное через 1 мин пребывания пациента в положении стоя после клинических измерений

(6.6%) patients in winter and 10 (6.5%) patients in summer in Ivanovo, 6 (6.6%) and 12 (9.4%) patients in Saratov, respectively.

Such factors as season, environmental temperature at the day of the 24-hour BP monitoring, residence (Ivanovo or Saratov), smoking, hypertension duration, antihypertensive treatment (mono- and combined therapy as well as the antihypertensive drug classes were evaluated), concomitant diseases and appropriate medications intake, education, marital status were not masked uncontrolled hypertension markers in the multivariate analysis of this cohort.

Discussion

Studying the markers of masked uncontrolled hypertension appears to be an important aspect of the additional cardiovascular risk decrease strategy in treated hypertensive patients with achieved target clinical BP. The seasonal factor should also be taken into account in the hypertensive patient's treatment due to the effect of season on cardiovascular morbidity and mortality. We tried to combine these methodological approaches in our work.

Такие факторы, как сезон, температура окружающей среды в день СМАД, место проживания (Иваново или Саратов), курение, «стаж» АГ, прием антигипертензивных препаратов (оценивались моно- и комбинированная терапия, класс антигипертензивных препаратов), наличие сопутствующих заболеваний и прием соответствующих препаратов, образование, семейное положение маркерами скрытой неэффективности лечения АГ в многофакторном анализе данной выборки не оказались.

Обсуждение

Изучение маркеров такого неблагоприятного фенотипа АД, как скрытая неэффективность лечения АГ, представляется важным аспектом стратегии дополнительного снижения сердечно-сосудистого риска у больных с целевым клиническим АД на фоне медикаментозной терапии. Учет сезонного фактора в лечении больных АГ также выглядит необходимым из-за влияния времени года на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В данной работе мы попытались объединить эти методические подходы.

Наличие у пациента маркеров (или предикторов) изолированного повышения амбулаторного АД позволяет своевременно назначить СМАД или самоконтроль АД для

The presence of markers (or predictors) of isolated ambulatory BP increase in a patient allows the well-time recommendation of 24-hour BP monitoring or BP self-control to identify the “masked hypertension” (in persons without AHT) and “masked uncontrolled hypertension” phenotypes; and fulfill the appropriate preventive intervention if detected.

In general, masked hypertension markers (so as masked uncontrolled hypertension) can be divided into basic and less universal. The basic markers include the following factors: male sex, relatively young age, obesity and high normal clinical BP. In our study only clinical BP and orthostatic SBP levels were different in effective AHT vs masked uncontrolled hypertension without reference to the season and the city: mean values of BP were significantly lower in the patients with optimal AHT effect – less than 122 and 72 mm Hg (Tables 3 and 4). It could be supposed that achievement of the optimal clinical BP level (less than 120 and 80 mm Hg) may be a marker negatively correlated with masked uncontrolled hypertension in this cohort. However the multivariate analysis did not confirm this hypothesis (Table 5); moreover high normal BP was not a marker of this unfavorable phenotype. The other differences between patients with optimal AHT effect and patients with masked uncontrolled hypertension include traditional risk factors and markers of masked hypertension: male sex and BMI, and also HR. But these markers had the different value in winter and in summer in patients of both cities. In particular, they turned out to be insignificant in patients examined in Ivanovo in summer. The possible explanation may be BP phenotype reproducibility which, according to our opinion, is interrelated with BP regulation peculiarities depending on both patient’s somatic status and his psychological and behavioral characteristics.

The multivariate analysis of both subgroups of patients with target clinical BP had also revealed “traditional” markers of masked hypertension [3] as male sex, age, BMI, BP level in orthostasis (Table 5). The absence of correlations between this BP phenotype and season, residency and environmental temperature may be possibly explained by the same (above mentioned) patients’ characteristics.

The study limitations, besides relatively small sample and initial differences between the two patient subgroups, include the absence of patients’ psychological status and quality of life data as well as the lack of prospective follow-up results (which are planned to accomplish later).

We could not compare results of our study with similar works of other authors because the evaluation of BP phenotypes depending on seasonal factor was probably not conducted.

диагностики фенотипов «скрытая АГ» (у лиц, не получающих АГТ) и «скрытая неэффективность лечения АГ», а в случае их выявления – своевременно осуществить соответствующее профилактическое вмешательство.

В целом маркеры скрытой АГ (как и скрытой неэффективности лечения) можно разделить на основные и менее универсальные. К основным относят мужской пол, относительно молодой возраст, ожирение и высокое нормальное клиническое АД. В нашем исследовании среди сравнительных характеристик пациентов с эффективной АГТ и скрытой неэффективностью лечения АГ и в оба сезона, и в обоих городах присутствуют различия только по уровню клинического АД и САД в ортостазе – их значения статистически значимо ниже у пациентов с оптимальным эффектом АГТ и, в среднем, меньше 122 мм рт.ст. и 72 мм рт.ст. (табл. 3 и 4). Можно было предполагать, что достижение оптимального клинического АД (меньше 120 и 80 мм рт.ст.) в данной выборке будет маркером, отрицательно связанным со скрытой неэффективностью лечения АГ. Однако многофакторный анализ это не подтвердил (табл. 5); более того, и высокое нормальное АД не оказалось маркером данного неблагоприятного фенотипа. Другими отличиями между пациентами с оптимальным эффектом АГТ и скрытой неэффективностью лечения АГ были традиционные факторы риска и маркеры скрытой АГ – мужской пол и ИМТ, а также ЧСС. Однако они по-разному проявляли себя зимой и летом у пациентов обоих городов, в том числе, летом у пациентов, обследованных в Иваново, оказались незначимы. По-видимому, это может быть связано с воспроизводимостью фенотипа АД, которая, с нашей точки зрения, взаимосвязана с особенностями регуляции уровня АД, зависящей как от соматического статуса пациента, так и от его психологических и поведенческих характеристик.

Многофакторный анализ обеих выборок пациентов с целевым клиническим АД также выявил такие «традиционные» маркеры, ассоциированные со скрытой АГ [3], как мужской пол, возраст, ИМТ, уровень АД в ортостазе (табл. 5). Отсутствие взаимосвязи между фенотипом АД и сезоном, регионом проживания и температурой окружающей среды, по-видимому, обусловлено теми же характеристиками пациентов (см. предыдущий абзац).

Ограничениями представленного исследования, помимо относительно небольшой выборки и исходных различий между когортами пациентов двух городов, являются отсутствие данных о психологическом статусе пациентов и качестве жизни, а также отсутствие результатов проспективного наблюдения, которое планируется выполнить позже.

Поскольку ранее изучение маркеров фенотипов АД в зависимости от сезона, по-видимому, не проводилось, мы не смогли сопоставить результаты данного исследования с работами других авторов.

Conclusion

The probability of masked uncontrolled hypertension is the highest in patients with obesity, orthostatic DBP ≥ 85 mm Hg and in men both in winter and in summer. The presence of these markers in patients receiving antihypertensive therapy makes reasonable the 24-hour BP monitoring for evaluation of ambulatory BP parameters. It can be supposed that BP phenotype and actual values of clinical and ambulatory BP per se along with other risk factors make their contribution into seasonal variations of hypertensive patients' morbidity and mortality. However further investigation of this problem in the Russian Federation is needed, first of all the assessment of the prognostic value of seasonal changes in clinical and ambulatory BP in hypertensive patients as well as BP phenotypes.

Disclosures. All authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Acknowledgement

The authors of the article acknowledge the following colleagues who participated in the study: Andreeva G.F.¹, Belova O.A.², Dvoglevsky P.Ia.³, Dolotovskaya P.V.³, Kravtsova E.A.², Nazarova O.A.², Platonova E.V.¹, Puchinyan N.Ph.³, Rachkova S.A.², Romanchuk S.V.², Sokolova N.S.², Furman N.V.³

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine

² Ivanovo Cardiologic health center

³ Saratov Scientific Research Institute of Cardiology

Заключение

Вероятность скрытой неэффективности лечения АГ как зимой, так и летом, наиболее высока при наличии ожирения, ДАД в ортостазе ≥ 85 мм рт.ст. и у мужчин. При наличии таких маркеров у больных, принимающих антигипертензивные препараты, целесообразно проведение СМАД для оценки показателей амбулаторного АД. Можно предполагать, что в сезонную динамику заболеваемости и смертности больных АГ, наряду с другими факторами риска, может вносить вклад как фенотип АД, так и фактический уровень клинического и амбулаторного АД. Однако необходимы дальнейшие исследования данной проблемы в Российской Федерации, в первую очередь, направленные на оценку прогностической значимости сезонной динамики клинического и амбулаторного АД у больных АГ, а также фенотипов АД.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности

Авторы статьи выражают свою признательность коллегам, участвовавшим в проведении исследования: Андреевой Г.Ф.¹, Беловой О.А.², Довгалеvскому П.Я.³, Долотовской П.В.³, Кравцовой Е.А.², Назаровой О.А.², Платоновой Е.В.¹, Пучиньяну Н.Ф.³, Рачковой С.А.², Романчук С.В.², Соколовой Н.С.², Фурману Н.В.³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

² Кардиологический диспансер г. Иваново

³ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии

References / Литература

1. Brook R.D., Weder A.B., Rajagopalan S. "Environmental hypertensionology" the effects of environmental factors on blood pressure in clinical practice and research. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:836-42. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00543.x.
2. Sega R., Cesana G., Bombelli M. et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens*. 1998;16:1585-92. doi: 10.1097/00004872-199816110-00004.
3. Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I. et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4.
4. Modesti P.A., Morabito M., Massetti L. et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013;61(4):908-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00315.
5. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Volkov D.A. et al. Seasonal hemodynamic changes in patients with controlled hypertension and in those with high normal blood pressure in two Russian Federation regions with different climatic characteristics. Part 3. Main results of a survey of 1630 patients. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2015;18(6):78-86. (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией 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]. doi:10.17116/profmed201518678-86.
6. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., et al. Blood Pressure Phenotypes in Treated Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension. Part 1: Blood Pressure Phenotypes Prevalence. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):578-89. (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А. и др. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 1. Частота фенотипов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017; 13(5):578-89]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-578-589.
7. Boulay F., Berthier F., Sisteron O. et al. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999;100:280-6. doi: 10.1161/01.CIR.100.3.280.
8. Dilaveris P., Synetos A., Giannopoulos G., et al. Climate Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens Territory: the CLIMATE study. *Heart*. 2006;92:1747-51. doi: 10.1136/hrt.2006.091884.
9. Fomina N.V., Altarev S.S., Barbarash O.L. Annual biological rhythms as an additional risk factor for death in patients with ischemic heart disease. *Patologiya Kровоobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2007;(1):44-7. (In Russ.) [Фомина Н.В., Алтарев С.С., Барбараш О.Л. Годовые биологические ритмы как дополнительный фактор риска смерти при ишемической болезни сердца. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия*. 2007;(1):44-7].
10. Rocklöv J., Forsberg B. The effect of temperature on mortality in Stockholm 1998-2003: A study of lag structures and heatwave effects. *Scandinavian J of Pub Health*. 2008;36:516-23. doi: 10.1177/1403494807088458.
11. Revich B.A., Shaposhnikov D.A. Extreme temperature episodes and mortality in Yakutsk, East Siberia. *Rural and Remote Health*. 2010;10:1338. doi:10.3402/rjch.v7i10.18792.

12. Kontsevaya A.V., Loukianov M.M., Khudyakov M.B. Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;11:25-30. (In Russ.) [Концевая А.В., Лукьянов М.М., Худяков М.Б. Сезонные и помесячные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;11:25-30]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-25-30.
13. Kontsevaya A.V., Balanova J.A., Loukianov M.M., et al. Excess winter cardiovascular morbidity in Ivanovo Region in 2009-2013 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(5):450-8. (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Лукьянов М.М., Худяков М.Б., Белова О.А., Романчук С.В. Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009-2013 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(5):450-8]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-450-458.
14. Kontsevaya A.V., Lukyanov M.M., Balanova Ju.A. et al. Social and economic burden caused by excess winter cardiovascular deaths in the Russian Federation's regions with different climatic and geographic characteristics. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;6:21-25. (In Russ.) [Концевая А.В., Лукьянов М.М., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономический ущерб, вызванный избыточной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Профилактическая Медицина*. 2014;6:21-5].
15. Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L., et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31:1281-357. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.

About the Authors:

Marina I. Smirnova – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Cardiology

Michail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Anna M. Kalinina – MD, PhD, Professor, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Dmitriy A. Volkov – MD, Junior Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yana N. Koshelyaevskaya – Programmer, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ekaterina N. Belova – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Смирнова Марина Игоревна – к.м.н., в.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Калинина Анна Михайловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

Волков Дмитрий Александрович – м.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биostatистики, НМИЦ ПМ

Кошеляевская Яна Николаевна – программист лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биostatистики, НМИЦ ПМ