

Фенотип «инвертированной» сезонной вариабельности артериального давления

Горбунов В.М.^{1*}, Смирнова М.И.¹, Кошеляевская Я.Н.¹, Пануева Н.Н.²,
Фурман Н.В.³, Долотовская П.В.³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Сезонная вариабельность артериального давления (АД), как правило, характеризуется типичным подъемом в зимний период. В последнее время определенное внимание уделяется обратной ситуации: летней уровень АД превышает зимний. Этот феномен получил наименование «инвертированная вариабельность артериального давления» (ИВАД). В статье обобщена имеющаяся на текущий момент информация по проблеме. Материалом послужили данные проекта HOMED-BP, а также собственное проспективное исследование авторов, в котором 770 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) из двух регионов Российской Федерации наблюдались в среднем 6,4 года. Согласно предварительным данным, ИВАД является распространенным феноменом и может наблюдаться у 15-25% больных АГ. Данный феномен наиболее часто встречается у пациентов, уже получающих длительную антигипертензивную терапию, в том числе, комбинированную; ассоциирован с приемом бета-адреноблокаторов. У пациентов с ИВАД по сравнению с пациентами с «нормальной» сезонной ВАД более длителен «стаж» АГ, более выражены некоторые факторы риска (курение). По данным исследования HOMED-BP у пациентов с ИВАД был отмечен наибольший риск сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков относительно референсной группы с «малой» «нормальной» сезонной ВАД составила 3,07; $p=0,004$). Таким образом, ИВАД является потенциально неблагоприятным фенотипом АД. Однако его воспроизводимость и прогностическое значение нуждаются в дальнейшем изучении. Особого внимания заслуживают индивидуальные характеристики пациентов с ИВАД, в частности, абсолютная величина сезонных колебаний АД при использовании различных методов измерения.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, фенотип артериального давления, инвертированная сезонная вариабельность.

Для цитирования: Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошеляевская Я.Н., Пануева Н.Н., Фурман Н.В., Долотовская П.В. Фенотип «инвертированной» сезонной вариабельности артериального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):470-475. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-13.

The "Inverse" Seasonal Blood Pressure Variability Phenotype

Gorbunov V.M.^{1*}, Smirnova M.I.¹, Koshelyaevskaya Y.N.¹, Panueva N.N.², Furman N.V.³, Dolotovskaya P.V.³

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

The seasonal blood pressure variability (BPV) is known to demonstrate a typical winter peak. Recently, more attention is paid to the opposite situation: the summer BP levels being higher than those in winter. This phenomenon is called inverse BPV. The present article summarizes recent data on this topic. The data of the HOMED-BP project, as well as the results of the original prospective study in 770 hypertensive patients from two Russian Federation regions (mean follow-up duration 6.4 years), were used. According to the preliminary knowledge, the prevalence of inverse BPV in hypertensive patients is relatively high (15-25%). This phenomenon is more typical for treated patients, particularly for those on combination therapy, and is associated with beta-blocker intake. Higher duration of hypertension and higher levels of some risk factors (smoking) characterize the patients with inverse BPV. According to the HOMED-BP data, patients with inverse BPV had the highest overall cardiovascular risk (hazard ratio in comparison with the reference group of "minimal" "normal" BPV was 3.07; $p=0.004$). In summary, inverse BPV is a potentially unfavorable BP phenotype. However, its reproducibility and prospective value deserve further investigation. The absolute magnitude of seasonal BPV in these patients, calculated using different BP measurement methods, warrants special attention.

Key words: blood pressure variability, blood pressure phenotype, "inverse" seasonal blood pressure variability

For citation: Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Koshelyaevskaya Y.N., Panueva N.N., Furman N.V., Dolotovskaya P.V. Main The "Inverse" Seasonal Blood Pressure Variability Phenotype. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):470-475. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-13.

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

Введение

Давно известно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность характеризуются типичной сезонной вариабельностью с пиком в зимний период и

минимумом – в летний. Эта закономерность прослеживается в течение многих лет в самых различных по этническому составу, возрасту и географическому местоположению популяциях [1-3]. Причины роста сердечно-сосудистых осложнений (ССО) многообразны, и включают активацию симпатической нервной системы, рефлекторную вазоконстрикцию, гиперкоагу-

Received/Поступила: 01.09.2020

Accepted/Принята в печать: 25.11.2020

ляцию, повышение уровня холестерина, влияние респираторных инфекций [4, 5]. Одним из важных факторов является уровень артериального давления (АД). Действительно, многочисленные исследования подтвердили наличие сезонных колебаний АД с максимумом зимой как у больных артериальной гипертензией (АГ), так и у нормотоников [6-9]. В связи с этим говорят о краткосрочном и долгосрочном воздействиях холодной погоды на уровень АД. Соответственно, повышение АД является одной из важнейших детерминант сезонного роста распространенности ССО.

Вышеописанная сезонная вариабельность АД (ВАД – зимний уровень превосходит летний) является типичной, нормальной. В то же время следует отметить, что обратное соотношение (зимний уровень АД ниже летнего – «инвертированная» вариабельность [ИВАД]) возможно не только теоретически¹. Об этом свидетельствуют данные некоторых исследований [6, 7, 10]; косвенным подтверждением служит также анализ средних значений сезонной ВАД и их стандартных отклонений в опубликованных исследованиях [10]. Неблагоприятное прогностическое значение ИВАД было показано на материале базы данных HOMED-BP, которое будет подробно разобрано ниже [10].

Целью настоящего обзора является описание известных особенностей ИВАД: частоты, характеристик пациентов, прогностического значения.

Наиболее обстоятельно эти вопросы были изучены в специальном анализе базы данных HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) [10]. Исходной целью исследования был сбор доказательств о преимуществах длительного самоконтроля АД (СКАД) в клинической практике. 3518 пациентов были рандомизированы в группы «нормального» (систолическое артериальное давление [САД] в пределах 125-134, диастолическое [ДАД] – 80-84 мм рт.ст.), либо «интенсивного» (САД < 125 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст.) контроля АД (данные домашних измерений). Стартовый антигипертензивный препарат (из группы антагонистов кальция, ингибиторов АПФ либо блокаторов рецепторов ангиотензина II) также избирался в случайном порядке. Медиана периода наблюдения составила 7,4 года. В течение этого периода антигипертензивная терапия усиливалась (titration) или уменьшалась (tapering) по ступенчатой схеме в зависимости от результатов СКАД.

СКАД выполнялся в соответствии с национальными рекомендациями Японии [11]: утром, не менее чем через час после пробуждения, в положении сидя после

2 мин отдыха, до завтрака и приема антигипертензивного препарата. При анализе данных учитывалось только первое измерение из выполненных в каждый день. К летнему периоду относили результаты, полученные в июле-августе, к зимнему – в январе-феврале. Для каждого года наблюдения вычислялись средние уровни домашнего АД. Сезон, на протяжении которого было выполнено меньше 5 измерений, считался пропущенным (missing value).

В итоге критериям включения: 1) период наблюдения ≥ 1 года, 2) отсутствие ССО в течение года после рандомизации, 3) наличие хотя бы одного достоверного показателя сезонной ВАД – соответствовало 2787 пациентов. Индивидуальная сезонная ВАД вычислялась как среднее по данным многолетних наблюдений (медиана 7,4 года); результаты СКАД, выполненного после наступления ССО, разумеется, не учитывались.

В зависимости от итоговых показателей ВАД пациенты были разделены на 4 группы: 1) ИВАД, 2-4) малая (small), средняя (middle) и значительная (large) ВАД (рис. 1). Таким образом, ИВАД составила отдельную группу, пациенты с «нормальной» сезонной ВАД были разделены на 3 равные группы. Целью подобного разбиения был поиск оптимальной, либо, наоборот, неблагоприятной сезонной динамики АД.

Конечными точками считали: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, возникновение стенокардии, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности. Отдельно выделяли «большие» ССО (major adverse cardiovascular events) [12] – первые три из указанных конечных точек.

Некоторые из наших работ также были посвящены изучению сезонной ВАД. В статье приведены оригинальные данные когортного проспективного исследования. Протокол описывался нами ранее [13, 14]. Первая часть была проведена в 2012-2014 гг., включали пациентов из двух регионов РФ (Иваново и Саратов), обратившихся по различным причинам на амбулаторный прием. Включение больных в исследование осуществлялось летом (июнь-август) и зимой (декабрь-февраль). Было выполнено два визита с интервалом 6 мес \pm 7 дней. На каждом визите выполнялись стандартный опрос, антропометрия, измерения клинического АД автоматическим тонометром, СМАД (прибор BPLab, ООО Петр Телегин, Нижний Новгород, Россия). Оба запланированных визита прошли 770 пациентов. Вторая часть проводилась в 2017-2019 гг. и заключалась в проведении отсроченного проспективного наблюдения вышеописанных пациентов.

¹ В дальнейшем изложении сезонная ВАД для всех показателей оценивается как разность «зимний уровень минус летний уровень». Соответственно, «нормальная» ВАД положительна, ИВАД – отрицательна.

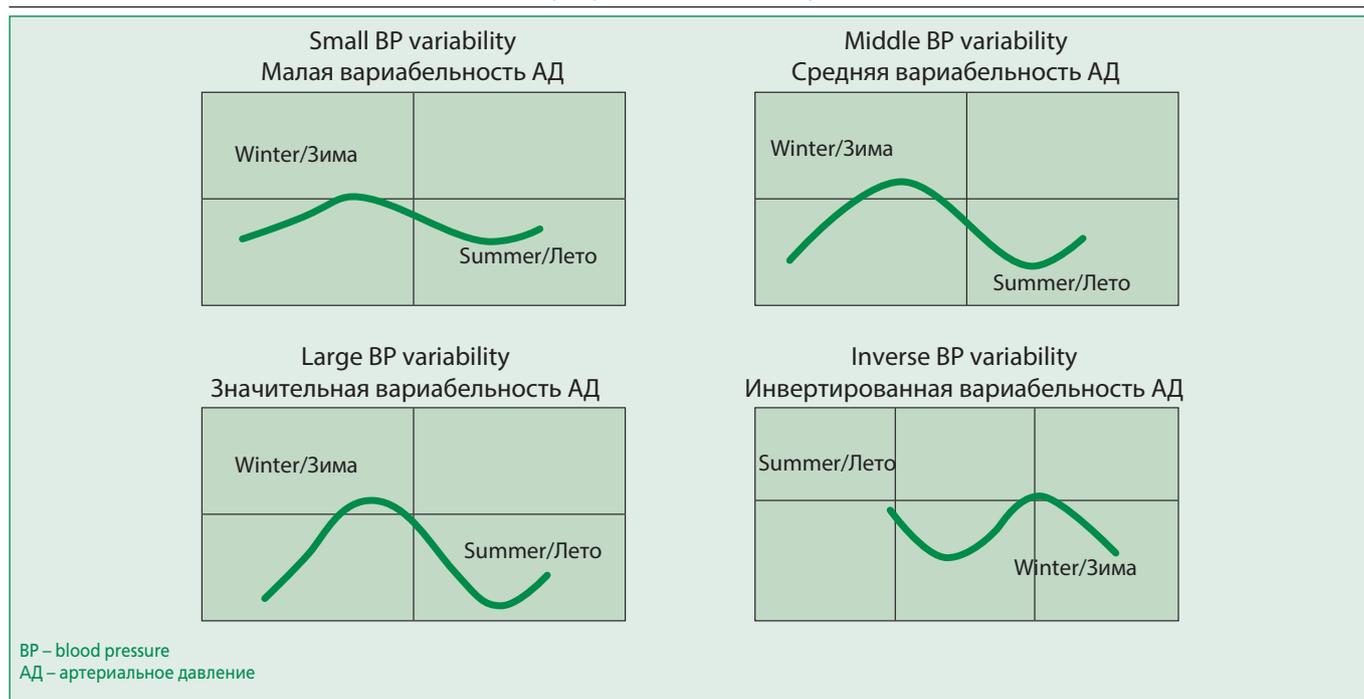


Figure 1. The seasonal blood pressure variability types
Рисунок 1. Виды сезонной вариальности артериального давления

В среднем период наблюдения составил 6,4 года. Комбинированная первичная конечная точка включала: инфаркт миокарда, развитие нестабильной стенокардии, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, развитие и/или прогрессирование сердечной недостаточности, прогрессирование ишемической болезни сердца (увеличение функционального класса стенокардии), реваскуляризацию любых артерий (пластика, стентирование, шунтирование), смерть по любой причине, в том числе, клиническую смерть с успешной реанимацией.

Методы и итоги статистического анализа были описаны нами ранее [14].

Частота ИВАД

В исследовании HOMED-BP распространенность ИВАД составила 13,3% для САД и 19,3% для ДАД. Точных данных о частоте ИВАД по данным других исследований нет. Однако анализ стандартных отклонений (SD) и ошибок (SE) подтверждает наличие ИВАД у определенного процента пациентов, получающих антигипертензивную терапию (АГ; предполагается нормальное распределение показателей сезонной ВАД). Так, в давней работе J. Minami с соавт. [15] у 50 больных АГ средняя величина сезонной ВАД по данным СКАД составила 4,7/3,3 (SE=1,3/0,9) мм рт.ст., из чего следует, что ИВАД наблюдалась приблизительно у 30% участников. В исследовании J. Nakajima с соавт. [16] аналогичные показатели для СМАД составили 8/4 (SD=9/5) мм рт. ст. у мужчин (n=38) и 5/2

(SD=11/6) мм рт. ст. у женщин (n=57), что указывает на частоту ИВАД в пределах 19-37% [10].

В нашем исследовании выявлена высокая частота ИВАД (табл. 1). По данным офисных измерений она составила почти 50%. При использовании в качестве критерия 24-часового АД частота составила около 40%, и даже при использовании наиболее «строгого» определения (ИВАД 6 основных показателей СМАД) частота составила 23,2%.

По-видимому, ИВАД в популяции больных АГ широко распространена. Эту распространенность можно сравнить с частотой таких известных фенотипов АД, как маскированная АГ и гипертензия «белого халата». Меньшую распространенность ИВАД в исследовании HOMED-BP можно объяснить более длительным сроком наблюдения для оценки сезонной ВАД. Это позволило определить группу пациентов с воспроизводимым феноменом ИВАД [10], использование только офисных измерений АД, вероятно, завышает частоту ИВАД.

Характеристики больных с ИВАД

Авторы исследования HOMED-BP не сообщают о каких-либо специфических характеристиках пациентов с ИВАД. Исключение составил более молодой возраст в сравнении с группами со средней и значительной ВАД. Разница составила 1,6-3,9 года при учете САД (p в пределах 0,041–<0,001) и 2,4-2,3 года при учете ДАД (p<0,001).

В нашей когорте пациенты с ИВАД отличались от группы с нормальной ВАД более длительным стажем

Table 1. The prevalence of "inverse" seasonal BP variability in the 770 hypertensive patient's cohort (n=770) (adapted from [10])

Таблица 1. Частота «инвертированной» сезонной вариабельности различных показателей АД в когорте больных АГ (n=770) (адаптирован из [10])

Параметр	n (%)
Клиническое АД	
САД	375 (48,7)
ДАД	372 (48,3)
Амбулаторное АД	
САД (24 ч)	298 (38,7)
ДАД (24 ч)	295 (38,3)
САД (день)	293 (38,1)
ДАД (день)	283 (36,8)
САД (ночь)	316 (41,0)
ДАД (ночь)	375 (48,7)
Все 6 показателей	179 (23,2)

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

АГ – 8,4±9,3 против 6,1±7,8 года (p=0,008), а также более высоким значением индекса курения – 26,0±23,4 против 17,8±15,8 пачка/лет (p=0,009) (данные представлены как среднее±SD). Мы не обнаружили взаимосвязи ИВАД со среднесуточной температурой в дни проведения СМАД, а также с разностью температур между днями зимнего и летнего визитов.

Влияние антигипертензивной терапии

Наличие АГТ, а также ее изменения влияют на амплитуду сезонной ВАД. В частности, в исследовании HOMED-BP изучались варианты коррекции лечения. Ранее (сентябрь-ноябрь) зимнее усиление АГТ приводило к уменьшению сезонной ВАД, в сравнении с поздним (декабрь-февраль, p<0,001). То же относилось и к летней коррекции лечения (уменьшение доз антигипертензивного препарата). По мнению авторов своевременная коррекция терапии на основании результатов СКАД может привести к уменьшению сезонной ВАД и, потенциально, к уменьшению риска ССО [10]. Разумеется, это положение, как и целесообразность уменьшения АГТ, нуждается в доказательствах. ИВАД в данном исследовании специально не изучалась.

В нашей работе АГТ получали 477 пациентов (61,9%). Специальные сезонные изменения интенсивности АГТ протоколом предусмотрены не были. ИВАД была ассоциирована с приемом бета-адреноблокаторов (p=0,036), их принимали 29,1% пациентов, относившихся к группе ИВАД по строгим критериям и 21,5% остальных пациентов. При анализе данных всех 770 пациентов оказалось, что в ИВАД

ассоциирована и с более интенсивной АГТ. При использовании определения, основанного на вариабельности клинического АД, в группе ИВАД АГТ не получали 30,4% пациентов, в то время как в группе с нормальной ВАД – 43,0%. В комбинированной терапии нуждались 32,5% больных из группы ИВАД, и лишь 22,8% остальных пациентов (p<0,001) для обоих сравнений.

Прогностическое значение

К настоящему времени накоплено мало данных относительно взаимосвязи сезонной ВАД и жестких конечных точек. Только опосредованное отношение к теме имеет исследование I. Aubiniere-Robb с соавт. [17]. Авторы изучили показатели офисного АД (> 169 000 измерений) у пациентов с АГ, посещавших клиники западной Шотландии (n=16 010). Данные об уровне АД были классифицированы на квартили в зависимости от ежемесячных метеорологических показателей (температура, заморозки, солнечная погода, дождь). По результатам 32-х летнего наблюдения наибольшая общая смертность отмечена у пациентов с самым сильным «ответом» АД на температуру окружающей среды (верхний квартиль на первом визите и нижний – на последующем). В отношении других метеорологических показателей достоверных результатов получено не было.

В исследовании HOMED-BP [10] общее количество ССО составило 79, из них «больших» – 45. В каждой из групп сезонной ВАД (см. выше) частота ССО составила менее 5%. Наибольший риск ССО отмечен в группе ИВАД (классификация проводилась на основании САД). При этом взаимосвязь риска ССО и величины сезонной ВАД оказалось U-образной: прогностически неблагоприятными были группы «значительной ВАД» (отношение рисков относительно группы «малой» ВАД 2,02; p=0,041) и ИВАД (отношение рисков=3,07; p=0,004).

В нашем исследовании сведения о конечных точках и витальном статусе получены у 528 больных, прошедших два визита, средний возраст 54,5±9,8 лет; 41,6% мужчин. Средняя продолжительность наблюдения составила 6,4±0,1 года. Конечные точки зарегистрированы у 50 больных, из них «большие» ССО [10] – у 37. Их распределение подробно описано в нашей более ранней публикации [14]. Необходимо отметить, что у 10 пациентов было зарегистрировано по 2 конечные точки, у 4 – по 3 конечные точки. Почти у всех этих пациентов (у 13 из 14) были инфаркт миокарда, либо нестабильная стенокардия.

Нам не удалось получить прямых доказательств взаимосвязи ИВАД и конечных точек. Более того, наличие конечных точек ассоциировалось с повышенной «нормальной» вариабельностью клинического САД и

Table 2. The relation between "winter-summer" BP difference (M±SD) and end-points (n=528) [14]

Таблица 2. Величина разницы «зима-лето» (M±SD) в зависимости от наличия конечных точек (n=528) [14]

Параметр	КТ нет (n=478)	КТ есть (n=50)	p
ΔСАДкл	5,0±1,5	5,7±1,7	0,001
ΔДАДкл	3,2±0,8	3,3±1,1	0,490
ΔСАД24	0,9±1,6	0,9±2,1	0,827
ΔДАД24	1,6±1,2	0,2±1,1	<0,0001
ΔСАДд	2,0±1,5	2,3±2,2	0,161
ΔДАДд	2,3±1,1	0,9±1,0	<0,0001
ΔСАДн	-1,8±1,8	-2,8±1,8	<0,0001
ΔДАДн	-0,1±1,4	-1,8±1,2	<0,0001

Данные представлены в виде M±SD
 Δ – разница показателей «зима-лето», кл – клиническое АД, 24 – усредненные показатели за 24 часа, д – усредненные показатели за дневной период, н – усредненные показатели за ночной период, КТ – конечные точки

тенденцией к ИВАД для показателей СМАД (табл. 2). Однако в отношении амбулаторного АД была отмечена диаметрально противоположная закономерность. Особого внимания заслуживает статистически значимое смещение в сторону ИВАД у больных с конечными точками 24-часового ДАД. Анализ чувствительности подтвердил гипотезу о взаимосвязи ИВАД для этого показателя и ССО, однако на грани статистической достоверности (p=0,0497). Таким образом, мы также наблюдали «U-образный эффект», однако в нашем случае этот эффект относился к разным методам измерения АД.

Возможные причины ИВАД

По мнению T. Hanazawa с соавт. [10] ИВАД маловероятна у лиц с нормальным АД и наиболее характерна для пациентов, получающих АГТ. Возможно, инвертированная вариабельность отражает патологический «ответ» механизмов, регулирующих АД, на изменения температуры окружающей среды. Зимний подъем АД у больных с «нормальной» (ordinal) сезонной ВАД обусловлен активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Эта физиологическая реакция может быть нарушена у части пациентов с АГ, что, возможно, объясняет уязвимость группы ИВАД в плане развития ССО. Второй причиной ИВАД может быть низкая приверженность АГТ, а также самостоятельная коррекция лечения пациентом. Это вполне вероятно, если летом больной отмечает сравнительно низкие цифры домашнего АД [18]. Теоретически ИВАД может наблюдаться у сезонных работников, например, занятых в сельском хозяйстве. Информацией о характере работы пациентов, как и о приверженности

АГТ авторы исследования HOMED-BP не располагают; у нас также нет подробных данных на этот счет об обследованной нами когорте. Таким образом, требуется специальное изучение причин ИВАД.

Заключение

В настоящее время очевидно дальнейшее усиление интереса к сезонной ВАД, которое ознаменовалось выпуском Консенсуса ESH на эту тему [19]. Одним из стимулов к созданию документа послужило исследование T. Gepts с соавт. [20], показавшее возможность диаметрально противоположной интерпретации результатов исследования с вмешательством у больных АГ в зависимости от учета или игнорирования сезонного фактора. По мнению G. Stergiou с соавт. [21] отсутствие поправки на сезонную вариабельность АД может привести также и к другим последствиям: недооценке воспроизводимости результатов измерения АД различными методами, неточному суждению об эффективности АГТ. Наконец, сезонный фактор может влиять даже на выраженность и достоверность взаимосвязи между повышенным уровнем АД и риском ССО.

Таким образом, накапливаются все новые факты и соображения, свидетельствующие о важности проблемы сезонной ВАД. Естественно, авторы первого Консенсуса по этой проблеме сосредоточили свое внимание на типичной, т.е. на нормальной ВАД. Действительно, по данным мета-анализа A. Kollias с соавт. [22] для большинства параметров в среднем характерна положительная сезонная ВАД: домашнее и офисное АД летом снижаются (САД/ДАД) на 6/3 мм рт.ст., а 24-х часовое АД – на 3,5/2 мм рт.ст. Исключение составляет ночное АД, для которого характерна умеренно выраженная ИВАД. По-видимому, клиническое и прогностическое значение нормальной сезонной ВАД подлежит изучению в первую очередь. Проблема ИВАД в Консенсусе [19] отражена весьма скромно.

В то же время результаты исследования HOMED-BP, а также наши собственные свидетельствуют о том, что у 15-25% пациентов с АГ наблюдается ИВАД. Согласно предварительным данным этот феномен воспроизводим (подтверждается результатами повторных СКАД [10], либо соответствует «строгим критериям»). В последнем случае все 6 основных показателей СМАД подтверждают ИВАД. По-видимому, пациенты с ИВАД составляют относительно «тяжелую» группу больных АГ. У них, по сравнению с пациентами с нормальной сезонной ВАД, выше риск ССО, более длителен стаж АГ, более выражены некоторые факторы риска (курение). Внимание заслуживает также проведенный нами индивидуальный анализ данных [13]. Значительная (> 10 мм рт.ст., нижний секстиль распределения) ИВАД отмечена примерно у 15% пациентов из обследованной нами когорты. Вполне возможно, что

для таких больных требуются особые подходы к диагностике и лечению АД.

ИВАД пока изучена явно недостаточно. В проекте HOMED-BP и нашем исследовании использованы принципиально разные методы измерения АД (длительный СКАД и два СМАД в течение одного года соответственно). Поэтому только дальнейшие исследования покажут, является ли ИВАД устойчивым, практически важным фенотипом АД или представляет собой лишь эпизод в течении АД. Мы предполагаем первое.

В таком случае практического значения ИВАД будет состоять в необходимости коррекции АДГ у таких па-

циентов (преимущественно – «усиление» в летний период).

Вместе с тем в проведенных к настоящему времени исследованиях сравнительно мало внимания уделялось описанию индивидуальных характеристик сезонной ВАД и ее воспроизводимости при использовании различных методов измерения АД. Важность изучения этой проблемы для суждения о клиническом значении вышеописанного феномена не вызывает сомнений.

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

References / Литература

1. Van Rossum CT, Shipley MJ, Hemingway H, et al. Seasonal variation in case-specific mortality are there high risk groups? 25-year follow-up of civil servants from the first Whitehall study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1109-16. DOI:10.1161/01.STR.21.9.1262.
2. Schinkawa A, Ueda H, Hasuo Y et al. Seasonal variation of stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1990; 21:1262-1267. DOI:10.1161/01.STR.21.9.1262.
3. Wang Y, Levy CR, Attja J, et al. Seasonal variation in stroke in the Hunter region, Australia: a 5-year hospital-based study, 1995-2000. *Stroke.* 2003;34:1144-50. DOI:10.1161/01.STR.0000067703.71251.B6.
4. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, et al. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling; factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J.* 1984; 289:1405-8. DOI:10.1136/bmj.289.6456.1405.
5. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ 3rd et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implication and possible mechanisms. *Arch Intern Med.* 2004;164:863-70. DOI:10.1001/archinte.164.8.863.
6. Segá R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens.* 1998;16(11):1585-92. DOI:10.1097/00004872-199816110-00004.
7. Modesti PA, 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(2):155-61. DOI:10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4.
8. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J.* 1982;285:919-23. DOI:10.1136/bmj.285.6346.919.
9. Rose G. Seasonal variation in blood pressure in man. *Nature.* 1961;189:235. DOI:10.1038/189235a0.
10. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, et al. Association between amplitude of seasonal variation in self-measured home blood pressure and cardiovascular outcomes: HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-14. DOI:10.1161/JAHA.117.008509.
11. Imai Y, Kario K, Shimada K, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertension Res.* 2012;35:777-95. DOI:10.1291/hyres.26.771.
12. Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res.* 2012;35:1102-10. DOI:10.1038/hr.2012.125.
13. Gorbunov VM, Smirnova MI, Koshelyaevskaya YaN, et al. Seasonal changes in blood pressure parameters in hypertensive patients in two regions of the Russian Federation: results of additional data analysis. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2018;5:70-6 (In Russ) [Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошеляев-

- ская Я.Н., и др. Сезонные изменения показателей артериального давления у больных артериальной гипертонией в двух регионах Российской Федерации. Результаты дополнительного анализа данных. *Профилактическая Медицина.* 2018;5:70-6]. DOI:10.17116/profmed.20182105170.
14. Gorbunov VM, Smirnova MI, Koshelyaevskaya YaN, et al. Seasonal blood pressure variability and its prognostic value in hypertensive patients (a prospective cohort study in two Russian Federation sites). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(6):36-42 (In Russ) [Горбунов В.М., Смирнова М.И., Кошеляевская Я.Н., и др. Изучение сезонной вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией с оценкой исходов (когортное проспективное исследование в двух городах Российской Федерации). *Профилактическая Медицина.* 2020;23(6):36-42]. DOI:10.17116/profmed20202306136.
15. Minami J, Kawano Y, Yshimitsu T, et al. Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:1421-5. DOI:10.1097/00004872-199612000-00006.
16. Nakajima J, Kawamura M, Fujiwara T, et al. Body height is a determinant of seasonal blood pressure variation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2000;23:587-92. DOI:10.1291/hyres.23.587.
17. Aubiniere-Robb L, Jeemon P, Hastie CE, et al. Blood pressure response to patterns of weather fluctuations and effect on mortality. *Hypertension.* 2013;62:190-6. DOI:10.1161/HYPERTENSION-AHA.111.00686.
18. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Arch Intern Med.* 2008;168:488-94. DOI:10.1001/archinternmed.2007.72.
19. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens.* 38:1235-43. DOI:10.1097/HJH.0000000000002341.
20. Gepts T, Nguen AM, Cleland C, et al. Accounting for blood pressure seasonality alters evaluation of practice-level blood pressure control intervention. *Am J Hypertens.* 2020;33:220-2. DOI:10.1093/ajh/hpz179.
21. Stergiou GS, Palatini P, Kollias A, et al. Seasonal blood pressure variation: a neglected confounder in clinical hypertension research and practice. *Am J Hypertens.* 2018;33(7):595-6. DOI:10.1093/ajh/hpaa056.
22. Kollias A, Kiriakoulis KG, Stamboliu E, et al. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2020;38(5):791-8. DOI:10.1097/HJH.0000000000002355.

About the Authors / Сведения об авторах:

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

Смирнова Марина Игоревна [Marina I. Smirnova]
ORCID 0000-0002-6208-3038

Кошеляевская Яна Николаевна [Yana N. Koshelyaevskaya]
eLibrary SPIN 8660-0502, ORCID 0000-0001-5187-6190

Пануева Наталья Николаевна [Natalya N. Panueva]
eLibrary SPIN 4098-3522

Фурман Николай Викторович [Nikolai V. Furman]
ORCID 0000-0002-5686-6431

Долотовская Полина Владимировна [Polina V. Dolotovskaya]
eLibrary SPIN 8240-2328, ORCID 0000-0002-7515-1722